

ХРОНИЧЕСКАЯ HCV-ИНФЕКЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ (случай из практики)

Доц. Н. В. ШЕПИЛЕВА, доц. А. А. ШВАЙЧЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены современные данные о распространенности хронического вирусного гепатита С в мире, Украине и Харьковской области. Рассмотрен клинический случай течения и исхода острого вирусного гепатита А на фоне не диагностированной ранее HCV-инфекции. Показано, что эпидемическое бремя этой инфекции ухудшает течение и прогноз других заболеваний.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит С, хроническая HCV-инфекция, диагностика, лечение, исход.

Широкое повсеместное распространение парентеральных вирусных гепатитов (ВГ), особенно гепатита С (ГС), создало глобальную проблему для человечества. По оценкам ВОЗ, в мире 71 млн человек страдает от хронической инфекции, этиологически обусловленной вирусом ГС (HCV), причем ежегодно инфицируется около 1,75 млн человек, что составляет 23,7 случая на 100 тыс. населения [1–3]. Установлено, что наиболее поражено HCV-инфекцией население Европейского региона, где показатели распространенности вируса по частоте выявления суммарных антител анти-HCV составляет 14 млн человек [2–4]. Начиная с середины 1990-х гг. зафиксирован резкий рост заболеваемости парентеральными ВГ, что обусловлено активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного, наиболее трудоспособного возраста. Изменилась структура путей передачи этой инфекции, в которой стало превалировать заражение при внутривенном введении наркотиков. В результате по широте распространения, наносимому ущербу здоровью населения и экономическим потерям государства ВГ вышли на одно из первых мест среди инфекционных заболеваний. Для решения данной проблем ВОЗ разработала Глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВГ на 2016–2021 гг. «На пути к ликвидации вирусных гепатитов», в которой определила ключевые цели до 2020 и 2030 гг., а именно: уменьшение количества новых случаев хронического гепатита В и С на 30% до 2020 г. и на 90% до 2030 г.; уменьшение количества смертей на 10 и 65% в 2020 и 2030 г. соответственно [1].

Хронический ГС (ХГС), как правило, является основной клинической формой HCV-инфекции, которая развивается у 60–80% инфицированных HCV лиц с последующим переходом в цирроз печени в 15–30% случаев [2, 5, 6]. У большинства пациентов (80–90% случаев) острая HCV-инфекция имеет субклиническое течение, без характерных для гепатита проявлений. Такие неспецифические

симптомы, как тошнота, потеря аппетита, утомляемость, дискомфорт в животе и другие зачастую остаются без внимания, пациенты не обращаются к врачу и лечатся дома самостоятельно. Лишь 10–15% пациентов с острой HCV-инфекцией, сопровождающейся клинической манифестацией с желтушным синдромом, обращаются за медицинской помощью и/или обследуются на маркеры HCV [7].

В Украине официальная регистрация ГС ведется с 2003 г., а хронических форм этой инфекции — с 2009 г. В среднем общее количество случаев ХГС, впервые выявленных в регионах нашей страны, по разным источникам официальной регистрации, составляет более 32 тыс. в год, а в Харьковской области — от 2817 до 3105 [2–4]. За период регистрации наблюдается постоянное увеличение распространенности ХГС на большинстве территорий. «Настороженность» врачей к проблеме парентеральных ВГ в последние годы возросла, что способствует увеличению объемов обследований лиц с клинико-лабораторными признаками гепатитов, которые направляются на обследование на специфические маркеры инфицирования HCV. Так, на анти-HCV в 2013–2016 гг. были обследованы 181 291 больной с хроническими заболеваниями печени, среди которых позитивный результат был у 16 889 человек, что составило $9,32 \pm 0,07\%$ [7]. Причем 98,72% всех положительных результатов приходится на трудоспособных, социально активных лиц в возрасте от 18 лет и старше. Эксперты ВОЗ считают, что в мире диагностируется только 20% случаев ГС [1–3]. Зачастую люди из групп риска не знают о своем статусе, не обследованы на маркеры ВГ, а это ведет к тому, что при наслоении других, впервые выявленных заболеваний — инфекционных или соматических, — могут значительно усугубляться их течение и прогноз. Важно отметить, что такое самоэлеминирующееся заболевание, как гепатит А (ГА), на фоне хронических гепатитов В и С, а также хронических, длительно

протекаючих болезней печени утяжеляет течение последних летальными исходами [8]. Отягощающими факторами в развитии фульминантного варианта гепатита являются употребление алкоголя, использование гепатотоксичных препаратов и т. д. [10]. По данным этих же авторов, ведущими патогенетическими предикторами острой печеночной недостаточности являются эндотоксемия, дефицит белков и факторов свертываемости крови. Эндотоксемия становится причиной полиорганной недостаточности, в частности энцефалопатии, а дефицит факторов свертываемости крови — коагулопатии с тяжелым, фатальным геморрагическим синдромом. Кроме того, при циррозе печени прогноз ухудшается при наличии асцита, желтухи и низкого уровня сывороточного альбумина — основных показателей печеночной недостаточности [11].

