

УДК 616.36-002.18-036

**ГЕПАТИТ Е**  
**Клінічні спостереження**

Н.М. Прикуда<sup>1</sup>, Р.Ю. Грицко<sup>1</sup>, А.М. Задорожний<sup>1</sup>, Ю.О. Гев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна інфекційна лікарня

**Ключові слова:** гепатит Е, HEV, авідність, мікст-інфекція.

**ГЕПАТИТ Е**  
**Клинические наблюдения**

Н.М. Прыкуда, Р.Ю. Грицко, А.М. Задорожний, Ю.О. Гэв

В статье описаны клинические случаи гепатита Е, зарегистрированные в неэндемичном регионе Украины (Львовская область). В одном из них отмечено обострение хронического гепатита В с появлением высокой концентрации anti-HBc IgM, что не типично для ХГВ. Авторы объясняют это суперинфекцией. Сделано заключение о целесообразности более широкого обследования больных вирусными гепатитами на anti-HEV. Об этом свидетельствует частота выявления антител к HEV у населения и работников животноводства в неэндемичном регионе.

**Ключевые слова:** гепатит Е, HEV, авидность, микст-инфекция.

**HEPATITIS E**  
**Clinical Observation**

N.M. Prykuda, R.Yu. Hrytsko, A.M. Zadorozhnyi, Yu.O. Hev

Clinical cases of hepatitis E, registered in non-endemic region of Ukraine (Lviv region) have been described in the article. Exacerbation of chronic hepatitis B with presence of high concentration of anti-HBc IgM has been noted in one of them, which is not typical for chronic hepatitis B. Authors explain it as superinfection. Conclusion concerning expediency of more thorough examination of patients with viral hepatitis for presence of anti-HEV has been made. The proof is the incidence of detection of antibodies to HEV in population and workers in animal husbandry in non-endemic region.

**Key words:** hepatitis E, HEV, avidity, mixed infection.

Гепатит Е – це переважно ендемічне захворювання, найбільш поширене у країнах із тропічним та субтропічним кліматом. За даними сучасних літературних джерел щороку на гепатит Е (ГЕ) хворіє близько 1 млн осіб, а 2-7% здорового дорослого населення мають антитіла до вірусу гепатиту Е (HEV) [1-3]. Для ГЕ притаманні епідемічні спалахи, які повторюються кожні 5-8 років, а також спорадичні випадки, що постійно реєструються. Донедавна ендемічними щодо ГЕ вважалися лише країни Азії, Африки та Південної Америки, де на частку даного захворювання припадало близько 50% усіх випадків вірусних гепатитів. Найбільші спалахи зареєстровані в Індії та Китаї [4, 5]. Описані також великі спалахи захворювання і на території Радянського Союзу (зокрема в Туркменістані) [6]. Окремі спорадичні випадки ГЕ, які реєструвалися у країнах Західної Європи, пов'язували, насамперед, з туризмом і міграцією населення [7]. В останні роки прослідковується збільшення кількості випадків гепатиту Е в неендемічних регіонах [2, 3].

На сьогоднішній день виділено і вивчається 5 генотипів HEV. Вважається, що 1-й та 2-й генотипи найчастіше зустрічаються у країнах Азії, Африки та Південної Америки і асоціюються з тяжким перебігом захворювання. Найбільш поширеним є 3-й генотип, який є причиною спорадичних випадків гострого ГЕ у багатьох країнах Північної Америки та Європи (Італія, Греція, Іспанія, Британія) [8, 9]. Цей генотип HEV поширений і на території Росії [6]. Особливістю віру-

су 3-го генотипу є здатність викликати захворювання не тільки людей, а й тварин, зокрема гризунів, диких кабанів, оленів, домашніх свиней та ягнят. А тому поширення захворюваності на неендемічних територіях пов'язують також із наявністю природного інфекційного вогнища серед тварин. Цей факт підтверджує частота виявлення антитіл до HEV у працівників тваринництва. Так, при обстеженні працівників свиноферм, розташованих на території Львівської, Тернопільської та Хмельницької областей, частота виявлення anti-HEV становила 7,8% [10]. Описані випадки виникнення захворювання після вживання в їжу м'яса диких кабанів та оленів. Спалах ГЕ в 2003 році в Японії, описаний S. Tei та співавторами, пов'язують із вживанням сирової печінки оленя [11].

Донедавна 4-й генотип HEV виявляли у людей хворих на гепатит Е та у домашніх свиней лише на території країн Азії. За даними Y. Woontra та співавторів, у 15 хворих з діагностованим ГЕ у Франції протягом 2009-2012 років та у 5 хворих в Італії (Лаціо) в 2011 році ідентифіковано 4-й генотип вірусу [12]. Виділяють також 5-й генотип HEV, але він зустрічається винятково у птахів [13, 14].

