

ФУЛЬМІНАНТНА ФОРМА ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А З ЛЕТАЛЬНИМ НАСЛІДКОМ (випадок із практики)

В.П. Малий¹, А.О. Швайченко¹, В.В. Павлов², Н.В. Шепілева¹, П.В. Нартов¹

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

²Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків, Україна

Зв'язок з авторами: Малий Василь Пантелеєвич, професор, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти; тел..0669631663

Наводиться випадок вірусного гепатиту А у хворої з тяжким (фульмінантним) перебігом, який ускладнений гострою печінковою недостатністю з розвитком печінкової коми. Діагноз підтверджений серологічно (анти-HAV IgM +) і патоморфологічно з наявністю множинних гепатонекрозів. Предикторами вкрай тяжкого перебігу явилися похилий вік (старше 60 років), ендокринологічні порушення за рахунок хвороби щитовидної залози (гіпотиреоз) з метаболічним синдромом, гістологічно підтвердженою жировою дистрофією печінки і хронічними захворюваннями жовчного міхура, підшлункової залози, нирок.

Ключові слова: гострий вірусний гепатит А, фульмінантний перебіг

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ (случай из практики)

В.П. Малий¹, А.А. Швайченко¹, В.В. Павлов², Н.В. Шепілева¹, П.В. Нартов¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Харьковская областная клиническая инфекционная больница, г. Харьков, Украина

Приводится случай вирусного гепатита А у больной с тяжелым (фульминантным) течением, который осложнен острой печеночной недостаточностью с развитием печеночной комы. Диагноз подтвержден серологически (анти-HAV IgM+) и патоморфологически с наличием множественных гепатонекрозов. Предикторами крайне тяжелого течения явились пожилой возраст (старше 60 лет), эндокринологические нарушения за счет болезни щитовидной железы (гипотиреоз) с метаболическим синдромом с гистологически подтвержденной жировой дистрофией печени и хроническими заболеваниями желчного пузыря, поджелудочной железы, почек.

Ключевые слова: острый вирусный гепатит А, фульминантное течение

FULMINANT FORM OF VIRUS A HEPATITIS WITH LETHAL OUTCOME (a case from practice)

V.P. Maliy, A.A. Shvaichenko, V.V. Pavlov, N.V. Shepylieva, P.V. Nartov

¹ Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Kharkov Regional Clinical Infectious Hospital, Kharkiv, Ukraine

A case from practice of virus hepatitis in a patient with severe (fulminant) course is presented; it was complicated by acute liver failure with liver coma development. The diagnosis was confirmed serologically (anti-HAV IgM+) and pathomorphologically with the presence of multiple hepatonecrosis. The predictors of the severe course were elderly age (older than 60), endocrinological violations due to the thyroid disease (hypothyroidism) with metabolic syndrome, with histologically confirmed fatty liver disease and chronic gall bladder, pancreas and kidney diseases.

Key words: acute virus A hepatitis, fulminant course.

Вірусний гепатит А – ГА (історична назва – хвороба Боткіна, інфекційний гепатит, епідемічний гепатит) – типова гостра вірусна інфекція з розвитком запалення паренхіми печінки, що клінічно супроводжується інтоксикацією, гепатоспленомегалією, порушенням функції печінки і нерідко жовтяницею.

Проблема ГА і в даний час зберігає актуальність по причині убіквітарного розповсюдження, тісної взаємодії шляхів передачі інфекції і соціально-економічних умов у країні, періодичного високого рівня захворюваності серед працездатного населення. Слід зауважити, що в останні роки ГА приділяється невіправдано менше уваги, ніж іншим вірусним гепатитам, і це при тому, що хвороба розповсюджена повсюдно і її питома вага в сумарній захворюваності вірусними гепатитами в різних регіонах світу коливається в широких межах. Згідно опрацю-

ваних даних літератури, в країнах Європи і США її доля становить від 10 до 30%, у країнах, що розвиваються (Азії, Африки, Латинської Америки), ендемічних по ГА – 70-80% [1]. Незважаючи на те, що в останні роки в Україні реєструється низька захворюваність на ГА, епідемічна ситуація продовжує залишатися напруженою.