В качестве примера тяжелого течения ГА с летальным исходом на фоне хронической HCV-инфекции приводим случай из нашей практики.

Больная В., 53 года, работала главным бухгалтером в частной фирме, поступила в Харьковскую областную клиническую инфекционную больницу (ХОКИБ) на 14-й день болезни с диагнозом вирусный гепатит.

Заболела остро 14.09.2018 г., когда появились общая слабость, озноб, першение в горле, сухой кашель, насморк (температуру не измеряла). Лечилась самостоятельно, принимала перорально ацикловир с 17.09 в течение трех дней, жаропонижающие (парацетамол, аспирин), но состояние не улучшалось. 21.09 повысилась температура тела до 38,2 °С, которая держалась и в последующие дни. С 24.09 у больной потемнела моча, появилась желтушность кожных покровов и склер. Принимала самостоятельно эссенциале внутрь, но улучшения не было. В связи с этим 26.09 обратилась к врачу в поликлинику по месту жительства и была направлена на госпитализацию в ХОКИБ.

При поступлении в стационар больная предъявляла жалобы на умеренную общую слабость, озноб, желтушность кожных покровов и склер, легкий зуд кожи, темную мочу. В анамнезе жизни отмечала простудные заболевания, детские капельные инфекции (ветряная оспа, краснуха). Туберкулез, ВГ, хронические заболевания, контакт с инфекционными больными отрицала. При изучении парентерального анамнеза было выяснено, что в подростковом возрасте перенесла тонзиллэктомию, аппендэктомию; в 1991 г. была оперирована по поводу фибромы матки.

При первичном осмотре в отделении общее состояние больной было расценено как средней степени тяжести, обусловленное явлениями эндогенной интоксикации и желтухи. Температура тела 38,1 °С. Сознание ясное, больная адекватна, ориентирована в пространстве и времени. У нее отмечены гиперстеническое телосложение, повышенное питание (ожирение III ст.). Кожные покровы желтушны, на коже выявлены единичные геморрагические высыпания (петехии). Периферические отеки отсутствовали. Периферические лимфоузлы не пальпировались. При перкуссии над легкими определялась легочный звук, при аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, без хрипов. Число дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 мин. При аускультации сердца

определялась его ритмичная деятельность, тоны сердца были приглушены, пульс 72 уд./мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот был увеличен за счет чрезмерного развития подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный; симптомов раздражения брюшины не было. Печень увеличена, перкуторно — верхняя граница в V межреберье, нижняя — на 3 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, моча темная. Стул без особенностей. Менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика отсутствовали.

Установлен предварительный диагноз острый ВГ?

Для уточнения диагноза больная была обследована. 27.09 получены следующие результаты. Клинический анализ крови: эритроциты — $4,98 \cdot 10^{12}/л$, Hb — 151 г/л, тромбоциты — $113 \cdot 10^9/л$, лейкоциты — $7,2 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы — 67%, лимфоциты — 28%, моноциты — 5%, СОЭ — 25 мм/ч. Биохимические пробы: билирубин общий ($B_{общ}$) — 218 мкмоль/л, билирубин прямой ($B_{пр}$) — 175 мкмоль/л, билирубин не прямой ($B_{н}$) — 43 мкмоль/л; АЛТ — 1430 ед/л (при норме 40 ед/л), щелочная фосфатаза — 181 ед/л. Коагулограмма: протромбин — 30%, протромбиновое время — 26 с, АЧТВ — 60 с. Протеинограмма: общий белок — 59,4 г/л, альбумин — 17%, глобулины: α_1 — 6,5%, α_2 — 16,0%, β — 8,0%, γ — 52,5%.

Больная была обследована на маркеры вирусных гепатитов А, Е, В, С. Маркеры ВГА, ВГЕ были отрицательны. В то же время выявлены положительные маркеры ВГА (анти-НАV IgM+) и ВГС (анти-HCV сум., анти-HCV cor+, анти-HCV IgM+, анти-HCV NS₃+, анти-HCV NS₄+, РНК HCV).

Дополнительно к анамнезу со слов родственников было выяснено, что больная длительно злоупотребляла алкоголем.

На основании клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных был установлен диагноз: острый ВГА, желтушная форма на фоне хронического гепатита — цирроза смешанного генеза (HCV + токсический).