Зазвичай гепатит Е перебігає в легких та середньотяжких формах і завершується повним одужанням хворого. Хворіють, в основному, особи молодого віку. Особливо небезпечний ГЕ для вагітних жінок, оскільки у них захворювання характеризується тяжким перебігом із розвитком ДВЗ-синдрому, гострої ниркової недостат-

ності, а летальність сягає більше 25% [15]. Ускладнюється перебіг гострого гепатиту у хворих із вираженими імунodefіцитами, а також на тлі хронічних захворювань печінки. У таких випадках ГЕ може прогресувати у хронічну форму, часто з розвитком цирозу печінки [16, 17].

Наводимо дані про пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ЛОІКЛ протягом жовтня 2013 року з діагнозом: гепатит Е. Слід зауважити, що жоден із них не відвідував регіони, які вважаються ендемічними щодо ГЕ, і не контактував з особами, що проживають на території цих регіонів.

*Пацієнт К.*, 64 роки, житель смт. Нового Роздолу, поступив у Львівську обласну інфекційну лікарню 1.10.2013 року на 7-й день захворювання. З анамнезу відомо, що хвороба розпочалась гостро, 24.09.2013р., коли на фоні підвищення температури тіла до субфебрильних цифр з'явилися нудота, блювання, ломота в м'язах, біль у суглобах. Цього ж дня пацієнт помітив пожовтіння склер і шкірних покривів. На момент поступлення утримувались артралгічні та диспепсичні прояви.

Захворювання характеризувалося середньотяжким перебігом. Протягом усього жовтяничного періоду утримувались прояви астенії, зниження апетиту, нудота. Покращення стану співпало із зменшенням жовтяниці шкірного покриву.

При обстеженні пацієнта отримані наступні результати лабораторних досліджень. Загальний аналіз крові від 2.10.2013 р.: Нб – 151 Г/л, еритроцити – 4,0 Т/л, лейкоцити – 11,6 Г/л, ео-

зинофіли – 1%, паличкоядерні – 6%, сегментоядерні – 40%, лімфоцити – 48%, моноцити – 5%, ШОЕ – 15 мм/год, тромбоцити – 310 Г/л; біохімічні показники крові: загальний білірубін – 326,4 мкмоль/л, прямий білірубін – 236,5 мкмоль/л, непрямий білірубін – 89,9 мкмоль/л, АлАТ – 14,1 мкмоль/л, тимолова проба – 6,9 Од; ГГТ – 152,0 од/л, амілаза – 14,8 мг/(год.хмл), ЛФ – 4,0 мккат/л; протеїнограма: загальний білок – 64,5 г/л, альбуміни – 61,9%, глобуліни – 38,1% ,  $\alpha_1$  – 3,1%,  $\alpha_2$  – 6,0%,  $\beta$  – 12,2%,  $\gamma$  – 16,8%; коагулограма: протромбіновий час – 19', протромбіновий індекс – 79%, фібриноген – 4,0 г/л, гематокрит – 46%; сечовина – 7,2 ммоль/л, креатинін – 82,4 мкмоль/л, цукор крові – 4,0 ммоль/л. УЗД органів черевної порожнини: печінка помірно збільшена (ПЗР – 17,5 см), паренхіма дещо гіпоехогенна. У воротах – множинні лімфовузли розміром до 1,3×0,7 см, жовчні протоки не розширені. Жовчний міхур скорочений. Підшлункова залоза не потовщена. Селезінка зреагована. Нирки нормальних розмірів. ЧМС не розширена.

Беручи до уваги артралгічний синдром у продромальному періоді хвороби, запідозрений гепатит В. Проте, при серологічному дослідженні методом ІФА HBsAg не виявлений, ПЛР на HBV DNA від'ємна. Маркери гепатитів А і С також не виявлені. Детальніше обстеження дало змогу діагностувати у пацієнта ГЕ: у хворого наявні anti-HEV IgM у високій концентрації (індекс серопозитивності – 7,3).

Хворий отримував препарати лактулози, 10% розчин магнію сульфату

per os, сорбенти, в/в краплинно 5% розчин глюкози з вітаміном С, реосорбілакт, ксилат. З 7-го дня від початку лікування почалось поступове покращення загального самопочуття хворого: зменшувалась вираженість диспептичного та астеничного синдромів, слабшала жовтяниця склер і шкірних покривів. Виписаний на 29-й день з моменту госпіталізації в задовільному стані.

*Пацієнтка* Ш., 22 роки, також жителька смт. Новий Розділ, знаходилась на стаціонарному лікуванні в інфекційному стаціонарі з 15.10.2013 року. Поступила на 3-ю добу захворювання із скаргами на загальну слабкість, нудоту, блювання, пожовтіння склер і шкірних покривів. Диспептичні прояви, астеничний синдром утримувались у хворої протягом 2 тижнів, а покращення загального самопочуття пацієнтки спостерігалось лише в період спадання жовтяниці.

