



КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Е.В. Волчкова¹, О.Ф. Белая¹, К.Т. Умбетова¹, Н.Ю. Пшеничная², В.А. Малов¹, Ю.А. Коннова³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

³ Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Российская Федерация

Возможности современных методов лабораторной диагностики в изучении вирусного гепатита А

Принято считать, что течение вирусного гепатита А сопровождается кратковременной вирусемией, а само заболевание не имеет серьёзных последствий для переболевшего. В статье описан клинический случай затяжного течения вирусного гепатита А с длительной персистенцией вируса. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось, и к моменту выписки из стационара на 38-й день болезни, как и в дальнейшем при ретроспективном обследовании на 68-й день от начала заболевания методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени было подтверждено наличие РНК вируса гепатита А в фекалиях, что свидетельствовало о длительной персистенции вируса в организме. Данное наблюдение свидетельствует о необходимости длительного диспансерного наблюдения за больными, перенёвшими вирусный гепатит А.

Ключевые слова: вирусный гепатит А; РНК вируса гепатита А; ВГА РНК; персистенция; диагностика; полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени; ОТ-ПЦР; клинический случай.

Для цитирования: Волчкова Е.В., Белая О.Ф., Умбетова К.Т., Пшеничная Н.Ю., Малов В.А., Коннова Ю.А. Возможности современных методов лабораторной диагностики в изучении вирусного гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 6. С. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82724>

Е.В. Volchkova¹, O.F. Belaya¹, K.T. Umbetova¹, N.Yu. Pshenichnaya², V.A. Malov¹, Yu.A. Konnova³

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

³ Infectious diseases Hospital № 2, Moscow, Russian Federation

Possibilities of modern methods of laboratory diagnostics in the study of viral hepatitis A

It is generally accepted that the course of viral hepatitis A is accompanied by short-term viremia, and the disease itself does not have serious consequences for the person who has recovered. The article describes a clinical case of a protracted course of viral hepatitis A with long-term persistence of the virus. Against the background of the therapy, the patient's condition improved, and by the time of discharge from the hospital on the 38th day of illness and later, with a retrospective examination on the 68th day from the onset of the disease by the method of reverse transcription PCR (RT-PCR in real time), the presence of RNA of the hepatitis A virus was confirmed in feces, which indicated a long persistence of the virus in the body. This observation indicates the need for long-term dispensary observation of patients who have undergone viral hepatitis A.

Key words: viral hepatitis A; HAV RNA; persistence; diagnostics; real time RT-PCR; case report.

For citation: Volchkova EV, Belaya OF, Umbetova KT, Pshenichnaya NYu, Malov VA, Konnova YuA. Possibilities of modern methods of laboratory diagnostics in the study of viral hepatitis A. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020;25(6):264–268. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID82724>

Введение

Из всех вирусных гепатитов наиболее полно изучен вирусный гепатит А. Традиционно принято считать, что вирусный гепатит А — это острая циклическая инфекция с кратковременной вирусемией, завершающаяся, как правило, полным выздоровлением [1]. С развитием лабораторной диагностики появляется всё

больше свидетельств о возможной персистенции вируса с длительным выделением в окружающую среду. Тем не менее в отечественной литературе практически не встречается клинических описаний затяжного течения вирусного гепатита А, сопровождаемого лабораторно подтверждённым выделением вируса (HAV) с фекалиями.

Приводим клиническое наблюдение затяжного течения вирусного гепатита А.

Описание клинического случая

О пациентке

Пациентка Ф., 1969 года рождения, находилась на лечении в ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2» Департамента здравоохранения г. Москвы (ИКБ № 2) в период с 27.07.2021 по 18.08.2021. Считает себя больной с 12.07.2021, когда появились тошнота, дискомфорт в животе, чувство тяжести в правом подреберье, общая слабость; исчез аппетит, потемнела моча.

До 26.07.2021 находилась на амбулаторном лечении по месту жительства с диагнозом обострения хронического холецистопанкреатита, получала инфузионную терапию. В связи с отсутствием положительной динамики в состоянии здоровья пациентка была госпитализирована в ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации с подозрением на острый панкреатит. После обследования в хирургическом отделении данного стационара с диагнозом острого вирусного гепатита неуточнённой этиологии 27.07.2021 переведена в ИКБ № 2 для дальнейшего обследования и лечения.