Больная получала лечение: диета № 5, дезинтоксикационная терапия (инфузии реосорбилакта 200 мл, глюкоза 5% р-р 400 мл + 5% р-р аскорбиновой кислоты 4 мл, 0,9% р-р NaCl 400 мл + 40% р-р глутаргина 5 мл). С 27.09 в связи с выявлением признаков гипокоагуляции назначена гемостатическая терапия (викасол — 4 мл/сут в/м, этамзилат — 4 мл/сут в/м), а также энтеросорбенты (атоксил — по 1 пакетик 3 раза в день внутрь), а с 28.09 дополнительно назначены глюкокортикостероиды (ГКС) — дексаметазон 12 мг в/в, Σ -аминокапроновая кислота 5% р-р 100 мл в/в капельно, оmez перорально.

Однако, несмотря на проводимую терапию, 30.09 состояние пациентки резко ухудшилось, появились признаки энцефалопатии (неадекватность поведения, нарушение сознания до уровня оглушения I ст. — по шкале комы Глазго (ШКГ) 14 баллов) и падение гемодинамики (АД 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 84 уд./мин). В связи с этим больная переведена в отделение интенсивной терапии для дальнейшего наблюдения и лечения, где ей была проведена коррекция терапии: увеличена доза

ГКС до 24 мг/сут, назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон — 2 г/сут в/в), противоотечная терапия (фуросемид — 20 мг, 2 раза/сут в/в); а также для улучшения детоксикационной функции печени назначен гепатопротектор ларнамин, 2 р/сут в/в капельно. Кроме этого, с целью торможения протеолитических процессов дополнительно назначен ингибитор протеолиза контривен 100 тыс. ед. в/в капельно. На этом фоне отмечалось восстановление гемодинамики (АД 130/90–120/80 мм рт. ст., ЧСС — 70–80 уд./мин в течение суток 30.09).

Но общее состояние оставалось тяжелым с последующей отрицательной динамикой за счет прогрессирования печеночной недостаточности: стали уменьшаться размеры печени — 01.10 печень на 1 см ниже края реберной дуги, возросли гамма-глутаматтрансфераза — 88 ед./л и АЛТ — 14,2 ед./л (при разведении 1:10), нараст желтушный синдром ($B_{\text{общ}}$ — 308 мкмоль/л, $B_{\text{пр}}$ — 242 мкмоль/л, $B_{\text{н}}$ — 66 мкмоль/л), в выдыхаемом воздухе появился «печеночный запах» (foetor hepaticus), что является весьма важным диагностическим и прогностическим признаком [9, 10]. В клиническом анализе крови увеличился лейкоцитоз до $17,6 \cdot 10^9/\text{л}$.

С целью снижения образования и всасывания аммиака дополнительно перорально назначен лактувит по 30 мл 3 раза/день, гепамерц (по 6 г на 250 мл H_2O 3 раза/день) для усиления метаболизма аммиака как в печени, так и в головном мозге, для снижения энцефалопатии при печеночной недостаточности [11–13].

Несмотря на проводимую терапию, общее состояние пациентки не улучшалось, появились признаки присоединения синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Со 02.10 развилась почечная недостаточность, нараст отечный синдром, появились периферические отеки на нижних конечностях, отечность кистей, явления асцита, стала нарастать азотемия (креатинин крови — до 246 мкмоль/л, мочевины крови — до 21,5 мкмоль/л), снизился диурез, присоединились признаки геморрагического синдрома (кровоподтеки в местах инъекций и на других участках тела).

В связи с появлением тахипноэ (ЧДД = 28 в мин), усугублением нарушения сознания до уровня сопора (ШКГ = 8 баллов) больная 02.10 переведена на искусственную вентиляцию легких, а падение гемодинамики требовало назначения симпатомиметиков — дофамин 4,0 мкг/кг/мин в/в капельно с увеличением дозы до 5,3 мкг/кг/мин. Проводилась коррекция терапии: увеличена доза диуретиков (фуросемид в/в по 20 мг каждый час — 6 ч), увеличена доза ГКС — дексаметазон 32 мг/сут в/в; назначен альфа-нормикс по 200 мг 3 р./сут.

Однако состояние больной оставалось крайне тяжелым, с прогрессирующей отрицательной гемоди-

намикой, обусловленной нарастанием СПОН (отека головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточности, дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности, отечно-асцитического синдрома, геморрагического синдрома). Все это привело к остановке сердечной деятельности 02.10, и в 22:40 констатирована биологическая смерть.

Был установлен заключительный клинический диагноз: острый вирусный гепатит А (анти-HAV IgM+), желтушная форма, тяжелой степени тяжести на фоне хронического гепатита — цирроза смешанного генеза (HCV+ токсический).

