

В.І. Янченко, В.М. Богомаз

*ДУ «Інститут епідеміології
та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського
НАМН України», м. Київ
Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, м. Київ*

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХРОНІЧНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ, СПРИЧИНЕНОГО ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ G

Резюме

У статті описано спостереження за хворим із хронічним гепатитом, спричиненим вірусом гепатиту G, що було доведено комплексом досліджень сироватки крові та біоптату печінки. Схема проведеної терапії відповідала протоколам лікування 2 і 3 генотипів вірусу гепатиту C та виявилася ефективною як за клінічною оцінкою, так й за динамікою змін біохімічних та імунологічних показників. Автори рекомендують виконувати тестування на інфікованість вірусом гепатиту G хворим із криптогенними гепатитами.

Ключові слова

Вірус гепатиту G, криптогенний гепатит, хронічний стеатогепатит, біопсія печінки, методи діагностики гепатиту.

Хронічні гепатити залишаються однією з найважливіших клінічних і наукових проблем сучасної медицини. Найбільша кількість досліджень останнього десятиріччя була зосереджена на найчастіших і найнебезпечніших ураженнях печінки, насамперед, це хронічні гепатити, спричинені вірусами B та C, алкогольні гепатити. Науковий інтерес до вірусного гепатиту G зберігся переважно в аспекті вивчення його впливу на перебіг ВІЛ-інфекції [7, 9]. Хоча повідомлення про окремі спостереження мають невисоку оцінку за шкалою рівня доказовості в еру багатоцентрових рандомізованих клінічних досліджень, проте, на нашу думку, є недоречним ігнорування наукових фактів кожного клінічного випадку.

GB-вірус і гепатит G-вірус (GBV-C/HGV) – це одностанційні флавівіруси, які є незалежними ізолятами одного і того ж вірусу. Передача вірусу гепатиту G через кров є найпоширенішим шляхом передачі, хоча вертикальний і статевий шляхи також добре задокументовані [10, 12, 13, 14]. Наявність віремії вірусом G у донорів крові в популяції становить від 1 до 3% [12] та наявність його в слині наводить на думку, що вірус може передаватися статевим та іншими альтернативними шляхами [6].

GBV-C/HGV значно поширений у глобальному масштабі. Так, його поширеність у 10 разів вище в африканських країнах порівняно з іншими континентами. Високі показники поширеності GBV-C/HGV реєструвалися в пацієнтів із частими парентеральними втручаннями, у групах високого ризи-

ку зараження кров'ю та її продуктами [8, 14, 16].

Клінічне значення інфікування людини GBV-C/HGV до цього часу остаточно не з'ясовано, хоча вірус був виділений у 1996 році. Відомо, що він може викликати як гострий, так й хронічний гепатит. Лише близько 12-15% випадків хронічного гепатиту невизначеної етіології припадає на випадки зараження GBV-C/HGV [3, 7]. Для прямої асоціації з патологією печінки не вистачає клінічних спостережень, наразі гепатотропність цього вірусу вважається сумнівною [15]. Вказувалось на імовірну асоціацію GBV-C/HGV-інфекції з позапечінковими захворюваннями, наприклад, апластичною анемією, у ВІЛ-позитивних пацієнтів – із ідіопатичною тромбоцитопенією та таласемією, криоглобулінемією. Кожне спостереження за хворими з діагностованим гепатитом G викликає інтерес і наукові дискусії [4, 6].

Матеріали та методи

Нозологічна визначеність в описаному спостереженні не викликає сумнівів, оскільки для підтвердження діагнозу хронічного гепатиту G пацієнт був обстежений сучасними методами у трьох незалежних лабораторіях, зокрема в лабораторії MDI в Берліні (через представництво в Києві – «Лабораторію Др. Рьодгера»). Для дослідження були застосовані стандартні біохімічні маркери активності хронічного процесу в печінці та специфічні маркери гепатитів згідно з міжнародними стандартами [5, 11]. Оцінка фіброзу та активності здійснювалась як за біопсією печінки, так й за авторськими комп'ютерними програмами визна-

чення ступеня фіброзу і активності гепатиту [1, 2]. Патогістологічне дослідження біоптату печінки проводилось професором І.В. Гомоляко.