Из анамнеза жизни: проживает в Москве, в отдельной квартире; работает в офисе. Оперативное вмешательство по поводу кисты яичника. Беременность — 1, роды — 1; менопауза. Хронические заболевания отрицает. Вредных привычек нет. Аллергоанамнез не отягощён.

Эпидемиологический анамнез. Периодически выезжает на дачу в Калужскую область. Употребление воды из природных источников отрицает, пьёт только кипячёную воду. Контакта с больными не было, в окружении пациентки все здоровы. Иногда питается в объектах общепита. За последние 6 мес к врачам не обращалась, медицинских инвазивных манипуляций не было.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования

Общее состояние средней тяжести, сознание ясное, адекватно. Цвет кожных покровов субиктеричный, склеры желтушные. Сыпи или геморрагий нет. Слизистая ротоглотки иктеричная.

Подкожно-жировая клетчатка умеренно выраженная. Лимфоузлы не увеличены. В лёгких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Пульс соответствует частоте сердечных сокращений — 88/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +0,5 см ниже края рёберной дуги, край гладкий, мягко-эластичный. Селезёнка не пальпируется. Со слов больной, стул кашицеобразный, ахолический (осмотрен врачом). Мочеиспускание не нарушено. Диурез не снижен. Моча тёмная (со слов больной, цвета «крепкой заварки»).

При поступлении пациентке проведено *ультразвуковое исследование органов брюшной полости* (система EPIQ 7G): толщина правой доли до 140 мм, левой — до 67 мм; контур ровный, структура паренхимы диффузно изменена, эхогенность средней степени, очаговых изменений нет. Внутривенные желчные протоки не расширены. Холедох не расширен. Воротная вена 11 мм, селезёночная вена 6 мм. Желчный пузырь 102×12 мм, толщина стенки с околопузырной клетчаткой до 16–18 мм, слоистой структуры, содержимое просвета анэхогенное. Поджелудочная железа 25×14×27 мм, структура паренхимы диффузно изменена, очаговых изменений нет. Ворсунгов проток 1,7 мм. Селезёнка: размеры 126×50 мм, контуры ровные, структура паренхимы однородная. Селезёночная вена до 6 мм. Лимфатические узлы ворот печени единичные, гипоехогенные. Заключение: увеличение и диффузные изменения структуры печени, выраженный отёк перипузырной клетчатки желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы, небольшое увеличение селезёнки. Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, забрюшинного пространства: структурных изменений не выявлено.

Эзофагодуоденоскопия: поверхностный антральный гастрит.

Лабораторные исследования (выполнены в ИКБ № 2 при поступлении 29.07.2021)

Общий анализ крови: лейкоциты $3,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0-9,0 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты $35 \times 10^9/\text{л}$ ($N 19,0 \times 45,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоциты $196 \times 10^9/\text{л}$ ($N 150-400 \times 10^9/\text{л}$), Hb 137 г/л ($N 117-161$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: повышение сывороточных трансаминаз — аланинаминотрансфераза (АЛТ) 6277,0 Ед/л (N 7,0–35), аспартатаминотрансфераза (АСТ) 6408 Ед/л (N 13,0–35), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) 165 Ед/л (N 0–38); билирубин общий 122,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5); билирубин прямой 7,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6); повышение С-реактивного белка (СРБ) до 19,0 мг/л (N 0–5); международное нормализованное отношение (МНО) 1,637 (N 0,8–1,2); общий белок 57,8 г/л; щелочная фосфатаза 150,2 ЕД/л; показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы.

В общем анализе мочи при поступлении отклонений от нормы не выявлено, за исключением полуколичественного билирубина 34,0 (в норме не определяется).

Исследование антител к вирусному гепатиту А (IgM и IgG) методом иммуноферментного анализа (ИФА) — положительно, РНК HAV обнаружено в сыворотке крови. Исследование на антигены к вирусному гепатиту В методом ИФА — отрицательно. Исследование суммарных антител к поверхностному антигену вирусного гепатита В (HbsAg) методом ИФА — отрицательно. Исследование антител к вирусному гепатиту С методом ИФА — отрицательно.

Лечение

Проводились дезинтоксикационная и диетотерапия, назначен приём дротаверина в дозе 40 мг 3 раза в сут, орнитин — по 3,0 г 3 раза в день, № 30.

На 38-й день болезни (24-й день желтухи) на фоне клиничко-лабораторного улучшения пациентка по личной просьбе была выписана из стационара с рекомендацией наблюдения по месту жительства.

Лабораторные показатели при выписке из стационара (18.08.2021)

Общий анализ крови: лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л (N 4,0–9,0 $\times 10^9$ /л), лимфоциты 31×10^9 /л (N 19,0–45,0 $\times 10^9$ /л), тромбоциты 245×10^9 /л (N 150–400 $\times 10^9$ /л), Hb 113 г/л (N 117–161), СОЭ 14 мм/ч.

Биохимический анализ крови: повышение сывороточных трансаминаз — АЛТ 108,0 Ед/л (N 7,0–35), АСТ 125,0 Ед/л (N 13,0–35), ГГТ 248 Ед/л (N 0–38); билирубин общий

84,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5), билирубин прямой 5,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6); СРБ 4,7 мг/л (N 0–5); общий белок 61,8 г/л; щелочная фосфатаза 67,2 ЕД/л (N 42–98); показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы. В общем анализе мочи отклонений от нормы не выявлено. Исследование сыворотки крови на антитела к вирусу гепатита А (IgM и IgG) методом ИФА — положительно. В сыворотке крови обнаружена РНК HAV (10.08.2021).

Исход и результаты последующего наблюдения

При контрольном обследовании 08.09.2021 на 68-й день от начала заболевания больная жалоб не предъявляла. В биохимическом анализе крови имелось значительное повышение сывороточных трансаминаз: АЛТ 208,0 Ед/л (N 7,0–35), АСТ 224,0 Ед/л (N 13,0–35), ГГТ 162 Ед/л (N 0–38), билирубин общий 34,1 мкмоль/л (N 3,4–20,5); билирубин прямой 4,7 мкмоль/л (N 0,0–8,6), СРБ 1,97 мг/л (N 0–5), общий белок 79,8 г/л, щелочная фосфатаза 131,2 ЕД/л (N 42–98); показатели сывороточной мочевины, глюкозы в пределах нормы. В анализе кала методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени обнаружена HAV РНК.

Обсуждение

Пик исследования вирусного гепатита А приходится на 70-е годы XX века [2], когда был идентифицирован вирус гепатита А и доказано его выделение с фекалиями в окружающую среду. Общепринятым и господствующим в настоящее время в инфектологии является представление о типичном течении гепатита А как острого циклического заболевания, заканчивающегося, как правило, быстрым выздоровлением [1]. Однако в настоящее время исследования с привлечением современных иммунологических и вирусологических лабораторных методов изменили представления о гепатите А как лёгкой предсказуемой инфекции. Достаточно вспомнить, что поражение гепатоцитов обусловлено клеточным звеном иммунитета и сопровождается иммунокомплексной патологией [3]. Установлено, что у 10% пациентов с гепатитом А течение заболевания сопровождается длительным (до 3–5 нед. от начала болезни) выделением

вируса с фекалиями [4]. В то же время имеются сообщения о внепечёночных проявлениях при вирусном гепатите А [5] на фоне длительной персистенции вируса в сыворотке крови; описаны артралгии, единичные случаи перикардитов, поражение почек, васкулиты, криоглобулинемия [6]. Наконец, уже давно доказана роль гепатита А как триггерного фактора в развитии аутоиммунного гепатита [7]. В нашем клиническом описании обращает внимание длительная персистенция вируса с выделением в окружающую среду, сопровождающаяся постоянным повышением сывороточных трансаминаз, что заставляет рекомендовать в подобных случаях длительное наблюдение за этими пациентами с целью выявления признаков формирующейся патологии, в том числе аутоиммунной.

Заключение

Описанный клинический случай свидетельствует о необходимости длительного диспансерного наблюдения пациентов, перенёсших вирусный гепатит А. Внесение изменений в регламентирующие документы, в частности в Сан-ПиН 3.3686-21, в котором указана необходимость обследования пациентов с гепатитом А в том числе и на РНК вирусного гепатита А, позволит накопить достаточное число клинических наблюдений и будет способствовать расширению наших представлений о течении и исходах данного заболевания, а также о роли персистенции вируса гепатита А в реализации различных хронических заболеваний, в том числе аутоиммунной природы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkinson B.I., Rain T., Wiles K., et al. Oxford handbook of clinical medicine. Tenth edition. Oxford University Press, 2017. 278 p.
2. Dienstag J.L., Feinston S.M., Kapikian A.Z., et al. Faecal shedding of hepatitis A antigen // *Lancet*. 1975. Vol. 1, N 7910. P. 765–767. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92434-4
3. Zhou Y., Callendret B., Xu D., et al. Dominance of CD4(+) T helper cell response during acute resolving hepatitis A virus infection // *J Exp Med*. 2012. Vol. 209, N 8. P. 1481–1492. doi: 10.1084/jem.20111906
4. Tong M.J., Thursby M., Rakela J., et al. Studies on the maternal-infant transmission of the virus which cause acute hepatitis // *Gastroenterology*. 1981. Vol. 80, N 5, Pt. 1. P. 999–1004.
5. Pishke S., Vogel A., Jaeckel E., Manns M.P. Immunopathogenesis of extrahepatic manifestations in HAV, HBV and HCV infections. In: *Liver Immunology*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007. P. 209–217. doi: 10.1007/978-1-59745-518-3_17
6. Choi H.K., Song Y.G., Han S.H., et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A // *J Clin Virol*. 2011. Vol. 52, N 3. P. 192–197. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.013
7. Vento S., Garofano C., Renzini C., et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals // *Lancet*. 1991. Vol. 337, N 8751. P. 1183–1187. doi: 10.1016/0140-6736(91)92858-y

REFERENCES

1. Wilkinson BI, Rain T, Wiles K, et al. Oxford handbook of clinical medicine. Tenth edition. Oxford University Press; 2017. 278 p.
2. Dienstag JL, Feinston SM, Kapikian AZ, et al. Faecal shedding of hepatitis A antigen. *Lancet*. 1975;1(7910):765–767. doi: 10.1016/s0140-6736(75)92434-4
3. Zhou Y, Callendret B, Xu D, et al. Dominance of CD4(+) T helper cell response during acute resolving hepatitis A virus infection. *J Exp Med*. 2012;209(8):1481–1492. doi: 10.1084/jem.20111906

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

4. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, et al. Studies on the maternal-infant transmission of the virus which cause acute hepatitis. *Gastroenterology*. 1981;80(5 Pt 1):999–1004.
5. Pishke S, Vogel A, Jaecel E, Manns MP. Immunopathogenesis of extrahepatic manifestations in HAV, HBV and HCV infections. In: *Liver Immunology*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2007. P. 209–217. doi: 10.1007/978-1-59745-518-3_17
6. Choi HK, Song YG, Han SH, et al. Clinical features and outcomes of acute kidney injury among patients with acute hepatitis A. *J Clin Virol*. 2011;52(3):192–197. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.013
7. Vento S, Garofano C, Renzini C, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet*. 1991;337(8751):1183–1187. doi: 10.1016/0140-6736(91)92858-y

ОБ АВТОРАХ

***Волчкова Елена Васильевна**, д.м.н., профессор;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

Белая Ольга Федоровна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Умбетова Карина Туракбаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Пшеничная Наталья Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Малов Валерий Анатольевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Коннова Юлия Александровна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>;
eLibrary SPIN: 7856-0880; **e-mail:** konnova.yulia@gmail.com

* Для корреспонденции / For correspondence

Поступила 06.10.2021
Принята к печати 07.10.2021
Опубликована 11.10.2021

Received 06.10.2021
Accepted 07.10.2021
Published 11.10.2021

AUTHORS' INFO

***Elena V. Volchkova**, MD, Dr. Sci. (Med), Professor;
address: 8 bld. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>;
eLibrary SPIN: 3342-4681; **e-mail:** infection_mma@mail.ru

Olga F. Belaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2722-1335>;
eLibrary SPIN: 3921-7227; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru

Karina T. Umbetova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>;
eLibrary SPIN: 3197-9205; **e-mail:** karinasara@inbox.ru

Natalia Yu. Pshenichnaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>;
eLibrary SPIN: 5633-7265; **e-mail:** natalia-pshenichnaya@yandex.ru

Valeri A. Malov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6157-1654>;
eLibrary SPIN: 4790-8986; **e-mail:** valmalov@list.ru

Yulia A. Konnova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>;
eLibrary SPIN: 7856-0880; **e-mail:** konnova.yulia@gmail.com