Осложнение. Печеночная энцефалопатия IV ст., СПОН. Отек — набухание головного мозга с дислокацией и вклиниванием в большое затылочное отверстие, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность III ст., гепаторенальная недостаточность. ДВС-синдром. Асцит.

Сопутствующая патология. ИБС, атеросклеротический кардиосклероз. НК IA. Хроническая болезнь почек. Хронический пиелонефрит. Алиментарное ожирение III ст.

При вскрытии диагноз патологоанатомический основной: цирроз печени, развившийся в исходе хронического гепатита С (анти-HCV сум., анти-HCV IgM+, анти-HCV cor+, анти-HCV NS3+, анти-HCV NS4+, РНК HCV–). Варикозное расширение вен пищевода. ДВС-синдром: кровоизлияния в селезенку, в легкие, под плевру. Двусторонний плеврит (справа 300 мл, слева 200 мл). Асцит (1600 мл). Анасарка. Желтуха.

Осложнение. Отек головного мозга. Отек легких.

Сопутствующая патология. Ожирение.

Причина смерти — печеночно-клеточная недостаточность.

Таким образом, не диагностированная своевременно HCV-инфекция усугубила состояние пациентки с ГА и привела к летальному исходу. В случае установленного статуса пациентов с HCV-инфекцией должна проводиться профилактика ГА путем вакцинации, что позволит избежать фатальных исходов.

Учитывая, что ВГ являются огромным бременем для здоровья людей, необходимо расширение простых и эффективных программ скрининга парентеральных гепатитов, что позволит выявлять инфицированных и назначать им противовирусную терапию. Возможность эффективного лечения хронического гепатита С при условии раннего начала противовирусной терапии может также значительно снизить показатели заболеваемости и смертности.

Список литературы

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2018. Geneva: WHO, 2018.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2018.06-eng.pdf?sequence=1>
2. ВОЗ. Гепатит С. Основные факты. 2 октября 2018 г.— URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Progress report on access to hepatitis C treatment. Focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries. March 2018. World Health Organization 2018.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>
4. World Health Organization. Global Hepatitis Report,

2017. Geneva: WHO, 2017.— URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255017/WHO-HIV-2017.06-eng.pdf?sequence=1>
5. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.*— 2017.— Vol. 2 (3).— P. 161–176.
 6. *Marcellin P.* Hepatitis B and Hepatitis C in 2009 / P. Marcellin // *Liver Int.*— 2009.— Vol. 29 (1).— P. 1–8.
 7. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem / J. T. Blackard, M. T. Shata, N. J. Shire, K. E. Sherman // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47 (1).— P. 321–331.
 8. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C / S. Vento, T. Garofano, C. Renzini [et al.] // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol. 338.— P. 286–290.
 9. *Бурневич Э. З.* Печеночная энцефалопатия при циррозе печени / Э. З. Бурневич, Т. Н. Лопаткина, М. С. Краснова // *Гепатологический форум.*— 2008.— № 2.— С. 19–24.
 10. *Ключарева А. А.* Фульминантный гепатит вирусной этиологии / А. А. Ключарева.— Минск: БелГИУВ, 2000.— 200 с.
 11. *Малий В. П.* Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями / В. П. Малий, Д. В. Мальцев.— Харьков: Щедра садиба плюс, 2014.— 216 с.

ХРОНІЧНА HCV-ІНФЕКЦІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАНЬ (випадок із практики)

Н. В. ШЕПИЛЄВА, А. А. ШВАЙЧЕНКО

Подано сучасні дані про поширеність хронічного вірусного гепатиту С у світі, Україні та Харківській області. Розглянуто клінічний випадок перебігу та наслідків гострого вірусного гепатиту А на тлі не діагностованої раніше HCV-інфекції. Показано, що епідемічний тягар цієї інфекції погіршує перебіг і прогноз інших захворювань.

Ключові слова: вірусний гепатит А, вірусний гепатит С, хронічна HCV-інфекція, діагностика, лікування, наслідки.

CHRONIC HCV-INFECTION AS A PREDICTOR OF DISEASE SEVERITY (case study)

N. V. SHEPYLIEVA, A. A. SHVAICHENKO

The current data on a prevalence of chronic viral hepatitis C worldwide, in Ukraine and Kharkiv region have been presented. The clinical case of the course and outcome of an acute viral hepatitis A on the background of previously undiagnosed HCV-infection is under consideration. The epidemic burden of this infection has been shown to worsen the course and prognosis of other diseases.

Key words: viral hepatitis A, viral hepatitis C, chronic HCV-infection, diagnosis, treatment, outcome.

Поступила 10.06.2019