Отримано наступні результати лабораторних досліджень: загальний аналіз крові 16.10.2013 р.: Нв – 134 Г/л, еритроцити – 4,0 Т/л, лейкоцити – 6,6 Г/л, еозинофіли – 2%, паличкоядерні – 18%, сегментоядерні – 40%, лімфоцити – 30%, моноцити – 10%, ШОЕ – 9 мм/год, тромбоцити – 211 Г/л; біохімічні показники крові: вміст загального білірубину в динаміці – 137,2 → 198,7 → 30,7 мкмоль/л, прямий білірубін – 94,6 → 151,4 → 11,8 мкмоль/л, непрямий білірубін – 42,6 → 47,3 → 18,9 мкмоль/л, АлАТ – 40,2 → 43,2 → 3,1 мкмоль/л, тимолова проба – 5,0 → 17,8 Од, ГГТ – 218,7 од/л, амілаза – 18,0 мг/(год.×мл), ЛФ – 3,8 мккат/л; протеїнограма: загальний

білок – 72,0 г/л, альбуміни – 54,3%, глобуліни – 45,7%, α1 – 3,0%, α2 – 9,5%, β – 11,7%, γ – 21,5%; коагулограма: протромбіновий час – 21', протромбіновий індекс – 71%, фібриноген – 3,1 г/л, гематокрит – 55%; сечовина – 4,3 ммоль/л, креатинін – 78,1 мкмоль/л, цукор крові – 4,0 ммоль/л.

При обстеженні на вірусні гепатити виявлені маркери гепатитів В і Е: HBsAg, HBV DNA, anti-HBc IgM (індекс серопозитивності – 10) та anti-HBcIgG (індекс серопозитивності – >7); anti-HEV IgM зареєстровані у значній концентрації – індекс серопозитивності становить 6,8. При повторному обстеженні через 10 днів відзначено зростання титру HBsAg у 3,5 рази.

УЗД органів черевної порожнини: печінка біля краю реберної дуги, паренхіма однорідна. В воротах декілька лімфовузлів розміром до 1,5×0,6 см. Жовчний міхур скорочений, не містить жовчі. Підшлункова залоза не потовщена; селезінка зреагована. Нирки нормальних розмірів, паренхіма не потовщена, ЧМС не розширена.

Отже, у хворої встановлена мікстинфекція: гепатити В та Е. Особливістю цього випадку гепатиту В є одночасна наявність anti-HBc IgG та anti-HBc IgM у високій, до того ж майже в однаковій концентрації.

Відомо, що у хворих на гострий гепатит В anti-HBc IgG відсутні або можуть з'являтися лише через кілька тижнів/місяців від початку хвороби, натомість при хронічному гепатиті anti-HBc IgM відсутні, або концентрація їх є значно меншою, ніж при гострому гепатиті; у таких хворих пере-

важають специфічні імуноглобуліни G. Таке співвідношення специфічних імуноглобулінів як у даної хворої, значно ускладнює діагностику, точніше – розмежування гострого та хронічного гепатиту B. У таких випадках єдиним, на сьогодні, реальним способом вирішення цього аспекту хвороби є визначення авідності антитіл [18]. Авідність anti-HBcor IgG у пацієнтки із гепатитом B та E виявилась високою – 55%, що вказує на значну тривалість HB-вірусної інфекції, а це виключає гострий гепатит B.

Особливістю даного захворювання було також те, що клінічних проявів та клініко-лабораторних показників (крім авідності антитіл), які б свідчили про хронічний гепатит B, у хворої виявити не вдалося. Захворювання виникло гостро, до цього пацієнтка вважала себе здоровою. Створюється враження, що йдеться про приховану форму ХГВ, яка загострилась під впливом суперінфекції. Про загострення свідчить активний синтез anti-HBc IgM. На нашу думку, на таку можливість вказує і наростання титру HBsAg.

Хворій призначено лікування: препарати лактулози, сорбенти, в/в краплинно 5% розчин глюкози з вітаміном C, реосорбілакт. Починаючи з 15-ї доби з моменту госпіталізації у хворої спостерігалось зниження показників загального білірубіну, поступове зменшення активності АлАТ, покращувався апетит, зменшились прояви астеничного синдрому. Виписана додому в задовільному стані на 21-й день з моменту госпіталізації. Хвора взята на диспансерний облік для наступно-

го спостереження за розвитком ХГВ – хоча вона виписана в задовільному стані, передбачити подальші можливі ускладнення активного ХГВ складно.