Клінічний випадок

Пацієнт В. вперше звернувся до лікаря-інфекціоніста в жовтні 2013 року. При зверненні він скаржився на загальну слабкість і швидку втомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, дратівливість. З анамнезу життя відомо, що в червні-липні 2010 року пацієнт тривалий час відвідував Африку. Гемотрансфузій, оперативних втручань, пірсингу, татувань у нього ніколи не було. У жовтні 2010 року, не маючи скарг на погіршення стану здоров'я, пацієнт з власної ініціативи вирішив пройти обстеження. Біохімічні показники крові (26.10.2010 р.): загальний білок – 83,0 г/л, білірубін загальний – 17,2 мкмоль/л, пряий білірубін – 2,1 мкмоль/л, тимолова проба – 2,2 Од, АлАТ (аланінамінотрансфераза) – 32 Од/л (норма – до 41), АсАТ (аспартатамінотрансфераза) – 24 Од/л (норма – до 40), сечовина – 5,5 ммоль/л, креатинін – 85,9 мкмоль/л, амілаза сироватки – 64 Од/л, глюкоза – 5,9 ммоль/л. При ультразвуковому дослідженні були виявлені такі зміни печінки: обидві її частки були збільшені незначно (розмір правої частки – 15,5 см, лівої – 6,6 см), акустична щільність паренхіми була підвищеною, стінки внутрішньопечінкових проток зазначені як гіперехогенні, що загалом було розцінено як ознаки гепатозу.

Пацієнт став почувати себе хворим із грудня 2010 року, коли вперше відзначив появу немотивованої загальної слабкості, швидкої втомлюваності, незначного пожовтіння склер, сухості в роті. За декілька місяців деякі симптоми зникли без лікування, а інші продовжували турбувати. З огляду на збереження працездатності пацієнт у той час за медичною допомогою не звертався.

У червні 2011 року при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини були відмічені такі зміни: права частка печінки збільшилася до 15,9 см, ліва – до 6,6 см, акустична щільність паренхіми була підвищеною, стінки жовчних проток – гіперехогенними.

У липні 2011 року пацієнт знову відчув втомлюваність, слабкість і вперше звернувся за допомогою до Інституту епідеміології та інфекційних захворювань НАМН України (відділ вірусних гепатитів). Хворий був обстежений на вірусні гепатити В і С методами полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) і імуноферментного аналізу (ІФА), при цьому всі показники інфікованості були негативними. Дані гемограми, ліпідний спектр були в межах належних величин. Всі печінкові проби не мали відхилень від норми, крім показників активності трансаміназ: АлАТ – 81,7 Од/л (норма – 42), АсАТ – 42,8 Од/л (норма – 37). Від подальшого обстеження пацієнт у той час відмовився, посилаючись на щільний графік роботи.

У грудні 2011 року хворий самостійно здавав кров для аналізу печінкових проб. Результати: більшість показників були в нормі, крім АлАТ – 118,3 Од/л, АсАТ – 47,4 Од/л. На початку 2012 року він звертався до однієї з приватних клінік, де було виявлено: АлАТ – 78 Од/л, АсАТ – 40 Од/л. Хворому провели дослідження на вірусологічні маркери гепатитів В, С, D, E, TTV, G. Всі перераховані маркери на гепатити були негативними. Також не було знайдено в сироватці крові антитіл до ВІЛ, антінуклеарних та антимитохондріальних антитіл. Хворому була проведена еластометрія печінки та розрахунковий неінвазивний тест, згідно з яким мав місце F1 за METAVIR (портальний фіброз без септ). Згідно з висновком лікаря ультразвукової діагностики у той же період: гепатомегалія, стеатогепатит, хронічний холецистит, реактивний панкреатит. Пацієнту провели також дуоденальне зондування, патологічних відхилень при якому не було виявлено. На підставі досліджень був сформульований діагноз: «Криптогенний гепатит. Хронічний холецистит, стадія нестійкої ремісії». Хворий отримував лікування гепатопротекторами, озонотерапію, патогенетичну терапію. При дослідженні в динаміці показники цитолізу покращились: АлАТ – 55 Од/л, АсАТ – 38 Од/л.

На початку 2013 року пацієнт звертається до приватної клініки зі скаргами на постійний біль за грудиною і у верхніх відділах живота тупого характеру, з іррадіацією в праву половину грудної клітки, частіше натщесерце та відразу після прийому їжі, швидку втомлюваність. При ендоскопічному обстеженні були виявлені ковзна кила стравохідного отвору діафрагми, поверхневий гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, рефлюкс-езофагіт, недостатність кардії. Вимірювання рН шлункового соку: 2,3-3,5 (помірна гіпоацидність). При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлено ознаки дифузних змін у печінці, помірних змін підшлункової залози. Гемограма була без патологічних відхилень. У сироватці крові було знайдено підвищені рівні трансаміназ: АлАТ – 119,6 Од/л, АсАТ – 42,1 Од/л і γ -глутамілтранспептидази – 52,4 Од/л (норма – 45). Всі інші показники були в межах норми. Було встановлено діагноз: «Стеатогепатит мінімального ступеня активності». У виписці також зазначено, що індекс маси тіла пацієнта становив 26 кг/м², показники ліпідограми були в межах норми.

Хворий почав турбуватися, що чітка причина гепатиту протягом 3 років не була знайдена, а захворювання печінки за його відчуттями і спостереженнями прогресувало. Він вів здоровий спосіб життя: не палив, не вживав алкоголь, не приймав жодних медикаментів, тобто не вбачав будь-яких очевидних причин хвороби.

У жовтні 2013 року пацієнт звернувся повторно до Інституту епідеміології та інфекційних захворювань

вань НАМН України. У цей час хворий скаржився на слабкість, почуття втоми, дратівливості та страху. Володіючи інформацією з публічних джерел, він боявся прогресування фіброзу печінки. При дообстеженні хворому була виключена хвороба Вільсона-Коновалова (показники церулоплазміну в сироватці крові та добова кількість міді в сечі були в нормі). Додатково сироватка крові була досліджена на інфекції, що не були включені на попередніх етапах обстеження: CMV, EBV, HSV 1,2 типу. Ці інфекції як причина гепатиту також були виключені в пацієнта. Феритин і трансферин були в межах фізіологічних норм. При повторній здачі антинуклеарних антитіл у «Лабораторії Др. Рьодгера» був виявлений їх підвищений титр – 1:640 (норма – <1:80), а також знайдено позитивний тест ПЛР РНК до гепатиту G. Рівні трансаміназ сироватки: АлАТ – 1,68 $\mu\text{kat/l}$ (норма – <0,85), АсАТ – 0,58 $\mu\text{kat/l}$ (норма – <0,85). На підставі даних біохімічних тестів і загального аналізу крові хворому була зроблена оцінка стану печінки за методикою, запатентованою в Україні В.І. Янченко та співавт. Висновок: «Ступінь активності гепатиту ІГА (індекс гістологічної активності за Knodell) – 5 балів; фіброз за METAVIR – F=0-1 балів. Хронічний гепатит зі слабкою (A1) активністю процесу, фіброз відсутній або мінімальний».

Пункційна біопсія печінки залишається еталонним методом оцінки ступеня запалення та фіброзу печінки [5, 11]. Хворому була запропонована пункційна біопсія печінки з диференційно-діагностичною метою. Результат аналізу біоптату: 1. Портальні і септальні некрози не знайдені (B0). 2. 80% тканини біоптату – великокрапельна жирова дистрофія. У збережених ділянках паренхіми – поодинокі некрози з крововиливами. Білково-гідропічна дистрофія вакуолізація ядер (B-3). 3. Запальна інфільтрація портальних трактів фонова (B0). 4. Незначний фіброз портальних трактів і стінок центральних вен (B 0-1). Висновок: хронічний гепатит ІГА-3б, F-0-1б. ІГА за Knodell – ІГА 4 бали. Великокрапельна жирова дистрофія – 80%. Фіброз: 0-1 бал. METAVIR A-1 (слабка активність), фіброз (0-1) відсутній або мінімальний. Хворому було зроблено вірусологічне дослідження методом ПЛР у біоптаті на віруси ДНК HBV, РНК HDV, ДНК TTV, ДНК HSV1,2, ДНК EBV, ДНК CMV, РНК HCV. Всі тести були негативними. Лише тест на RNA HGV в біоптаті був позитивним.

