

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-176-179>

HPGV инфекция и криптогенный гепатит: наблюдение из практики

Литвинов В.В.¹, Фрейнд Г.Г.¹, Мехоношина О.О.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петropавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

² ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава РФ, (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2., Москва, 119991 Россия)

Для цитирования: Литвинов В.В., Фрейнд Г.Г., Мехоношина О.О. HPGV инфекция и криптогенный гепатит: наблюдение из практики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 176–179. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-176-179

✉ Для переписки:

Литвинов

Валерий

Викторович

drlitvinov@mail.ru

Литвинов Валерий Викторович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом

Фрейнд Генриетта Герхардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом

Мехоношина Ольга Олеговна, студентка 6 курса института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

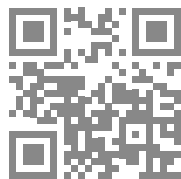
Резюме

Возбудитель HPgV инфекции (HGV, GBV-C) впервые был описан как вирус гепатита G, что не подтвердилось в ходе дальнейших исследований. Human pegivirus-1 не может быть причиной развития гепатита и даже не является патогенным. В статье приведено аутопсийное наблюдение фульминантного течения гепатита неясной этиологии с персистенцией HPgV. Учитывая сложности с установлением этиологии криптогенного гепатита, изначально, при разборе данного случая предлагалось связать наличие HPgV с развитием фульминантного течения гепатита. Несмотря на выявление вируса в крови и клиники гепатита причинно-следственные связи между этими явлениями отсутствуют, о чем в статье приводятся данные различных исследований. Показано широкое распространение вируса в человеческой популяции и отсутствие его этиологической роли в развитии патологических процессов.

Ключевые слова: криптогенный гепатит, HPgV-инфекция, непатогенные вирусы

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YRWSJU





HPgV infection and cryptogenic hepatitis: clinical observation

V.V. Litvinov¹, G.G. Freynd¹, O.O. Mekhonoshina²

¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (8 build. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia)

For citation: Litvinov V.V., Freynd G.G., Mekhonoshina O.O. HPgV infection and cryptogenic hepatitis: clinical observation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 176–179. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-176-179

✉ *Corresponding author:*

Valeriy V. Litvinov
drlitvinov@mail.ru

Valeriy V. Litvinov, candidate of medical sciences, assistant professor, department of pathology; ORCID: 0000-0002-0300-4424
Genrietta G. Freynd, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pathology; ORCID: 0000-0002-2861-4878
Olga O. Mekhonoshina, 6th year student of the Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky; ORCID: 0000-0002-7581-555X

Summary

The causative agent of HPgV infection (HGV, GBV-C) was first described as hepatitis G virus, which was not confirmed during further researches. Human pegivirus-1 cannot be the cause of hepatitis and is not even pathogenic. The article presents an autopsy observation of the fulminant course of hepatitis of unclear etiology with HPgV persistence. Given the difficulties in establishing the etiology of cryptogenic hepatitis, initially, when analyzing this case, it was proposed to link the presence of HPgV with the development of fulminant hepatitis. Despite the detection of the virus in the blood and the hepatitis clinic, there are no causal relationships between these phenomena, as the article provides data from various researches. The wide spread of the virus in the human population and the absence of its etiological role in the development of pathological processes are shown.

Keywords: cryptogenic hepatitis, HPgV infection, non-pathogenic viruses

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

HPgV инфекция (гепатит G, HGV, GBV-C) в начале девяностых годов прошлого века была изначально описана как новый вид вирусного гепатита [1]. Во второй половине 90-х годов XX века в ряде научных работ было показано, что *Human pegivirus-1* (возбудитель HPgV инфекции) не вызывает гепатит, как это утверждалось ранее и, судя по имеющимся данным, относится к непатогенным вирусам [1–3]. Несмотря на это в РФ вирус до сих пор нередко позиционируется как возбудитель гепатита G (HGV), а упоминания об отсутствии гепатотропности вируса и его современные характеристики появились лишь в самых последних русскоязычных публикациях [4–6].