Наведене клінічне спостереження свідчить про те, що у хворих на гепатит B доцільно визначати anti-HBc обох класів імуноглобулінів, бо в окремих випадках навіть високий вміст anti-HBc IgM не виключає ймовірність хронічного гепатиту – останнім часом з'явилися численні повідомлення про приховану форму ХГВ, що може загострюватись і клінічно проявлятися внаслідок нашарування гепатитів A та E [2].

Розглянуті випадки GE, що виникли у неендемичному регіоні України, свідчать про наступне:

1. Доцільність ширшого впровадження методів виявлення anti-HEV у клінічну практику в неендемичних по GE регіонах для обстеження хворих на вірусні гепатити.
2. Раптове загострення хронічного гепатиту (підвищення активності АлАТ у 20 разів і більше, поява антитіл, що належать до IgM) є показником для виключення суперінфекції – не тільки гепатиту D, але й інших гострих гепатитів, у тому числі GE. У випадках, подібних до наведеного вище (хворий із мікст-інфекцією), доцільно визначати авідність специфічних імуноглобулінів класу G.
3. Нашарування GE на хронічний гепатит може призводити до інтенсивного загострення, що є небезпечним і потребує ретельного нагляду за подальшим перебігом хвороби.

### Література

1. Dalton H.R., Stableforth W., Hezeldine S. et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27. – P. 579-585.
2. Кюрегян К.К. Малекулярно биологические основы контроля вирусных гепатитов / К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов – М.: Изд. Икар, 2013. – 336 с.
3. Грицко Р.Ю. Гепатит Е. Стан проблеми / Р.Ю. Грицко, О.Б. Ворожбит, Ю.Б. Бідюк // *Гепатологія.* – 2010. - №1. – С.13-20.
4. Khuroo M.S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type / M.S. Khuroo // *Am J Med.* – 1980. – Vol.68. – P.818-824.
5. Bradley D.W. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis / D.W. Bradley // *Br Med Bull.* – 1990. – Vol. 46. – P.442-461.
6. Михайлов М.І. Вірусний гепатит Е: проблеми вивчення / М.І. Михайлов, Н.А. Замятіна, В.Ф. Полещук // *Гепатологія.* – 2008. - №1. – С.53-57.
7. The impact of traveling to endemic areas on the spread of hepatitis E virus infection: epidemiological and molecular analyses / Wu J.C., Sheen I.J., Chiang T.Y. [et al] // *Hepatology.* – 1998. – Vol.27, №5. – P.1415-1420.
8. HEV identified in serum from humans with acute hepatitis and in sewage of animal origin in Spain / Pina S., Buti M., Contrina M [et al] // *Hepatology.* – 2000. – Vol.33. – P.826-833.
9. Determination of hepatitis E virus seroprevalence by using recombinant fusion proteins and synthetic peptides / Paul D.A., Knigge M.F., Ritter A. [et al] // *J Infect Dis.* – 1994. – Vol.169. – P.801-806.
10. Герасун Б.А. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках/ Б.А.Герасун, Р.Ю.Грицко, А.Б. Герасун, Е.Ю.Малинникова, М.И.Михайлов – Львов: Кварт, 2012.– 122 с.
11. Грицко Р.Ю. Діагностика гепатиту Е в неендемичних зонах / Р.Ю. Грицко, О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун // *Природно-осередкові інфекції: матер. Всеукраїнської наук.-практ. конференції інфекціоністів України (17-18 травня 2011р., Ужгород).* – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С.178-179.
12. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings / Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S. // *Lancet.* – 2003. – Vol.362, №9381. – P. 371-373.
13. Emergence of Autochthonous Infections with Hepatitis E Virus of Genotype 4 in Europe / Bouamra Y., Gerolamy R., Arzouni J. P. [et al] // *Intervirol.* – 2013. – Oct 22. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24157452.
14. Lu L. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis / L. Lu, C. Li, C.H. Hagedorn // *Rev. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 5-36.
15. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus / H. Okamoto // *Virus Res.* – 2007.
16. Emerson S.U. Running like water – the omnipresence of hepatitis E / S.U. Emerson, R.H. Purcell // *N.Engl.J.Med.* – 2004. – Vol. 351, № 23. – P. 2367-2368.
17. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients / Haagsma E. B., van den Berg A. P., Porte R. J. [et al] // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol.14 (4). – P. 547-553.
18. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ -transplant recipients / Kamar N., Selves J., Mansuy J.M. [et al] // *N.Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358(8). – P. 811-817.
19. О.Б. Герасун. Авідність антитіл до HCV у діагностиці гепатиту С / О.Б. Герасун, Р.Ю. Грицко, М.О. Крижанська та ін. // *Гепатологія.* – 2011, №2 (12) – С. 4-9.