

## Суперинфекция гепатита E как фактор развития острой печеночной энцефалопатии на фоне HBV-ассоциированного цирроза печени

С.В. БАРАМЗИНА<sup>1</sup>, О.Н. ЛЮБЕЗНОВА<sup>1</sup>, А.А. БОНДАРЕНКО<sup>1</sup>, А.В. ПРОТАСОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия;

<sup>2</sup>КОГБУЗ «Кировская инфекционная клиническая больница», Киров, Россия

### Аннотация

В статье представлен анализ клинического случая суперинфекции аутохтонного острого гепатита E на фоне HBV-цирроза печени. HEV-инфекция была диагностирована у 39-летнего мужчины, не выезжавшего за пределы области и страны в течение длительного времени и употреблявшего некипяченую воду. Особенности заболевания в неэндемичном регионе явились: тяжелое течение гепатита E на фоне цирроза HBV-этиологии с развитием клинической картины острой печеночной недостаточности и энцефалопатии, наличие выраженного синдрома цитолиза, холестаза, печеночно-клеточной недостаточности и длительная реконвалесценция. Своевременное обращение больного за медицинской помощью и проведение интенсивной патогенетической терапии суперинфекции гепатита E позволили сохранить жизнь больного. Однако прогноз для дальнейшей жизни пациента неблагоприятный, вследствие субмассивного некроза печени и риска быстрой декомпенсации цирроза. В современных условиях в России при расшифровке недифференцированных острых гепатитов у лиц с циррозами иной этиологии (вирусными, алкогольными, лекарственными) необходимо включать в схему обследования определение HEV<sub>RNA</sub> и a/HEV IgM и IgG.

*Ключевые слова:* острый аутохтонный гепатит E, HBV-цирроз печени, острая печеночная энцефалопатия.

## Superinfection of hepatitis E as a factor in the development of acute hepatic encephalopathy on the background of HBV-cirrhosis of the liver

S.V. BARAMZINA<sup>1</sup>, O.N. LYUBEZNOVA<sup>1</sup>, A.L. BONDARENKO<sup>1</sup>, A.V. PROTASOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Infectious Clinical Hospital, Kirov, Russia

The article presents an analysis of the clinical case of superinfection of autochthonous acute hepatitis E against the background of HBV-cirrhosis of the liver. HEV infection was diagnosed in a 39 year old man who did not travel outside the region and the country for a long time and used unboiled water. The peculiarity of the disease in the non-endemic region was: a severe course of hepatitis E against the background of HBV etiology, with the development of the clinic for acute hepatic insufficiency and encephalopathy, the presence of severe cytolysis syndrome, cholestasis, hepatic-cell insufficiency and prolonged convalescence.

Timely treatment of the patient for medical aid and intensive pathogenetic therapy of hepatit-E superinfection with compensated HBV-cirrhosis allowed to save the patient's life. However, the prognosis for the patient's later life is unfavorable, due to submissive liver necrosis and the risk of rapid decompensation of cirrhosis. When deciphering undifferentiated in Russia acute hepatitis in persons with cirrhosis of another etiology (viral, alcoholic, medicinal), it is necessary to include the definition of HEV<sub>RNA</sub> and HEV IgM and G. in the survey design.

*Keywords:* acute autochthonous hepatitis E, HBV-cirrhosis, acute hepatic encephalopathy.

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГЕ – гепатит E

КИКБ – Кировская инфекционная клиническая больница  
МНО – международное нормализованное отношение  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ЩФ – щелочная фосфатаза

Успешная в мировом масштабе вакцинация против гепатита В, начатая в 80-х годах XX в., позволила значительно снизить заболеваемость острыми и хроническими формами вызванной вирусом гепатита В инфекции (HBV). Несмотря на это в России, по данным экспертов Роспотребнадзора, насчитывается до 3 млн таких больных [1, 2]. Хронический гепатит В является причиной таких неблагоприятных исходов, как цирроз и первичный рак печени, преждевременная смерть, провоцирует развитие многообразных внепеченочных проявлений. Больной с хроническим процессом, вызванным HBV-вирусом, относится к группе риска по развитию осложнений в случае суперинфекции другими гепатотропными вирусами – HDV, HCV, HAV, HEV, TTV [3, 4].

На территории Российской Федерации в настоящее время все чаще начали регистрироваться случаи аутохтонного гепатита E (ГЕ) и выявлены анклавы заболевания. Официальная регистрация ГЕ в стране начата с 2013 г., заболеваемость составила 0,06–0,07 на 10 тыс. населения [2, 5, 6]. В Кировской области (север Волго-Вятского региона) с 2016 г. стали регистрироваться случаи аутохтонной HEV-инфекции, в том числе и у больных с хроническими вирусными гепатитами, что представляет практический интерес. Приводим клиническое наблюдение.