В практике врача-патологоанатома иногда встречаются случаи криптогенных гепатитов

с фульминантным течением. Обследование таких больных, как правило, включает очень широкий спектр клинко-лабораторных методов исследования, в том числе проводятся анализы на HPgV инфекцию, которая, ввиду высокой распространенности *Human pegivirus-1* в человеческой популяции встречается довольно часто, но при этом исходя из современных представлений о вирусе, не может являться причиной гепатита [1–3, 7]. Нередко это связано с тем, что установление диагноза HPgV инфекции (обычно с обозначением «гепатит G») в случаях криптогенных гепатитов используется как решение для оплаты по законченному случаю в тарифах обязательного медицинского страхования.

Клинический случай

Приводим собственное клиническое наблюдение смерти от криптогенного гепатита, при наличии HPgV инфекции.

Пациентка К., 42 лет, поступила в инфекционную больницу с жалобами на желтушность кожных покровов, тяжесть в животе, слабость и субфебрильную температуру тела. Из анамнеза известно,

что месяц назад вернулась из Азербайджана, где ей проводилось оперативное лечение по исправлению носовой перегородки и тонзилэктомия. После возвращения в Россию начала отмечать тошноту. При поступлении в биохимическом анализе крови обнаружены признаки выраженного цитолиза: (АСТ – 721 ед., АЛТ – 1044 ед.), общий

билирубин – 176 мкмоль/л за счет обеих фракций, маркеры HbsAg, aHBeAg, aHBcorIgM, aHBcor суммарный, aBГDIgM, aBГD суммарный, aBГCIgM, aBГCIgG, aBГAIgM, aBГEIgM, aBГEIgG – отрицательные, aBГAIgG – 200 ме/мл. Компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием выявила диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалию, умеренный асцит. На основании имеющихся данных был поставлен предварительный диагноз: острый гепатит неясной этиологии, желтушная форма, тяжелое течение, с развитием гепатоспленомегалии. В течение суток после госпитализации появились признаки печеночной недостаточности (снижение ПТИ с 38% до 35%), в связи с чем пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, где проведена катетеризация центральной вены, интубация трахеи с продленной ИВЛ, инфузионная и дезинтоксикационная терапия, а также заместительная терапия свежемороженой плазмой (всего за время лечения перелито 56 доз). При дальнейшем обследовании на возможные инфекционные агенты с помощью ПЦР была выявлена только РНК *Human pegivirus-1* (на 5-й и 10-й день госпитализации), маркеры всех гепатотропных вирусов продолжали оставаться отрицательными. Несмотря на проводимую интенсивную терапию отрицательная динамика нарастала с формированием прогрессирующей печеночно-почечной недостаточности. Произошло снижение ПТИ вплоть до неопределяемых значений с развитием анурии и ДВС-синдрома. На 16-е сутки госпитализации отмечена нестабильность гемодинамики с остановкой сердца, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: острый гепатит G, фульминантное течение. Осложнения основного заболевания: печеночная энцефалопатия, тромбоцитопения, синдром цитолиза, синдром холестаза, отечно-асцитический синдром, гепаторенальный синдром, анурия, отек головного мозга, отек легких. Сопутствующее заболевание: алиментарно-конституциональное ожирение.

Обсуждение

Во второй половине 90-х годов XX века было проведено значительное число исследований для выявления возможной патогенности *Human pegivirus-1* (ранее гепатит G, GBV-C). Сначала была обнаружена РНК вируса в биоптатах печени, но вскоре вирус был обнаружен также в селезенке, костном мозге, спинномозговой жидкости и макрофагах. Доказать репликацию вируса именно в ткани печени не удалось. Печеночные уровни вирусной РНК гепатита С были неизменно выше у лиц, коинфицированных вирусом гепатита С и HРgV одновременно, при этом в плазме крови соотношение было обратным. Медианное соотношение РНК HРgV в печени/плазме крови составляло меньше единицы, что указывало на контаминацию вирусом ткани печени из плазмы крови, а не наоборот. Стоит подчеркнуть, что РНК вируса HРgV с негативной целью, которая свидетельствует о репликации вирусной РНК,

Результаты патологоанатомического исследования. Труп женщины резко повышенного питания, кожные покровы бледно-желтого цвета. Масса сердца 360 г, толщина левого желудочка – 1,8 см, правого – 0,5 см. В интима коронарных артерий умеренное количество атеросклеротических бляшек без признаков стеноза.

Печень красно-коричневого цвета, тестовой консистенции, массой 965 г, на разрезе обширные сливающиеся участки некроза желтого цвета. Поджелудочная железа плотная с очагами стеатонекрозов. На брюшине брыжейки кишечника множественные точечные кровоизлияния. Селезенка 498 г, дряблая, без соскоба пульпы на разрезе. При гистологическом исследовании ткани печени – обнаружены обширные участки некроза, представленные тканевым детритом, встречаются единичные группы гепатоцитов с признаками гиалиново-капельной дистрофии. Отмечается венозное полнокровие портальных вен. В сохранившихся портальных трактах очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. В остальных органах и тканях значимых изменений не выявлено.

На основании клинической картины, результатов вирусологического и морфологического исследований сформулирован заключительный патологоанатомический диагноз.

Основное заболевание: криптогенный гепатит с развитием прогрессирующего массивного некроза ткани печени. Осложнения: печеночно-почечная недостаточность; ДВС синдром: фибриновые и гиалиновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, очаговые кровоизлияния в брюшину и паренхиму внутренних органов, очаги стеатонекроза в поджелудочной железе; отек легких; отек головного мозга. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 стадии: гипертрофия миокарда (масса сердца – 360 г, толщина стенки правого желудочка – 0,5 см, левого желудочка – 1,8 см); ИБС. диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, атеросклероз коронарных артерий; ожирение; HРgV инфекция.

в ткани печени обнаружена не была, но выявлялась в костном мозге и селезенке [1, 8].

В конце XX века были получены данные относительно уровня активности печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) у здоровых и инфицированных HРgV доноров. Результаты этих исследований выявили повышение уровня АЛТ у доноров с HРgV, однако эти различия не были статистически значимыми. Последующими работами было выявлено, что статистическая разница в активности печеночных ферментов у лиц без HРgV инфекции и инфицированных HРgV доноров отсутствует [9, 10].

Аналогичные результаты были получены у пациентов с посттрансфузионными гепатитами, развитие которых также связывали с HРgV инфекцией, обусловленной переливанием инфицированной вирусом крови. При этом отмечалось несоответствие пиков активности АЛТ и вирусной нагрузки

(титра), что свидетельствовало о непричастности HРgV к повышению уровня активности АЛТ, особенно у лиц без факторов риска приобретения парентерально передаваемых агентов. В результате проведенных исследований в конце 90-х годов был сделан вывод о том, что повышенные уровни АЛТ/АСТ не могут считаться характерными маркерами HРgV инфекции [9, 10]. В отечественных публикациях в отношении инфекционной безопасности гемотрансфузий, к сожалению, нередко ссылаются на самые ранние исследования связи HРgV инфекции с переливанием крови, обсуждается возможная инфекционная опасность вируса [4, 5].

Среди населения Земли вирусная РНК HРgV выявляется примерно у 750 миллионов человек, что делает его наиболее распространенным

РНК-вирусом в человеческой популяции [3, 7]. Передача этого вируса возможна парентеральным, половым и вертикальным путями. Соответственно, он доминирует в популяциях лиц с парентеральными и передающимися половым путем, инфекциями. Так, обнаружено что HРgV-виремия выявляется примерно у 20% лиц с хроническим гепатитом С и у 20–40% ВИЧ-инфицированных [11]. С момента открытия *Human pegivirus-1* его персистенцию в организме регулярно пытаются связать с развитием различных заболеваний: от лимфом до синдрома хронической усталости. При этом никаких доказательств связи вируса с патологическими процессами до сих пор получено не было, о чем более подробно можно ознакомиться в нашем обзоре [6].