Враховуючи високий титр ANA (1:640), наявність РНК гепатиту G, за згодою пацієнта було обрано активну тактику лікування. Була призначена стандартна терапія: Пег-інтерферон + рибаверин 200,0 мг з розрахунком доз за масою тіла. На 4-му тижні лікування хворий повторно здав кров на RNA HGV – результат негативний. Рівні трансаміназ були такими: АлАТ – 0,98 $\mu\text{kat/l}$, АсАТ – 0,57 $\mu\text{kat/l}$. Повторно на 8-му тижні були виконані контрольні дослідження сироватки, при яких знайдено: АлАТ – 23

Од/л, АсАТ – 20 Од/л, тест на RNA HGV – негативний. Надалі лікування було проведено відповідно до рекомендацій із лікування хронічного гепатиту С 2 і 3 генотипу [5, 11].

При контрольному огляді через 6 місяців пацієнт не мав скарг на стан здоров'я, остаточно нормалізувалися всі біохімічні параметри: АлАТ – 22 Од/л, АсАТ – 19 Од/л, тест на RNA HGV – негативний.

Обговорення. Криптогенні захворювання посідають значне місце в структурі хвороб печінки. Клінічні прояви вірусіндукованого стеатогепатиту вважаються незначними: загальна слабкість, швидка втома, тяжкість у правому підребер'ї.

У наведеному клінічному спостереженні вірус гепатиту G був гепатотропним. На нашу думку, у цьому випадку мав місце вірусіндукований стеатоз гепатоцитів, що було раніше відомо для 2-го або 3-го генотипів вірусу гепатиту С. Лікування цього хворого, виконане у відповідності з протоколами лікування 2 і 3 генотипів вірусу гепатиту С, було ефективним як за клінічною оцінкою, так й за динамікою змін біохімічних та імунологічних показників.

На нашу думку, враховуючи патогенетичні механізми ураження печінки при гепатиті G, можливо рекомендувати особам з криптогенними гепатитами тестування на інфікованість вірусом гепатиту G. При виявленні гепатиту G ми рекомендуємо поширювати інформацію щодо чинників прогресування хвороби, зокрема поради про обмеження вживання алкоголю та гепатотоксичних препаратів і запобігання передачі інфекції іншим особам. Вважаємо доцільним пропонувати тестування на гепатит G:

- пацієнтам з нез'ясованим постійно підвищеним рівнем АлАТ;
- особам, які мають в анамнезі споживання ін'єкційних наркотиків;
- особам, що є ВІЛ-позитивними;
- реципієнтам крові та її компонентів;
- дітям, мати яких інфікована;
- медичним працівникам, які мають контакт через шкіру або слизові мембрани із кров'ю, що є або може бути інфікована вірусом гепатиту С;
- особам, які отримали медичну або стоматологічну допомогу в країнах, де вірус гепатиту G є поширеним явищем, а інфекційний контроль є низьким;
- особам, у яких є татування або пірсинг на тілі;
- особам, що мали статевий партнер/побутові контакти з особою, яка інфікована.

Висновки

Як свідчить описаний випадок, комплексне обстеження, що включає ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, імунологічні тести на специфічні маркери до вірусних гепатитів, пункційну біопсію печінки, у більшості випадків

зможє на 100% підтвердити або спростувати діагноз вірусіндукованого стеатогепатиту. Результати сучасних досліджень та досвід лікаря допоможуть у підборі терапії, дозуванні препаратів і визначенні тривалості курсу лікування. Знайдена патоген-

ність вірусу гепатиту G (GBV-C/HGV) як етіологічного чинника стеатогепатиту потребує подальших спостережень та аналізу.