**Больной Z.**, 39 лет, поступил в Кировскую инфекционную клиническую больницу (КИКБ) 20.05.2016 г. с жало-

бами на слабость, анорексию, повышение температуры тела 38 °С, желтуху кожи и склер.

Из **анамнеза болезни** известно, что в детстве после переливания крови перенес острый гепатит В. Имеет установленный диагноз «хронический гепатит В». Однако на диспансерном учете по заболеванию не состоял, жалоб не предъявлял, регулярное обследование и лечение не проводилось.

Заболел остро 16.05.2016 г., когда отметил повышение температуры до 38–39 °С, слабость. При обращении к терапевту больному поставлен диагноз «ОРЗ», рекомендована патогенетическая и симптоматическая терапия. В течение 3 дней положительной динамики в состоянии не отмечено, сохранялась интоксикация. В связи с этим пациенту назначены рентгенография легких, общий и биохимический анализ крови. 20.05.2016 г. больной отметил потемнение мочи, врачом зафиксированы желтуха, увеличение печени на 1–2 см. В биохимическом анализе крови: аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – 14 322 ед/л (**превышение нормальных значений в 359 раз**), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 9068 ед/л (**превышение нормальных значений в 226 раз!**) протромбин – 34%. Направлен в КИКБ с диагнозом: «Гепатит А, желтушная форма, тяжелое течение на фоне хронического гепатита В».

**Эпидемиологический анамнез и анамнез жизни.** Работает в НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России техником-оператором (контакта с кровью и ее компонентами нет). В семье 4 человека, все здоровы. За последние 6 мес с инфекционными больными не контактировал, травм, операций не было, за пределы Кировской области и страны не выезжал. Личную гигиену соблюдает, воду пьет кипяченую. Отмечает периодическое употребление некипяченой воды из скважины в дачном поселке в течение апреля-мая 2016 г.

При **осмотре** в день поступления выявлено: состояние тяжелое (по совокупности клинико-лабораторных данных), температура тела 37,3 °С, на вопросы отвечает правильно, вялый. Кожа и склеры иктеричные, сыпи и геморрагий нет. В ротоглотке гиперемии нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД – 130/90 мм рт. ст., пульс – 72 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный, печень на 2 см выступает из-под края ребра, селезенка не пальпируется. Моча темная, диурез адекватный, стула не было.

При **лабораторном обследовании**: общий анализ крови от 20.05.2016 г.: Hb – 138 г/л, эр. –  $4,7 \cdot 10^9$ /л, л. –  $8,8 \cdot 10^9$ /л, тр. –  $60 \cdot 10^9$ /л, п. – 4%, с. – 78%, э. – 0%, б. – 0%, лимф. – 12%, мон. – 6%, токсическая зернистость нейтрофилов – ++, СОЭ – 14 мм/ч. **Биохимический анализ крови**: АЛТ – 9807 ед/л (**превышение нормальных значений в 245 раз!**), АСТ – 6212 ед/л (**превышение нормальных значений в 155 раз!**), билирубин общий – 114,6 мкмоль/л (прямой – 65,6 мкмоль/л), тимоловая проба – 9,23 ед. SH, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 365,5 ед/л (норма – 46 ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 405,6 ед/л (норма – 150 ед/л), протромбин – 23,0%, международное нормализованное отношение (МНО) – 2,84. Общий белок – 73,7 г/л, альбумины – 40,8 г/л. **УЗИ органов брюшной полости**: размеры правой доли печени – 176 мм, левой доли печени –

67 мм, эхогенность паренхимы умеренно повышена, структура – однородная, диаметр воротной вены – 9 мм (норма – 13 мм), нижней полой вены – 26,5 мм (норма – 25 мм), печеночных вен – 10 мм (норма – 10 мм). Размер селезенки – 130–162 мм площадь – 68 см<sup>2</sup> (норма – до 50 см<sup>2</sup>), диаметр селезеночной вены в воротах – 7 мм (норма – 8 мм).

**Заключение:** УЗ-признаки гепатомегалии за счет правой доли, сплено-мегалия, начальные признаки портальной гипертензии, неравномерное утолщение стенок желчного пузыря на фоне воспалительного процесса, асциты нет.

Учитывая жалобы, данные эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни (факт употребления некипяченой воды за 1 мес до развития заболевания, наличие ХГВ в течение 30 лет), выраженный синдром цитолиза, умеренную гипербилирубинемия за счет прямой фракции, значительное снижение белково-синтетической функции печени (протромбиновый индекс – ПТИ – 23%, альбумин – 40,8 г/л), выраженную тромбопению –  $60 \cdot 10^6$ /л и синдром холестаза, поставлен предварительный диагноз: «Гепатит А, желтушная форма, тяжелой степени тяжести, на фоне хронического гепатита В (цирроза печени?). Острая печеночная недостаточность, прекома I».

В течение 5 дней пребывания в стационаре состояние больного оценивалось как тяжелое, но стабильное, симптомы печеночной энцефалопатии не выявлялись.

На 6-й день болезни больной отмечает слабость, отсутствие аппетита, однако «готов идти на работу», много смеется. В пространстве и времени ориентирован, на вопросы не всегда отвечает правильно. Температура тела – 36,2 °С, желтуха в динамике выросла. Появились обильная геморрагическая сыпь на коже предплечий, плеч, голенях, стопах, кровоточивость десен. В местах инъекций – обширные экхимозы. Край печени на 5 см выступает из-под края реберной дуги, плотный, умеренно болезненный, селезенка не увеличена; выраженные ахолия и холурия.

С 8-го по 11-й день болезни больной находился в реанимационном отделении КИКБ. Поводом для перевода послужило нарастание геморрагической сыпи, которая стала носить сливной характер, усиление желтухи, уменьшение размеров печени (край печени на уровне ребра), увеличение размеров селезенки. Лабораторная динамика отрицательная: появление билирубин-ферментной и билирубин-протеидной диссоциации: снижение уровня АЛТ до 1192,0 ед/л, АСТ – до 100 ед/л, повышение билирубина до 247,2 мкмоль/л (прямой билирубин – 142,6 мкмоль/л). Резкое угнетение белок-синтезирующей функции печени: протромбин – 13,2–16,7%, МНО – 4,65–3,77, общий белок – 63,1 г/л, альбумин – 30 г/л. Сохранились явления холестаза: ГГТП – 211,1 ед/л, ЩФ – 390,0 ед/л.

На фоне интенсивной патогенетической терапии (объем инфузий 1,5–2 л/сут, преднизолон+дексаметазон, лактулоза, гепа-мерц, пентоксифиллин, гептрал) состояние больного стабилизировалось, и он был переведен в отделение вирусных гепатитов для дальнейшего лечения. Иммуноферментный анализ на маркеры вирусных гепатитов от 21.05.2016 г.: **HBsAg – обнаружен, HBcor IgM – обнаружены**, HBeAg – не обнаружен, anti-VGA IgM и IgG – не обнаружены, **anti-VGE IgM – обнаружены**.

Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени DNA HBV и RNA HCV не обнаружены.

7.07.2016 г., на 49-й день болезни, когда уровень АЛТ/АСТ снизился соответственно до 40 и 39 ед/л, а обще-

*Сведения об авторах:*

Любезнова Ольга Николаевна – к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней КГМУ

Бондаренко Алла Львовна – д.м.н., зав. каф. инфекционных болезней КГМУ

Протасов Алексей Викторович – врач-инфекционист КОГБУЗ «Кировская инфекционная клиническая больница»

*Контактная информация:*

Барамзина Светлана Викторовна – к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней КГМУ; тел.: +7(909)144-00-33; e-mail: sw3837@mail.ru

го билирубина – до 30,5 мкмоль/л, была проведена фиброэластометрия печени. Показатель эластичности ткани печени составил 32,4 кПа, что соответствовало F4 по шкале METAVIR. IQR – 9,3 кПа, IQR/ср. – 29%, размах значений – 28,4–48,0 кПа.

Пациенту поставлен окончательный диагноз: «**Острый гепатит E, желтушная форма, тяжелая степень, холестагический вариант. Острая печеночная недостаточность, прекома I. Хронический гепатит B, фаза интеграции, на стадии цирроза печени класс «А» по Child-Pugh (6 баллов), 11 баллов по шкале MELD, портальная гипертензия, гиперспленизм, фиброз – F4 по шкале METAVIR, хроническая печеночная недостаточность 1-й степени**».

Стадия компенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита В установлена на основании длительности заболевания >30 лет, данных фиброэластометрии печени, выявленных начальных признаков портальной гипертензии (расширение нижней полой вены до 26,5 мм, пограничные значения размеров печеночных вен), стойкого синдрома гиперспленизма и спленомегалии.

Длительность стационарного лечения составила 61 сут, характеризовалась затяжной желтухой, холестагизмом, сохраняющейся тромбоцитопенией (тр.  $133 \cdot 10^6/\text{л}$ ). Больной выписан в удовлетворительном состоянии. Пациенту рекомендовано пожизненное диспансерное наблюдение в кабинете инфекционных заболеваний, проведение фиброгастродуоденоскопии и УЗИ с доплерографией сосудов печени (для уточнения степени портальной гипертензии), проведение противовирусной терапии современными аналогами нуклеозидов/нуклеотидов: энтекавир или тенофовир.