Залежно від вікового складу захворюєлих, відмічається тенденція до коливання захворюваності в бік підлітків і дорослих. У зазначеного контингенту вік старше 40 років відноситься до предикторів, що погіршує прогноз. Захворювання перебігає особливо тяжко у неімунних осіб віком 60-65 років: фульмінантна печінкова недостатність (ФПН) розвивається у 20% пацієнтів [2]. Крім того, перебуваючи в більш тяжкій формі, ГА може супроводжуватися рецидивами, затяжною клінікою і залишковими явищами. В осіб з генетичною схильністю до авто-

імунних реакцій вірус ГА (HAV) може ініціювати розвиток автоімунного гепатиту 1-го типу. Важливо відмітити, що активно збільшується число випадків ГА на фоні хронічних гепатитів В і С, що обтяжує перебіг останніх летальними наслідками [3]. У свою чергу, перебіг ГА на фоні контамінованої печінки обтяжує його можливими трагічними наслідками. В наших публікаціях [4, 5] показана картина взаємного обтяження перебігу інфекційних захворювань за участю ГА та інших нозологічних форм (ГА + тифо-паратифозні інфекції; ГА + тифо-паратифозні інфекції + амебіаз; ГА + тифо-паратифозні інфекції + малярія триденна + ешерихіоз тощо).

ФПН, обумовлений вірусом ГА, – достатньо епізодичний варіант перебігу хвороби – коли відбувається швидкий масивний некроз гепатоцитів з розвитком гострої печінкової недостатності з трансформацією в церебральну недостатність [6, 7, 8]. За межами України у структурі ФПН ГА складає < 5% [9], а летальність від самого ГА оцінюється у 0,2-0,4%. Повідомляється про епідемічний спалах фульмінантної форми інфекції, викликаної HAV, у трьох, раніше здорових, дітей в одній сім'ї [10]. Крім того, під час шанхайського спалаху ГА було зареєстровано 25 летальних випадків від некрозу печінки, обумовленого HAV, 15 – від хронічного гепатиту В на фоні суперінфекції ГА.

Отже, репутація ГА як відносно доброякісної (самовиліковної) інфекції в сучасних умовах похитнулася. Епідемічний її потенціал із загрозою

виникнення епідемічних спалахів залишається значним; підвищується рівень летальних випадків у результаті нашарування ГА на інші захворювання, що пошкоджують печінку; можливий розвиток автоімунних гепатитів після перенесеного ГА, що робить проблему ГА достатньо актуальною. Опрацювавши дані літератури по клініці, діагностиці та перебігу ГА можна зробити висновки, що предикторами ФПН можуть бути наступні ознаки:

- короткий період продрому, ніж при звичайному перебігу хвороби;
- швидше зростання інтоксикації;
- часті болі в животі;
- початок жовтяничного періоду із значно вираженою інтоксикацією та швидким темпом наростання жовтяниці;
- у динаміці перебігу хвороби властивим є симптом «ножиць» між вираженою інтоксикацією, жовтяницею і зменшеними розмірами печінки, поява печінкового запаху з рота, геморагічного синдрому;
- прогресуюче погіршення стану хворого поєднується з залученням у процес нервової системи, порушенням імунного статусу і розвитком коми.

Приводимо випадок тяжкого перебігу ГА з летальним наслідком.

Хвора К., 62 роки, захворіла гостро 27.03.2018 р., з'явилися нежить, сухий кашель, загальна слабкість, ломота в тілі, температура тіла підвищилася до 38,5°C. На цьому фоні появилися диспепсичні розлади, переважно зі значним погіршенням апетиту. Лікувалась самостійно, приймала пе-