Список використаної літератури

1. А.с. Україна. Комп'ютерна програма "MORPHOBIOFIBROTEST" / І.В. Гомоляко, І.О. Швадчин, В.І. Янченко. - №41489/11; заявл. 24.09.11; опубл. 23.12.11, Оф. бюл. №26. - С. 576.
2. А.с. Україна. Комп'ютерна програма «MorphoBioTest (індекс гістологічної активності)» / І.В. Гомоляко, В.І. Янченко, І.О. Швадчин. - №39901/11; заявл. 30.06.11; опубл. 01.09.11, Оф. бюл. №26. - С. 27.
3. Alter H.J. G-pers creepers, where'd you get those papers? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus / H.J. Alter // *Transfusion* - 1997. - Vol. 37. - P. 569-572.
4. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons / J.J. Lefre're, F. Roudot-Thoraval, L. Morand-Joubert [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 1999. - Vol. 179. - P. 783-789.
5. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M.G. Ghany, D.B. Strader, D.L. Thomas, L.B. Seeff // *Hepatology* - 2009. - Vol. 49. - P. 1335-1374.
6. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? / S. Heringlake, J. Ockenga, H.L. Tillmann [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 1998. - Vol. 177. - P. 1723-1726.
7. GB virus type C/hepatitis G virus: a nonpathogenic flavivirus associated with prolonged survival in HIV-infected individuals / P.M. Polgreen, J. Xiang, Q. Chang, J.T. Stapleton // *Microbes Infect.* - 2003. - Vol. 5. - P. 1255-1261.
8. Genetic evidence for mother-to-infant transmission of hepatitis G virus / B. Fischler, C. Lara, M. Chen [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 1997. - Vol. 176. - P. 281-285.
9. Giret M.T.M. GBV-C: state of the art and future prospects / M.T.M. Giret, E.G. Kallas // *Current HIV/AIDS Reports*. - 2012. - Vol. 9. - P. 26-33.
10. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. / J.N. Simons, T.P. Leary, G.J. Dawson [et al.] // *Nat. Med.* - 1995. - Vol. 1. - P. 564-569.
11. Management of hepatitis C. Edinburgh: SIGN. - 2013. - SIGN publication №133. - P. 4-11. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign133.pdf>
12. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion transmissible agent / J. Linnen, J. Wages, Z.-Y. Zhang-Keck [et al.] // *Science* - 1996. - Vol. 271. - P. 505-508.
13. Prevalence of GB virus type C/hepatitis G virus RNA and of anti-E2 in individuals at high or low risk for blood-borne or sexually transmitted viruses: evidence of sexual and parenteral transmission / J.-J. Lefre're, F. Roudot-Thoraval, L. Morand-Joubert [et al.] // *Transfusion*. - 1999. - Vol. 39. - P. 83-94.
14. Seroprevalence of GB virus C/hepatitis G virus-RNA and anti-envelope antibody in high-risk populations in Taiwan / S.J. Hwang, C.W. Chu, R.H. Lu [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2000. - Vol. 15. - P. 1171-1175.
15. Stapleton J.T. GB virus C: a beneficial infection? / J.T. Stapleton, C.F. Williams, J. Xiang // *J. Clin. Microbiol.* - 2004. - Vol. 42. - P. 3915-3919.
16. Vertical transmission of hepatitis G / H.-H. Feucht, B. Zollner, S. Polywka, R. Laufs // *Lancet* - 1996. - Vol. 347. - P. 615-616.

Надійшла до редакції 16.07.2014

MEDICAL CASE OF CHRONIC STEATOHEPATITIS CAUSED BY HEPATITIS G VIRUS

V.I. Yanchenko, V.M. Bohomaz

Summary

The paper describes a medical case of patient with chronic hepatitis caused by Hepatitis G Virus (HGV), which was proved by complex examination of blood serum and liver biopsy. The scheme of the therapy was adequate to the protocols of treatment 2 and 3 genotypes of HCV and was effective both in clinical assessment and biochemical and immunological parameters changes dynamics. The authors recommend testing for HGV for patients with cryptogenic hepatitis.

Keywords: Hepatitis G Virus, cryptogenic hepatitis, chronic steatohepatitis, liver biopsy, hepatitis diagnosis.