## Обсуждение

HBV-ассоциированный цирроз печени является серьезным фактором риска преждевременной смерти больных при суперинфекции другими гепатотропными вирусами, такими как HDV/HEV/HAHV/HCV [1, 3, 4]. Данное клиническое наблюдение подтверждает необходимость обследования больных с предварительным диагнозом вирусного гепатита «ни А, ни С, ни G», проживающих на европейской территории России, на HEV-инфекцию. У представленного больного в отсутствие динамического наблюдения сформировался обусловленный HBV-инфекцией цирроз печени,

который на стадии компенсации клинически ничем себя не проявлял. В соответствии с рекомендациями EASL 2012 г. [4], и российскими клиническими рекомендациями по лечению гепатита В 2015 г. [3], больным HBV-циррозом показано пожизненное проведение противовирусной терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с целью ремоделирования фиброза ткани печени, профилактики неблагоприятных исходов, а также вакцинация от гепатита А и Е. В мире разработаны и эффективно применяются вакцины против гепатита А и Е у данной группы пациентов с целью профилактики развития острой печеночной энцефалопатии и смерти [5–8]. В России пока вакцинация от гепатита Е недоступна.

Из приведенного примера также следует, что УЗИ печени без доплеровского исследования кровотока в портальной и печеночных венах малоинформативно для диагностики компенсированного цирроза. А транзитная эластометрия печени, напротив, является быстрым и достоверным методом определения степени фиброза, особенно в далеко зашедших стадиях [3, 4]. Поэтому следует рекомендовать больным с хроническими вирусными гепатитами данное неинвазивное исследование с целью определения тяжести фиброза и установления показаний для проведения противовирусной терапии и вакцинации против энтеральных вирусных гепатитов.

В условиях недиагностированного HBV-цирроза суперинфекция острого гепатита Е в представленном случае привела к развитию острой печеночной энцефалопатии, с небывалым по уровню синдромом цитолиза (**превышение нормальных значений в 359 раз!**), снижением уровня протромбина, развитием геморрагического синдрома, холестаза, тромбоцитопенией, глубоким подавлением репликации HBV (отсутствие HBV DNA). Своевременная проведенная патогенетическая терапия (преднизолон+дексаметазон, лактулоза, гепа-мерц, пентоксифиллин, гептрал, инфузии до 2 л/сут) позволила сохранить жизнь пациента. Однако прогноз для дальнейшей жизни больного серьезный. Массивный некроз гепатоцитов в объеме 60–70% может в дальнейшем привести к быстрой декомпенсации цирроза на фоне возобновления репликации HBV-вируса с риском летального исхода в предстоящие 3 мес до 6% при величине индекса MELD 11 баллов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ № 204. Женева: ВОЗ; 2015. Доступно по ссылке: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/) (ссылка активна на 20.03.2016) [WHO. Hepatitis B. News bulletin WHO N 204. Geneva: WHO; 2015. Available from: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/) (the link is active on 20.03.2016) (In Russ.)].
2. Роспотребнадзор по Кировской области и РФ. Доступно по ссылке: <http://www.43.rospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru> (ссылки активны на 20.03.2016) [Rosspotrebnadzor across the Kirov region and the Russian Federation. Available from: <http://www.43.rospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru> (the links are active on 20.03.2016) (In Russ.)].
3. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., редакторы. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015 [Ivashkin VT, Yushchuk ND, editors. *Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepetitami B i C* [Guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis b and C]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического гепатита В. *Journal of Hepatology*. 2012;57:167-85. Доступно по ссылке: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue8/Russian-Report.pdf> [Clinical guidelines of the European Association for the study of liver diseases: the treatment of chron-

ic hepatitis B. *Journal of Hepatology*. 2012;57:167-85. Available from: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue8/Russian-Report.pdf> (In Russ.)].

5. Гепатит Е. Информационный бюллетень ВОЗ № 280 Женева: ВОЗ; 2015. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/> (ссылка активна на 27.04.2016) [Hepatitis E. News bulletin WHO N 280. Geneva: WHO; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/> (the link is active on 27.04.2016) (In Russ.)].
6. Малинникова Е.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита Е в Российской Федерации. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва; 2014; 330 с. Доступно по ссылке: [http://www.crie.ru/pdf/disser2\(malinnikova\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/disser2(malinnikova).pdf) [Malinnikova EYu. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis E in the Russian Federation. Abstract of dissertation ... Doct. med. Sciences. Moscow; 2014; 330 p. Available from: [http://www.crie.ru/pdf/disser2\(malinnikova\).pdf](http://www.crie.ru/pdf/disser2(malinnikova).pdf) (In Russ.)].
7. Sclair SN, Schiff ER. An update on the hepatitis E virus. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(2):304. doi: 10.1007/s11894-012-0304-2
8. Sarkar S, Rivera EM, Engle RE, et al. An epidemiologic investigation of a case of acute hepatitis E. *J Clin Microbiol*. 2015;53(11):3547-52. doi: 10.1128/JCM.01189-15

Поступила 06.04.17