порально амоксил. З 03.04.2018 р. відмічала подальше погіршення загального стану: приєдналися нудота, багаторазова блювота, жовтяничне забарвлення склер та шкіри. У зв'язку з жовтяницею хвора була обстежена 04.04.2018 р. на маркери вірусних гепатитів і при отриманні позитивних результатів (anti-HAV IgM +, HBsAg -, anti-HCV сум -) був діагностований вірусний ГА. 05.04.2018 р. машиною «швидкої допомоги» хвору доставили в клініку інфекційних хвороб Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні. При первинному огляді в приймальному відділенні стан хворої розцінювався як тяжкий, обумовлений вираженими ознаками ендогенної інтоксикації, наявністю деяких психоневрологічних порушень, вираженим жовтяничним синдромом. У зв'язку з цим хвору госпіталізували у відділення інтенсивної терапії з діагнозом: гострий вірусний гепатит А (anti-HAV IgM +), тяжкий перебіг, ускладнений печінковою енцефалопатією, фульмінантна форма.

За даними об'єктивного статусу у відділенні інтенсивної терапії загальний стан хворої розцінювався як тяжкий: в контакт вступає неохоче, свідомість на рівні оглушення (шкала Глазго – ШКГ=13 балів), жовтяничне забарвлення склер та шкіри, (остання без висипки). Лімфовузли не збільшені. Пульс 82 ударів/хвилину задовільної якості. Артеріальний тиск (АТ) 135/80 мм рт. ст. Тони серця звучні, шумів немає. Дихання вежиккулярне, хрипи відсутні. Число дихальних рухів 22 за хвилину. Язик

вологий, обкладений сірувато-білим нальотом. Живіт не здутий, помірно болючий при пальпації у всіх відділах. Печінка перкуторно – верхня границя у V міжребер'ї, нижня – на 1 см нижче краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Клінічний аналіз крові: еритроцити – $4,56 \cdot 10^{12}/л$, Hb – 140 г/л, лейкоцити – $16 \cdot 10^9/л$, тромбоцити – $182 \cdot 10^9/л$, еозинофіли – 1%, паличкоядерні нейтрофіли – 4%, сегментоядерні – 68%, лімфоцити – 24%, моноцити – 3%, ШОЕ – 4 мм/год. Аналіз сечі без патології. Біохімічні проби: білірубін загальний ($B_{\text{зар}}$) = 185 мкмоль/л; білірубін прямий ($B_{\text{пр}}$) = 132 мкмоль/л; білірубін непрямої ($B_{\text{н}}$) = 53 мкмоль/л; АлАт в розведенні 1:10 = 26,4 Од/мл; тимолова проба = 10,1 Од; коагулограма – протромбіновий індекс = 75%; фібриноген – 2,8 г/л; фібрин – 13 мг; АПТЧ – 46 сек.; амілаза в крові – 24,7 мг/л, тиреоїдний профіль 05.04.2018 р. – T_3 – 0,95 нг/мл, T_4 – 7,22 мкг/дл, антитіла до тиреоглобуліну – 2,6 МО д/мл, антитіла до тиреопероксидази – 0,9 МО д/мл, ТТГ – 0,082 мкОД/мл ($N=0,38-4,31$ мкОД/мл).

Ró-графія органів грудної клітини від 05.04.2018 р.: патології не виявлено. Ró-графія придаткових пазух носу від 05.04.2018 р.: патології не виявлено.

Заключення УЗД від 06.04.2018 р.: гепатит, холангіт, холецистит, лімфоденіт воріт печінки; порушення портального кровотоку - зниження лінійної швидкості у власне печінковій артерії.

На підставі клініко-серологічних та імунологічних даних попередній діагноз був підтверджений: вірусний

гепатит А, жовтянична форма вкрай тяжкого перебігу (фульмінантний), ускладнений гострою печінковою енцефалопатією.

Була назначена інтенсивна терапія гострої печінкової недостатності, успіх якої, як відомо, знаходиться в прямій залежності від термінів її проведення [11] і направлена на зменшення високого рівня летальності, при зазначеному стані. Програма інтенсивної терапії в таких випадках включає основні комплексні заходи [12]:

- стабілізація мембран печінкових клітин;
- блокада протеїназ лізосомальних клітин;
- проведення корекції порушень системи згортання крові;
- інфузійно-детоксикаційна терапія і неспецифічна детоксикація організму, корекція вуглеводного, азотистого і білкового обміну й водно-електролітного балансу;
- антигіпоксична терапія;
- профілактика та усунення інфекційно-токсичної печінкової енцефалопатії, набряку головного мозку, гострої печінкової недостатності;
- профілактика та лікування госпітальної інфекції;
- інші направлення.

Враховуючи зазначене, при госпіталізації хворій була назначена в/в інфузійна терапія: реосорбілакт 200 мл, Рінгера лактат 800 мл, реамберин 400 мл, гепа-мерц 40,0 мл 2 рази/добу, контривен 50 тис. МО/добу. Загальний об'єм інфузій становив 2300 мл/добу. Також в/в вводилися цефалоспорини

III покоління (ельцеф 4,0 г × 2 рази/добу), дексаметазон 4 мг × 4 рази/добу, гептрал 500 мг × 2 рази/добу, оменакс (омепразол) 40 мг. Усередины пацієнтка приймала альмагель та лактувіт в середніх терапевтичних дозах.

Незважаючи на це стан хворої не поліпшився, спостерігалася поступова негативна динаміка за рахунок поглиблення церебральної недостатності до сопору (ШКГ = 10 балів → 8 балів) на тлі ендогенної інтоксикації, погіршення «печінкових проб» ($B_{\text{зар}}$) до 152 мкмоль/л, АлАт – 1:20 = 43,2 Од/мл, сечовина крові – 7,1 мкмоль/л, креатини крові – 117 мкмоль/л). Проводилась корекція терапії: додатково в/в – ЕАКК 5% - 100,0 в/в, вікасол в/м – 1,0×3 р/добу, змінено антибіотик цефтриаксон на цефопектам 4/4 г/добу в/в.

У зв'язку з наростанням енцефалопатії, до коми I ст. (ШКГ = 7 балів) була проведена інтубація трахеї з переводом на штучну вентиляцію легенів. Був збільшений обсяг інфузій до 2700 мл за рахунок розчинів глюкози 5%, хлориду натрія 0,9%, а також у зв'язку зі зниженням АТ до 70/40 мм рт. ст. були призначені симпатоміметики (дофамін 200 мг) 4 мкг → 20 мкг × кг/хв. Але стан хворої дедалі погіршувався, хоча АТ підвищувався до 90/65 – 120/90 мм рт. ст. Клінічно стан хворої розцінювався як кома I ст. з приєднанням дихальної та серцево-судинної недостатності. АТ знову знизився, частота пульсу підвищилася до 98-102 ударів/хвилину.

На третій день перебування у стаціонарі (07.04.), у зв'язку з погіршенням стану за рахунок появи симп-

томів набряку головного мозку, посиленням явищ гострої печінкової недостатності та приєднанням ниркової недостатності, до терапії, що проводилася, добавили фуросемід і збільшили дозу дексаметазону до 32,0 мг/добу. Терапія в такому ж обсязі була продовжена наступної доби.

З метою нейровегетативної блокади і седатії при проведенні ШВЛ хвора одержувала ГОМК і сибазон в необхідних дозах.

3 08.04.2018 р. підвищилась температура тіла (37,7°C), нароста білірубінемія ($B_{\text{заг}} = 264$ мкмоль/л), на тлі зниження рівня АлАт, нароста азотемія (сечовина крові = 9,0 мкмоль/л, креатинін крові = 160 мкмоль/л), знизився протромбіновий індекс (68%), прогресувала ниркова недостатність (зниження діурезу незважаючи на його стимуляцію), ШКГ = 5 балів – кома II ст.

09.04.2018 р. о 08 год. 50 хв. констатована зупинка серцевої діяльності. Наступила біологічна смерть.

Діагноз клінічний заключний: вірусний гепатит А (anti-HAV IgM +), жовтянична форма, вкрай тяжкий перебіг (фульмінантний).

Ускладнення: гостра печінкова енцефалопатія. набряк головного мозку з дислокацією та вклиненням речовини і мигдаликів мозку у великий потиличний отвір. Поліорганна недостатність.

Супутній: хронічний холецистопанкреатит, хронічний пієлонефрит у стадії загострення. Гіпотиреоз.

Діагноз патологоанатомічний, основний: гострий вірусний гепатит А (anti-HAV IgM +), фульмінантний пе-

ребіг: множинні гепатонекрози на тлі великовогнищевої жирової дистрофії печінки. Жовтяниця. Хронічний гломерулонефрит.

Ускладнення: набряк головного мозку; набряк легень.

Супутня патологія: макро-мікро-фолікулярний зоб.

Причина смерті: печінкова недостатність з трансформацією в церебральну недостатність.

У даному випадку вірусний ГА (який перебігає зазвичай доброякісно), набув фульмінантного перебігу, що закінчився летально. Предикторами вкрай тяжкого перебігу хвороби у даному випадку були: похилий вік (старше 60 років), ендокринні порушення за рахунок хвороби щитовидної залози (гіпотиреоз) з метаболічним синдромом та гістологічно підтвердженою дистрофією печінки; хронічними захворюваннями жовчного міхура; підшлункової залози; нирок, що стало несприятливим фактором та призвело до фатального наслідку. Клінічний стан хворої з ГА, пов'язаний з гострою печінковою недостатністю, вимагав трансплантації печінки, адже, процес прогресував дуже швидко. Вживання пацієнтів при трансплантації печінки при гострій печінковій недостатності майже в 4 рази вище, ніж у пацієнтів з гепатитом В [13].

Література

1. Малый В.П., Сологуб Т.В. Ред. Вирусный гепатит А: клиника, диагностика, лечение. Изд-во «Тактик-Студио», Санкт-Петербург: 2013, 104 с.
2. Mas A., Rodes J. Fulminant hepatic failure // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1081-1085
3. Vento S., Garofano T., Renzini C. et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338. – P. 286-290.
4. Колодий Н.А., Малый В.П. Течение тифо-паратифозных заболеваний в ассоциации с вирусным гепатитом А // *Сучасні аспекти військової медицини. Збірник наукових праць. Випуск 13* – Київ, 2008. – С. 432-433.
5. Малый В.П., Лобзин Ю.В. Микст-формы тифо-паратифозной инфекции в условиях жаркого климата и высокого уровня инфекционной заболеваемости. – Материалы юбилейной конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней Харьковского института усовершенствования врачей, 18 марта 1999 г., Харьков. – Под ред. В.П. Малого. Приложение к “*School of fundamental Medicine Journal*”. – 1999. – Vol. 5, N 1. – P. 18-19.
6. Masada C.T., Shaw B.W., Jr. Zetterman R.K. et al. Fulminant hepatic failure with massive necrosis as a result of hepatitis A infection // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 17, N 2. – P. 158-162.
7. Надинская М.Ю. Фультимантная печеночная недостаточность: современные представления о причинах, патогенезе и подходах к лечению // *Хирургия*. – 2004. – Т.6, №1. – С. 1-9.
8. Kim J.D., Choi J.V., Park C.H. et al. Clinical features of patients with fulminant hepatitis A requiring emergency liver transplantation in comparison with acute liver failure to other causes // *Korean J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 16 (1). – P. 19-28.
9. Taylor R.M., Davern T., Munoz S. et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis and outcomes // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 1589-1597.
10. Durst R.Y., Goldsmidt N., Namestnick J. et al. Familial Cluster of Fulminant Hepatitis A Infection // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol.32, N5. – P.453-454.
11. Larson A. M. Acute liver failure// *Dis. Mon.* – 2008. – Vol. 54. – P. 457-485.
12. Малый В.П., Мальцев Д.В. Острая печеночная недостаточность у больных вирусными гепатитами и герпесвирусными инфекциями. – Изд-во «Щедра садиба плюс». – Харьков, 2014. – 215 с.
13. Schiodt FV, Davern TJ, Shakil AO et al. Viral hepatitis-related acute liver failure // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.98. – P. 448-453.