

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 18, №4

2019



УДК 616.92/93

14.01.09 Инфекционные болезни

СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО МИКСТ-ГЕПАТИТА В+D+C С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

© Каплунов К.О.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1**Резюме*

Цель. Обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, гепатологами, онкологами по ведению больных хроническими вирусными гепатитами с вероятными неблагоприятными исходами.

Методика. Комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

Результаты. В наблюдении приводится клинический случай хронического вирусного микст-гепатита В+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак у 43-летнего мужчины, ранее являвшегося потребителем инъекционных наркотиков. Первично диагноз хронического микст-гепатита В+С был установлен в процессе онкопоиска в условиях областного онкодиспансера, где было впервые диагностировано ЗНО печени. Больной перенес резекцию 5-6-7 сегментов печени. В настоящее время за больным установлено динамическое наблюдение как со стороны онкологической, так и инфекционной служб. При очередном обследовании впервые обнаружены признаки репликации HBV-инфекции, больной обследован на дельта-инфекцию, которая также диагностирована в репликативной фазе.

Заключение. В процессе диагностического поиска диагноз был верифицирован: Хронический вирусный микст-гепатит В+D+C, репликативная фаза по HBV+HDV-инфекциям, минимальной биохимической активности с исходом в цирроз печени (класс А по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (Т3N0M0). Проводится динамическое наблюдение, решается вопрос о назначении противовирусной терапии HBV-инфекции.

Ключевые слова: хронический вирусный микст-гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак

CASE OF A CHRONIC VIRAL MIXED HEPATITIS B+D+C WITH AN OUTCOME TO CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CANCER

Kaplunov K.O.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

Objective. An exchange of clinical experience with doctors of the infectious profile, hepatologists, oncologists on management of patients with chronic viral hepatitis with probable adverse outcomes.

Method. A comprehensive study of the patient's outpatient records, the results of clinical and epidemiological and laboratory (general clinical, serological, molecular genetic) methods of study of the patient. Therapy of the described patient was not carried out.

Results. The observation presents a clinical case of chronic viral mixed hepatitis B+D+C with an outcome in cirrhosis of the liver and hepatocellular cancer in a 43-year-old man who was previously a user of injectable drugs. Initially, the diagnosis of chronic mixed hepatitis B+C was established in the process of oncological examination in the conditions of the regional oncologic dispensary, where oncology of the liver was first diagnosed. The patient underwent resection of 5-6-7 segments of the liver. Currently, the patient is being dynamically monitored by both oncological and infectious services. During a regular examination, signs of replication of HBV infection were detected for the first time, the patient was examined for Delta infection, which was also diagnosed in the replication phase.

Conclusion. During the diagnostic search, the verified diagnosis was chronic viral mixed hepatitis B+D+C, replication phase for HBV+HDV infections, minimal biochemical activity with an outcome in

cirrhosis of the liver (Child-Pugh class A) and hepatocellular cancer (T3N0M0). Dynamic observation is carried out, the necessity of antiviral therapy of HBV infection is considered.

Keywords: chronic viral mixed hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

Введение

Хронический вирусный микст-гепатит является наиболее тяжелой формой вирусного поражения печени, отличаясь неблагоприятным прогнозом и прогрессирующим течением с частым исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным современных российских источников из более чем 5 млн больных хроническим гепатитом В в РФ в 16.6%, 11.3% и 4% одновременно обнаруживаются маркеры HDV-инфекции, HCV-инфекции и всех трех вирусов соответственно [2].

Остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы развития поражения печени при хроническом вирусном микст-гепатите [1]. Наличие двух или более вирусов гепатита, реплицирующихся в условиях одного гепатоцита, приводит к сложному процессу взаимодействия между ними [3]. Кроме того известно, что при хроническом вирусном гепатите В и С, наряду с поражением печени, может наблюдаться ряд внепеченочных проявлений, которые могут, в части случаев, определять клиническую картину и прогноз заболевания [6-8]. В условиях микст-гепатита, когда в одного и того же больного могут отмечаться внепеченочные проявления, свойственные как HBV-, так и HCV-инфекции, это может создавать значительные диагностические трудности, а также усложнить терапевтическую тактику.

Имеющиеся данные о естественном течении, прогнозе и риске развития цирроза печени и его осложнений при различных формах вирусного микст-гепатита недостаточны [4, 5]. До сих пор отсутствуют эффективные методы противовирусной терапии, поскольку не разработаны исчерпывающие регламентирующие документы по лечению хронического вирусного микст-гепатита. Предлагаем описание случая инфицирования больного одновременно тремя гемоконтактными вирусами гепатита с исходом в цирроз печени и ГЦК.

Цель – обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, гепатологами, онкологами по ведению больных хроническими вирусными гепатитами с вероятными неблагоприятными исходами.

Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

Описание клинического случая

В июле 2018 г. в поликлинику ГБУЗ «Городищенской ЦРБ» обратился пациент Л., 42 года. При поступлении жаловался на периодически возникающее чувство тяжести в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что считает себя больным с 2017 г., когда впервые отметил появление вышеуказанных жалоб. Самостоятельно не лечился. Пациент многократно амбулаторно обследовался у участкового терапевта – диагноз верифицирован не был, направлен на консультацию онколога в онкодиспансер. В ГБУЗ ВОКОД было выполнено КТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастным усилением, заключение: КТ-картина объемного образования S5,6 печени, выставлен диагноз ЗНО правой доли печени, хронический вирусный микст-гепатит В+С. Больной направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», где после должного дообследования онкологический диагноз был верифицирован: Гепатоцеллюлярный рак T3N0M0. 17.08.2018 была выполнена резекция 5-7 сегментов печени. Послеоперационное гистологическое обследование подтвердило диагноз: умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак с участками трабекулярного и солидного строения.

При контрольном обследовании по данным УЗИ ОБП от 07.12.2018 в зоне резекции определяется изоэхогенное образование размерами 24×24×28 мм, что было расценено как рецидив, планировалось повторное хирургическое лечение в объеме атипичной резекции печени. Однако после выполнения КТ и МРТ ОБП данных за опухолевый процесс не получено (регенераторный узел?), хирургическое вмешательство не было показано, рекомендовано динамическое наблюдение.

Из анамнеза жизни известно, что больной ранее не обращался за медицинской помощью, отмечал нечастые ОРВИ, в 2017 г. перенес трансуретральную уретеролитоэкстракцию. Из парентеральных факторов риска отметил парентеральную наркотическую зависимость, последние инъекции в начале 1990-х годов. Аллергологический анамнез не отягощен. Лекарственной непереносимости не выявлено. Домашних животных не имеет. Санитарно-гигиенические условия удовлетворительные.

При первичном объективном исследовании в июле 2018 г. состояние расценивалось как удовлетворительное. Кожные покровы бледноватые, сыпи не было. Определялась краевая субиктеричность склер. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. ЧДД – 18/мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. ЧСС – 81/мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД – 125/85 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 10×9×7 см, при пальпации безболезненная, край плотный. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным билатерально. Неврологический статус – без особенностей.

Было назначено лабораторное обследование в объеме: ОАК, ОАМ, биохимия крови, альфа-фетопротеин, серологическое исследование крови (суммарные антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, анти-HAV IgM), молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР (ДНК HBV, РНК HCV). УЗИ ОБП. Рекомендована компрессионная эластография печени.

Результаты анализов: ОАК, ОАМ, биохимия крови без патологии; анти-HIV отрицательно; альфа-фетопротеин более 300 МЕ/мл – значительное увеличение; анти-HCV, HBsAg положительно. ПЦР к HBV, HCV отрицательно. Результат УЗИ ОБП: состояние после резекции 5-7 сегментов печени. Размеры не увеличены. Контур печени неровный, структура паренхимы неоднородная с признаками цирротических изменений. Эластография печени не выполнялась.

Был выставлен диагноз: Хронический вирусный микст-гепатит В+С: нерепликативная фаза, без биохимической активности. Исходы: Цирроз печени (класс А по Child-Pugh), гепатоцеллюлярная карцинома T3N0M0. Поскольку показаний для противовирусной и гепатопротективной терапии не было, больному назначено динамическое диспансерное наблюдение с лабораторным обследованием раз в 3 мес.

При очередном лабораторном мониторинге 10.09.2019 методом ПЦР была обнаружена репликативная активность HBV-инфекции (ДНК HBV – 255 МЕ/мл, при этом обратило на себя внимание нетипируемость генотипа вируса), больной дообследован методом ПЦР в объеме: биохимия крови, альфа-фетопротеин, РНК HDV, РНК HGV. В результате РНК HGV – отрицательно, была обнаружена репликация HDV-инфекции: РНК HDV – обнаружено (количественное определение лабораторно недоступно). Также обращало на себя внимание появление ранее отсутствующего цитолитического синдрома (АлАТ – 82 Ед/л, АсАТ – 53 Ед/л), также высокий уровень альфа-фетопротеина – более 300 МЕ/мл. Клинический диагноз был уточнен: Хронический вирусный микст-гепатит В+D+С, репликативная фаза по HBV (низкая вирусная нагрузка, генотип вируса не типирован) + HDV-инфекция, интегративная фаза по HCV-инфекции, минимальной биохимической активности (с преобладанием цитолитического синдрома) с исходом в цирроз печени (класс А по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (T3N0M0).

Обсуждение клинического случая

Изучением проблемы хронических вирусных микст-гепатитов активно занимаются как отечественные, так и зарубежные специалисты. Так, диссертационное исследование о сравнительной клинической характеристике вариантов хронического HBV-, HCV-, HDV-микст гепатита (Есмембетов К.И., 2013) показывает, что тройной инфекции HBV/HCV/HDV, особенно у молодых мужчин с употреблением внутривенных наркотиков в анамнезе, что имело место в нашем кейсе, свойственна высокая активность печеночного процесса с быстрым развитием цирроза

печени и декомпенсации. Следует отметить, что в нашем случае цирроз печени был диагностирован относительно недавно, и декомпенсация, видимо, еще не настала.