Заключение

В приведенном случае причиной смерти пациентки является fulminantное течение гепатита неясной этиологии. Несмотря на то, что из всех возбудителей был выявлен только *Human pegivirus-1*, учитывая

современные представления о вирусе, он не должен рассматриваться как этиологический фактор данного заболевания, а его обнаружение следует рассматривать как персистенцию непатогенного вируса.

Литература | References

1. Stapleton J. T. GB virus type C/Hepatitis G virus. *Seminars in Liver Disease*. 2003;23(2):137–148. doi: 10.1055/s-2003-39943
2. Stapleton J. T., Fong S., Muerhoff A. S., Bukh J., Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *Journal of General Virology*. 2011;92(2):233–246. doi: 10.1099/vir.0.027490-0
3. Smith D. B., Becher P., Bukh J., Gould E. A., Meyers G., Monath T., et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. *Journal of General Virology*. 2016;97(11):2894–2907. doi: 10.1099/jgv.0.000612
4. Poslova L. Yu., Alekseev A. B., Sergeeva A. V., et al. Treatment phasespecific frequency and conditions for developing TTV and HGV infection in children with new onset acute lymphoblastic leukemia. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2019;9(1):147–154. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-147-154.
Послова Л. Ю., Алексеев А. Б., Сергеева А. В., Ковалишена О. В., Шкарин В. В., Сениягина Н. Е., Бруснигина Н. Ф., Бутина Т. Ю. Оценка частоты и условий инфицирования вирусами ТТВ и HGV у детей с впервые установленным острым лимфобластным лейкозом на разных этапах лечения. *Инфекция и иммунитет*. 2019;9(1):147–154. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-147-154.
5. Akimkin V. G., Alimov A. V., Zakharova Yu. A., Bolgarova E. V., Piterskiy M. V., Sisin E. I. Review of topical issues of diagnosis and prevention of hemocontact nosocomial viral infections. *Russian Journal Problems of Virology*. 2019;64(6):262–267. (In Russ.) doi: 10.36233/0507-4088-2019-64-6-262-267.
6. Акимкин В. Г., Алимов А. В., Захарова Ю. А., Болгарова Е. В., Питерский М. В., Сисин Е. И. Обзор актуальных вопросов диагностики и профилактики гемоконтактных нозокомиальных вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2019;64(6):262–267. [
7. Litvinov V. V., Freind G. G., Korobov V. P., Shestakova A. D. HРgV infection: literature review. *Molecular Medicine*. 2021; 19 (6): 19–26. (in Russ.) doi: 10.29296/24999490-2021-06-03.
Литвинов В. В., Фрейд Г. Г., Коробов В. П., Шестакова А. Д. HРgV-инфекция. *Молекулярная медицина*. 2021; 19 (6): 19–26. doi: 10.29296/24999490-2021-06-03.
8. Pavesi A. Origin and evolution of GBV-C/Hepatitis G Virus and relationships with ancient human migrations. *Journal of Molecular Evolution*. 2001;53(2):104–113. doi: 10.1007/s002390010198.
9. George S. L., Varmaz D., Stapleton J. T. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;193(3):451–454. doi: 10.1086/499435.
10. Alter H. J. G-pers creepers, where'd you get those papers? A reassessment of the literature on the hepatitis G virus. *Transfusion*. 1997;37(6):569–572. doi: 10.1046/j.1537-2995.1997.37697335149.x.
11. Bihl F., Castelli D., Marincola F., et al. Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*. 2007;5(1):25–36. doi: 10.1186/1479-5876-5-25.
12. Santos L. M., Lobato R. C., Barral M. F. M., Goncalves C. V., da Hora V. P., Martinez A. M. B. Prevalence and vertical transmission of human pegivirus among pregnant women infected with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017;138(1):113–118. doi: 10.1002/ijgo.12175.