В аналогичном исследовании современных клинико-эпидемиологических аспектов хронических вирусных микст-гепатитов (Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кулбужева М.И. и др., 2015) было отмечено, что прогрессированию процесса с трансформацией в цирроз печени способствует одновременная репликация более чем одного типа вируса гепатита, в большей степени одновременная репликация вирусов HBV+HDV, что также имеет место в нашем случае. В разрез с данным утверждением мы находим тот факт, что цирроз печени и ГЦК у больного развились относительно рано, на фоне нереплекативной фазы по всем имеющимся вирусным гепатитам.

В недавнем зарубежном исследовании (Жээналиева Г.М., Канатбекова А. К., Абдикеримова М.М. и др., 2019) клинический акцент сделан на внепеченочной симптоматике (астеновегетативный синдром и т.п.). Как отмечалось ранее, у нашего больного отсутствовали значимые субъективные жалобы на здоровье на фоне тяжелого инфекционного и онкологического процессов в печени. При этом выявить хоть сколько-нибудь выраженные внепеченочные проявления болезни не удалось.

В завершении хотелось бы отметить несколько важных уточнений. Учитывая факт потребления инъекционных наркотиков в анамнезе, разумно предположить парентеральный путь инфицирования всеми гемоконтактными вирусами гепатита. Вопрос о форме HDV-инфекции остается открытым: поскольку диагностика дельта-инфекции осуществлена существенно позже гепатитов В и С, логично предположить супер-инфицирование дельта-агентом. При этом, с одной стороны, недавнее употребление парентеральных наркотиков, как и незащищенные половые контакты, больной отрицает. С другой стороны, учитывая неблагоприятные исходы имеющихся вирусных гепатитов, оказывающих взаимное синергическое влияние, можно думать о единовременном инфицировании всеми вирусами парентеральным путем, т.е. о ко-инфекции HDV. Остается неизвестным триггер, запустивший репликацию HBV+HDV-инфекции, повлекшую появление хоть и незначительного, но ранее отсутствующего цитолитического синдрома.

Отметим факт отсутствия возможности генотипирования HBV-инфекции при наличии репликации вируса. Несмотря на то, что региональные лабораторные возможности ограничены определением А, В, С и D генотипов, из которых D и А наиболее распространены на территории России, можно предположить редкий генотип HBV-инфекции (Е, F, G, H, I, J), что, в свою очередь, могло бы негативно отразиться на прогнозе имеющегося микст-гепатита.

Кроме того, на протяжении всего периода диспансерного наблюдения обращало на себя внимание несоответствие тяжести болезни и субъективного состояния больного: кроме периодически появляющегося чувства тяжести в правом подреберье, у больного никогда не проявлялась симптоматика, связанная с тяжелым онкологическим процессом в печени.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что на фоне более тяжелого течения и прогноза, которые демонстрируют больные с хроническим вирусным микст-гепатитом, наблюдается недостаток исследований в области патогенеза, естественного течения и эффективных методов лечения этой сложной группы пациентов. Необходимо дальнейшее изучение особенностей эпидемиологии, клинической картины и течения различных вариантов хронического HBV+HDV+HCV-микст гепатита.

Литература (references)

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // Клиническая гепатология. – 2009. – №1. – С. 47-50. [Abdurahmanov D.T., Krel' P.E., Lopatkina T.N. i dr. *Klinicheskaya gepatologiya*. Clinical hepatology. – 2009. – N1. – P. 47-50. (in Russian)]
2. Каплунов К.О., Крамарь Л.В. Основы инфекционных болезней с эпидемиологией у детей. Учебное пособие. – Волгоград: ВолгГМУ. – 2018. – 112 с. [Kaplunov K.O., Kramar' L.V. *Osnovy infekcionnyh boleznej s epidemiologiej u detej*. Uchebnoe posobie. Basics of infectious diseases with epidemiology in children. Study guide – Volgograd: VolgGMU. – 2018. – 112 p. (in Russian)]
3. Каплунов К.О. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. и др. Случай фульминантного течения острого микст-гепатита А+В // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – №4(48). – С. 56-59. [Kaplunov

- К.О. СЧерныавская О.А., Иоанниди Е.А. i dr. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Volgograd journal of medical scientific research. – 2015. – N4(48). – P. 56-59. (in Russian)]
4. Крамарь Л.В., Каплунов К.О., Секретева В.М. Клинический случай сочетанного течения острого вирусного гепатита А и гастроинтестинальной формы острого сальмонеллеза // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – №4(48). – С. 50-52. [Kramar' L.V., Kaplunov K.O., Sekreteva V.M. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Volgograd journal of medical scientific research. – 2015. – N4(48). – P. 50-52. (in Russian)]
 5. Bellecave P., Gouttenoire J., Gajer M. et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference // *Hepatology*. – 2009. – V.50, N1. – P. 46-55.
 6. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // *Journal of Viral Hepatology*. – 2011. – V.18, N6. – P. 434-442.
 7. Cho L.Y., Yang J.J., Ko K.P. et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis // *International journal of cancer*. – 2011. – V.128, N1. – P. 176-184.

Информация об авторе

Каплунов Кирилл Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru