

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ Е: ДОСВІД ВЛАСНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Л.В. Мороз, К.Д. Чічирельо-Константинович, А.О. Гаврилюк

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова,
м. Вінниця, Україна

Зв'язок з авторами: Мороз Лариса Василівна, проф., д.мед.н., завідувач кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; тел.: +380965363123; e-mail: larisa652002@yahoo.com.

Актуальність. Поняття «патоморфологічної мімікрії» при ураженнях печінки різко прослідковується в диференційній діагностиці вірусного гепатиту Е та неходжкінської лімфоми. Застосування верифікаційного методу обстеження на вірусологічні маркери ускладнюється їх пізньою проявою у діагностичному титрі, а патогістологічний метод не є інформативним через низку ідентичних ознак.

Результати. У статті подано опис клінічного випадку вірусного гепатиту Е у хворої українського походження в І триместрі вагітності, розглянуто основні клінічні, лабораторні особливості перебігу, піднято проблему складнощів диференційного діагнозу з неходжкінською лімфомою при врахуванні морфологічних змін печінки під впливом вірусу гепатиту Е. Також підкреслено важливість специфічного імуногістохімічного дослідження печінки для верифікації вірусного гепатиту Е.

Висновки. Хворі зі специфічним для вірусного гепатиту Е анамнезом мають проходити комплексне клінічне, вірусологічне та патоморфологічне дослідження. Методика імуногістохімії дозволяє в таких пацієнтів виключити хибно позитивні ознаки неходжкінської лімфоми.

Ключові слова: морфологічні зміни печінки, вірусний гепатит Е, неходжкінська лімфома, імуногістохімічне дослідження, вагітність.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ Е: ОПЫТ СОБСТВЕННОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Л.В. Мороз, К.Д. Чичирельо-Константинович, А.А. Гаврилюк

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
г. Винница, Украина

Актуальность. Понятие «патоморфологической мимикрии» при поражениях печени резко прослеживается в дифференциальной диагностике вирусного гепатита Е и неходжжинской лимфомы. Применение верификационного мето-

да обследования на вирусологические маркеры осложняется их поздним проявлением в диагностическом титре, а патогистологический метод не является информативным вследствие ряда идентичных признаков.

Результаты. В статье представлено описание клинического случая вирусного гепатита Е у больной украинского происхождения в I триместре беременности, рассмотрены основные клинические, лабораторные особенности течения, поднята проблема сложностей дифференциального диагноза с неходжкинской лимфомой с учетом морфологических изменений печени под влиянием вируса гепатита Е. Также подчеркнута важность специфического иммуногистохимического исследования печени для верификации вирусного гепатита Е.

Выводы. Больные со специфическим для вирусного гепатита Е анамнезом должны проходить комплексное клиническое, вирусологическое и патоморфологическое исследования. Методика иммуногистохимии позволяет у таких пациентов исключить ложноположительные признаки неходжкинской лимфомы.

Ключевые слова: морфологические изменения печени, вирусный гепатит Е, неходжкинская лимфома, иммуногистохимическое исследование, беременность.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL LIVER CHANGES IN VIRAL HEPATITIS E: EXPERIENCE OF OWN OBSERVATION

L.V. Moroz, K.D. Chichirelo-Konstantynovych, A.O. Havrylyuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The concept of “pathomorphological mimicry” in liver lesions is distinctly followed in the differential diagnosis of viral hepatitis E and non-Hodgkin’s lymphoma. The application of the verification method to the virological markers is complicated by their late appearance in the diagnostic titer, and the pathohistological method is not informative due to a number of identical features.

Results. The article describes the clinical case of viral hepatitis E in Ukrainian patient in the first trimester of pregnancy, analyzes the basic clinical and laboratory features of the course, addresses the problem of the complications of the differential diagnosis with non-Hodgkin’s lymphoma, taking into account the morphological changes of the liver, caused by influence of hepatitis E virus. The importance of a specific immunohistochemical liver test for viral hepatitis E is also emphasized.

Conclusions. Patients with a specific history of hepatitis E virus must undergo a complex clinical, virological and pathomorphological study. The method of immunohistochemistry allows such patients to exclude false positive signs of non-Hodgkin’s lymphoma.

Key words: morphological changes of the liver, viral hepatitis E, non-Hodgkin’s lymphoma, immunohistochemical research, pregnancy.

Вступ. Вірусний гепатит Е (ВГЕ) – захворювання ендемічне, переважно для країн з тропічним та субтропічним кліматом, де реєструється в 1 млн пацієнтів щорічно, а ознаки перенесеної інфекції (за наявності антитіл) лабораторно підтверджуються у 2-7% місцевого населення [1]. Неендемічна зосередженість ВГЕ є вкрай рідкісним явищем і базується на міграційних та туристичних засадах, що пояснює тенденцію до збільшення неендемічних спалахів ВГЕ в останні роки [2]. Особливої настороженості потребують випадки ВГЕ у вагітних, які становлять групу підвищеного ризику летальності (до 25%) через перебіг, ускладнений синдромом дисемінованого згортання крові, нирковою недостатністю [3]. Спорадичний характер ВГЕ на території України унеможливує своєчасне встановлення діагнозу [4], а вплив вірусного агента на архітектоніку печінки взагалі не піддається вивченню.

В закордонній літературі патогістологічні зміни печінки при ВГЕ описуються як класичний холестатичний гострий вірусний гепатит з вогнищевими некрозами гепатоцитів, досить часто присутністю ацидофільних тілець Каусельмана, гідропічною (балонною) дистрофією гепатоцитів та лімфоцитарною інфільтрацією паренхіми й портальних трактів. Класичний холестатичний гострий вірусний гепатит є своєрідною регенераторною реакцією з холестазом й руйнацією жовчних каналців та синусоїдів, своєрідною трансформацією гепатоцитів з утворенням не-

справжніх жовчних ходів, у той час як дегенеративні зміни та некрози гепатоцитів менш виражені в порівнянні з класичними нехолестатичними типами вірусних гепатитів. Нейтрофіли інфільтрують здебільш печінкові часточки та портальні тракти, хоча інфільтрація лімфоцитами є домінуючою серед усіх клітин запалення [5, 6]. Неоднозначність та неспецифічність такого прояву наштовхує на диференціювання за патогістологічними змінами із більш прогностично несприятливою неходжкінською лімфомою. Так, у працях російських науковців описано клінічний випадок хворого з встановленим діагнозом неходжкінської лімфоми за такими змінами в біоптатах печінки: деструкція долькової структури печінки; дифузна або нодулярна інфільтрація вздовж печінкових синусів з пошкодженням гепатоцитів; руйнування печінкових протоків пухлинними клітинами округлої форми середніх та великих розмірів з крупними гранулами хроматину та добре васкуляризованою цитоплазмою [7].

Спорадичність ВГЕ з послідуєчим низьким рівнем специфічної верифікації, зростання світової міграції, прогностична несприятливість перебігу в інфікованих вагітних жінок та багатогранність диференційного підходу внаслідок неспецифічності патогістологічної картини – все це рушійні напрямки до більш детального вивчення ВГЕ як фактора морфологічних змін печінки та пошуку оптимального методу найбільш точної їх верифікації з метою виключення хибного діагнозу.

Мета: продемонструвати клінічний випадок ВГЕ у пацієнтки українського походження в I триместрі вагітності з аналізом клініко-лабораторних, вірусологічних та патоморфологічних змін.

Клінічний випадок. Пацієнтка В., 28 років, жителька Могилів-Подільського району, звернулась за консультацією у Вінницький регіональний гепатологічний центр 18.06.2018 р. зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до 39,6°C у вечірній час, переймоподібний біль у животі середньої інтенсивності, розрідження калових мас, помірну нудоту. Вище перераховані симптоми, зі слів хворої, з'явилися 28.05.2018, та, ймовірно, були спровоковані споживанням суші. В епідеміологічному анамнезі звернув на себе увагу той факт, що у період 20-28.05.2018 хвора перебувала на відпочинку у Єгипті (вживання некип'яченої води та їжі сумнівної якості не заперечувала). Протягом 7 днів пацієнтка самостійно лікувалась вдома з використанням анальгетиків, антибіотиків, спазмолітиків (назви фармакологічних препаратів не зазначено) без чітко вираженої позитивної динаміки. 10.06.2018 каретою швидкої медичної допомоги хвору було доставлено до Могилів-Подільської міської лікарні з підозрою на апендицит. Лікарем приймального відділення діагноз було спростовано, хвора була госпіталізована до терапевтичного відділення з метою дообстеження та надання невідкладної допомоги. В ході обстеження (динаміка лабораторних показників за пе-

ріод стаціонарного лікування наведена в табл. 1) було діагностовано загострення хронічного холецистити та рекомендовано холецистектомію, яку було проведено 15.06.2018.

Заключення передопераційного ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), органів малого тазу та позаочеревинного простору (12.06.2018): ехографічні ознаки помірного холестазу, гострого холецистити, з ехографічними ознаками значних дифузних змін жовчного міхура та паравезикальних тканин, котрі розцінюються як прояв запального процесу з набряково-інфільтративними змінами у стінках, реактивного панкреатиту, помірної спленомегалії, гастростазу. В незначній кількості – вільна рідина. Ехографічні ознаки структурних змін нирок, наднирників не виявлено. Ехографічні ознаки вагітності, гестаційний строк 3-4 тижні, позаматкова вагітність?

В ході лапароскопічної холецистектомії, було взято на патогістологічне та патогістохімічне зразки біоптатів печінки з метою дообстеження.

Патогістологічне дослідження від 15.06.2018 (мікроскопія препаратів з фарбуванням, еозином виконано на базі лабораторії кафедри патологічної анатомії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика) виявило наступне: у препаратах біопсії тканина печінки з вираженою дисконкомплексцією печінкових балок з порушенням архітекτονіки дольок за рахунок централобулярних некрозів з наявністю клітинного детриту та вогнищевих крововили-

Таблиця 1.

**Динаміка лабораторних показників крові та сечі хворої В.
за період стаціонарного лікування в Могилів-Подільській міській лікарні**

Показники	10.06.18	11.06.18	12.06.18	13.06.18	14.06.18	16.06.18	18.06.18
Гемоглобін, г/л	94	90	87	80	87	91	94
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,0	2,8	2,72	2,51	2,7	3,09	3,12
Лейкоцити, $10^9/л$	-	5,3	8,4	11,4	8,6	9,0	8,4
Кольоровий показник	-	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	-
ШОЕ, мм/год	-	20	22	41	52	60	60
Гематокрит, %	-	29	29	28	29	28	-
Тромбоцити, $10^9/л$	-	560	192,6	665,5	-	-	-
Лейкоцитарна формула							
Юні, %	-	2	-	-	1	-	-
Паличкоядерні, %	1	-	-	2	7	-	5
Сегментоядерні, %	-	80	-	80	76	-	76
Лімфоцити, %	-	14	-	14	11	-	14
Еозинофіли, %	-	1	-	2	1	-	2
Моноцити, %	-	2	-	2	1	-	3
Цукор крові, ммоль/л	4,5	5,0	4,5	-	4,5	5,1	4,6
Na ⁺ , ммоль/л	-	4,9	-	-	-	-	-
Cl ⁻ , ммоль/л	-	97	-	-	-	-	-
Сечовина, ммоль/л	5,0	3,1	-	-	3,5	-	3,9
Креатинін, ммоль/л	102	151	-	-	123	-	91
Загальний білок, г/л	-	-	-	-	71	-	73
Протромбіновий індекс, %	103	83	-	-	90	-	-
Фібрин, мг%	28	15	-	-	18	-	-
Фібриноген, г/л	6,2	3,3	-	-	3,9	-	-
Білірубін, мкмоль/л							
Загальний	9,0	18,97	11,73	-	18,97	-	12,0
Прямий	0	8,13	3,91	-	8,13	-	0
Непрямий	9,0	10,84	7,82	-	10,84	-	12,0
Тимолова проба, од	-	10,5	10,0	-	10,5	-	10,5
АЛАТ, ммоль/л	-	-	1,6	-	-	-	-
АсАТ, ммоль/л	-	-	1,3	-	-	-	-
Діастаза сечі, од	32	-	128	-	-	-	128
Загальний аналіз сечі, мл	70,0	60,0	40,0	100,0	-	-	50,0
Питома вага	1018	1016	мало сечі	мало сечі	-	-	1013
pH сечі	6,0	6,0	6,0	6,0	-	-	5,0
Білок, г/л	0,033	0,033	0,033	0,099	-	-	0,033
Лейкоцити в полі зору	6-8	6-8	6-8	10-12	-	-	Одиничні
Еритроцити в полі зору	2-3	одиничні	1-2	3-4	-	-	0-1

вів. Простори Діссе розширені. В перифокальних зонах гепатоцити в стані вауольної балонної та зернистої дистрофії. Присутні одиничні багатоядерні форми гепатоцитів. У ділянці триад та вогнищево під капсулою визначаються інфільтрати із лімфоїдних клітин з ознаками бластної трансформації (ймовірно реактивної). Паталогоанатомічний діагноз – морфологічна картина найбільше відповідає тяжкій формі токсичного гепатиту, але враховуючи вогнищеву лімфоїдну інфільтрацію з бластною трансформацією слід виключити неходжкінську лімфому. Показано імуногістохімічне дослідження.

З результатами обстеження хвора скерована до Вінницького гепатологічного центру, після огляду в якому при врахуванні анамнестичних даних рекомендовано госпіталізацію до інфекційного відділення Вінницької міської клінічної лікарні №1 для оптимізації діагностично-лікувального підходу та дообстеження на маркери ВГЕ.

Загальний огляд на момент госпіталізації: загальний стан середньої важкості. Свідомість ясна, положення в ліжку активне. Температура тіла 37,0°C. Шкіра чиста, природного кольору, задовільних тургору та еластичності. Склері світлі, видимі слизові оболонки порожнини рота чисті, блідо-рожевого кольору. Язик вологий, незначно вкритий білим нальотом. Підшкірно-жирова клітковина розвинена рівномірно. Частота дихання – 19 дихальних рухів/хв. Носове дихання вільне. Пальпація грудної клітки безболісна. Грудна клітка гіпостеніч-

на, еластична. Над усією поверхнею легень визначається перкуторно ясний легеневий звук; при аускультатії – везикулярне дихання. Хрипи, крепітація, шум тертя плеври не вислуховуються. Пульс 85 ударів/хв, ритмічний, симетричний на обох руках, задовільних наповнення і напруження. Артеріальний тиск на правій руці після 10 хв спокою 120/80 мм рт. ст. Границі серця розміщені згідно фізіологічних норм. При аускультатії тони серця чисті, перебувають у фізіологічному співвідношенні у всіх точках аускультатії. Живіт нормальної форми, м'який, доступний глибокій пальпації, чутливий в правому підребер'ї під час глибокої пальпації. В ділянці правого підребер'я візуалізуються невеликі післяопераційні розрізи, встановлені дренажі. Накладена асептична пов'язка, незначно просякнута серозно-геморагічними виділеннями. Пальпаторно кишківник не спазмований, симптоми подразнення очеревини не визначаються. Край печінки чутливий, визначається на 1 см нижче реберної дуги. Через проведені оперативне втручання бімануальне визначення розмірів та характеристик печінки не доступне. Набряків немає. Фізіологічні відправлення не порушені. Менінгеальних знаків нема.

Попередньо хворій призначено лікування:

1. Палатний режим.
2. Дотримання щадної дієти.
3. Кокарбоксілаза 100 мг на глюкозі 5% 400 мл внутрішньовенно краплинно.
4. Гептрал 400 мг внутрішньовенно струминно.

5. Но-шпа 40 мг (2 мл) внутрішньовенно струминно.

6. Наклофен 3 мл внутрішньом'язево при підвищенні температури тіла $\geq 38,5$ °С.

В ході стаціонарного лікування в інфекційному відділенні отримані наступні дані обстеження:

1. Загальний аналіз крові (19.06.2018): гемоглобін 95 г/л, еритроцити – $3,08 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ – 63 мм/год, лейкоцити – $7,8 \times 10^9$ /л, еозинофіли – 1%, сегментоядерні – 68%, моноцити – 9%, лімфоцити – 21%.

(22.06.2018): гемоглобін – 94 г/л, еритроцити $3,03 \times 10^{12}$ /л, ШОЕ – 64 мм/год, лейкоцити – $6,9 \times 10^9$ /л, базофіли – 1%, еозинофіли – 1%, сегментоядерні – 64%, моноцити – 9%, лімфоцити – 25%.

2. Загальний аналіз сечі (19.06.2018): питома вага – 1019, білок/цукор – немає, епітелій плаский – 10-12 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору, солі – оксалати (++).

(25.06.2018): питома вага – 1017, білок/цукор – немає, епітелій плаский – 7-8 в полі зору, лейкоцити – 2-3 в полі зору.

3. Загальний білок сироватки крові (19.06.2018): 68 г/л.

4. Глюкоза сироватки крові (19.06.2018): 5,6 ммоль/л.

5. Біохімічне дослідження сироватки крові (19.06.2018): білірубін загальний – 15,6 мкмоль/год/л, прямий – 3,6 мкмоль/год/л, непрямий – 12,0 мкмоль/год/л, тимолова проба – 2,66 од, АсАТ – 0,62 мкмоль/год/л, АлАТ – 0,68 мкмоль/год/л, сечовина – 3,9 ммоль/л, креатинін – 0,044 ммоль/л.

(27.06.2018): лужна фосфатаза – 302 од/л (N 80-306 од/л), γ -глутамілтрансфераза – 215,6 од/л (N 9-39 од/л), АлАТ – 46,9 од/л (N < 32 од/л), АсАТ – 29,4 од/л (N < 31 од/л).

(05.07.2018): лужна фосфатаза – 183 од/л, γ -глутамілтрансфераза – 81,7 од/л, АлАТ – 23,2 од/л, АсАТ – 24,5 од/л.

6. Діастаза сечі (19.06.2018) – 128 од; (25.06.2018) – 16 од.

7. RW (19.06.2018): негативно.

8. Протромбіновий час (19.06.2018) – 30 с.

9. Антитітохондріальні антитіла (AMA) – не виявлені. Антинуклеарні антитіла (ANA) – не виявлені.

10. Обстеження на вірусні гепатити (21.06.2018): ab-HCV (-), HBsAg (-), ab-HAV IgM (-), ab-HAV IgG (+), ab-HEV IgM – 0,28 (>0,22 – результат позитивний), ab-HEV IgG – 0,05 (>1,1 – результат позитивний).

(10.07.2018): ab-HEV IgM – 0,09, ab-HEV IgG – 0,06.

11. УЗД ОЧП (22.06.2018): ультразвукові ознаки помірної гепатомегалії, об'ємного утворення селезінки (кіста? Гематома?).

12. Консультація гематолога (22.06.2018): неходжкінська лімфома? Рекомендовано проведення стеральної пункції з подальшою мієлограмою.

13. Патогістохімічне дослідження біоптатів печінки (виконано патоморфологічною лабораторією «CSD Health Care», м. Київ): при дослідженні 2 скелець та блоків біоптатів (рис. 1):

а) патоморфологічний висновок: морфологічні зміни в печінці відповіда-

ють токсичному гепатиту з множинними вогнищами некрозу паренхіми;

б) імуногістохімічні дослідження: CD3 (поліклональні) – позитивна реакція приблизно в половині клітин інфільтратів. CD20 (клон L26) – позитивна реакція приблизно в половині клітин інфіль-

тратів (рис.1 (а)). Термінальна дезокси-нуклеотиділтрансфераза (клон EP266) – негативна реакція (рис.1 (б)). Ki-67 (клон MIB-1) – позитивна реакція помірної кількості лімфоцитів (рис.1 (в));

в) мікроскопічний опис: у препаратах виявляється тканина печінки,

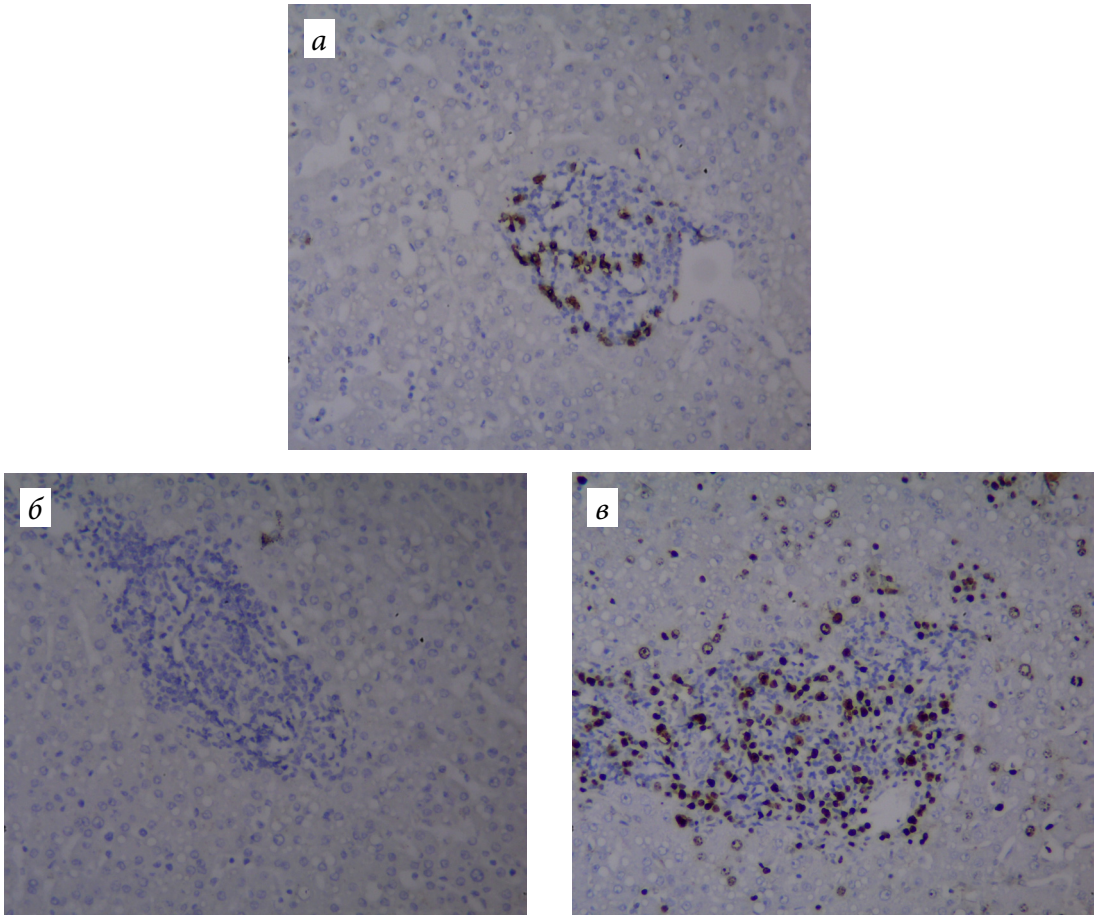


Рисунок 1. Імуногістохімічні дослідження (ілюстрована презентація матеріалу виконана кафедрою патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М. І. Пирогова): а) CD20 (клон L26) (x100) - при ІГХ забарвленні цим маркером (В-популяція лімфоцитів) складають незначну частину від загальної кількості лімфоцитів, що утворюють лімфоїдні скупчення в паренхімі, розташовуються переважно по периферії цих скупчень, а також серед лімфоїдних клітин. Поодинокі CD20-позитивні лімфоцити знаходяться між гепатоцитами в просторах Діссе; б) термінальна дезокси-нуклеотиділтрансфераза (клон EP266) - негативна реакція з цим маркером дозволяє виключити наявність бластних форм лімфоцитів і неходжкінську лімфому з ураженням печінки загалом; в) Ki-67 (клон MIB-1) - позитивна експресія в ядрах клітин лімфоїдного ряду та в частині гепатоцитів. Рівень експресії цього маркера на рівні 35-40% в скупченнях лімфоцитів (x100).

загальна будова збережена, в портальних трактах виявляється дуже щільна лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація (рис. 2 (а)), ознак пошкодження жовчних шляхів немає.

Будова часточок збережена, ретикуліновий каркас збережений (рис. 2 (б)), балки збігаються до центральної вени, але в багатьох часточках виявляються вогнища некрозу, просочені сегментоядерними лейкоцитами та лімфоцитами, такі зміни можуть відповідати токсичному ураженню печінки (токсичному гепатиту з множинними некрозами). Для виключення лімфопроліферативного процесу виконане імуногістохімічне дослідження. За його результатами, лімфоцити у складі інфільтратів є сумішшю Т- (CD3+) і В- (CD20+) лімфоцитів, всі вони негативні на термінальну дезоксинуклеотиділтрансферазу. Лімфоїдні клітини мають помірну проліферативну активність при забарвленні Ki-67. Таким чином, ознак лімфопроліферативного процесу немає.

Таким чином, шляхом комплексного клініко-лабораторного, вірусологічного, патоморфологічного та імуногістохімічного підходу, було виставлено остаточний діагноз:

- **основний:** HEV-інфекція, гострий вірусний гепатит E, безжовтянича форма, з мінімальною активністю запального процесу, середньоважкий перебіг;
- **ускладнення:** токсичне ураження печінки;
- **супутні:** I вагітність, 3-4 тижні.

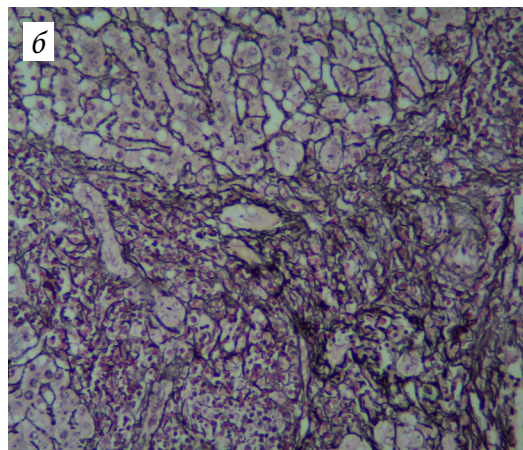
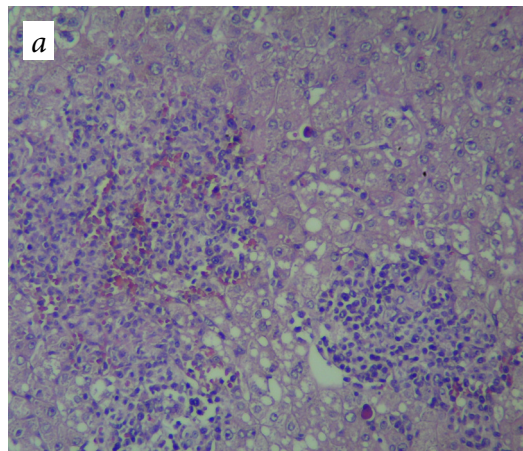


Рисунок 2. Мікроскопічне дослідження біоптатів (ілюстрована презентація матеріалу виконана кафедрою патологічної анатомії, судової медицини та права ВНМУ ім. М. І. Пирогова): а) гематоксилін – еозин (x100) – тканина печінки з наявними вогнищевими лімфоцитарними інфільтратами, діapedезними крововиливами. В зоні інфільтратів гепатоцити відсутні. Гепатоцити з вираженою зернистою, балонною та дрібнокрапельною жировою дистрофією, в ядрах помітні ядерця. Поодинокі апоптозні тільця; б) Reticulin stains Type III collagen (x100) – відзначається збережена сітка колагенових волокон в паренхімі печінки між гепатоцитами. Більш щільне розташування ретикулінових волокон відмічається в зонах внутрішньопечінкових судин та дрібних жовчних протоків, а також в місцях скупчень лімфоцитів.

26.06.2018 хвору виписано в стані клінічного одужання під нагляд сімейного лікаря з наступними рекомендаціями:

1. Режим дієти.
2. Обробка післяопераційної рани, огляд хірурга.
3. Контроль загального аналізу крові (1 раз/тиждень), печінкових проб (2 рази/місяць) протягом 3 місяців.
4. Консультація акушера-гінеколога, вирішення питання щодо переривання вагітності.

Обговорення. Описаний клінічний випадок піднімає проблему інклюзивності новітніх методів діагностики в рутинну практику, що при сучасному економічному забезпеченні лікарень являється недоступним. Даний приклад перебігу ВГЕ окреслює типові патоморфологічні зміни, характерні для цього захворювання, описані в літературі [5]. Водночас чітко прослідковується інформаційний дисбаланс результатів, отриманих при звичайному патогістологічному та імуногістохімічному дослідженні, що веде до повного протиріччя можливих діагнозів – ВГЕ на противагу неходжкінській лімфомі. Обидва можливі варіанти рішення такої дискутабельної клінічної задачі становлять прогностично небезпечну загрозу у вагітної пацієнтки молодого віку.

В усіх дослідженнях, проведених на біоптатах, проявляються ознаки токсичного гепатиту. Нажаль, достеменно визначити їх джерело важко. Однак, вживання в їжу продуктів сумнівної якості та безконтрольний прийом фарм-препаратів на догоспітальному

етапі, ймовірно, стали фактором токсичної трансформації в гепатоцитах.

Незважаючи на спорадичний характер ВГЕ, це інфекційне захворювання залишається діагностично «вислизаючим» з-під уваги клініцистів. Особливості лабораторних біохімічних показників у нашої пацієнтки підтверджують описану в інших джерелах концепцію щодо в'яло протікаючого, невираженого та безжовтяничного перебігу ВГЕ [2]. І цей факт також сприяє пізній вірусній верифікації. Враховуючи, ймовірно, низьке вірусне навантаження (вироблення специфічних антитіл на досить низькому рівні) та ранній термін вагітності (3-4 тижні), важко судити про частоту інтенсивності розвитку коморбідного дисемінованого згортання крові. Однак, масштаб вірус-індукованої гепатоцелюлярної перебудови свідчить про достатню вірусну агресію, яка б мала прогностично несприятливий вплив на перебіг такої вагітності при зміні гормонального фону. Звичайно, перебіг ВГЕ також в значній мірі залежить від генотипу вірусу, який при даній клінічній ситуації не визначався. Ми лише можемо припустити приналежність до 1 або 2 генотипу (найбільш розповсюджені в Єгипті) [8]. Встановлення діагнозу згідно «золотого стандарту» виявлення РНК ВГЕ (у калі) методом полімеразно-ланцюгової реакції виявилась недоступною через неможливість виконання у лабораторіях. Оскільки клінічно-лабораторний аналіз свідчить на користь низького вірусного навантаження, то для проведення цього методу знадо-

билось би високоспецифічне та високочутливе обстеження з можливістю виділення генетичного матеріалу вірусу навіть при низькому титрі. Наразі в Україні таких тест-систем немає наявності.

Натомість оцінка даного клінічного випадку проілюструвала високу діагностичну значимість методу імуногістохімії, використання якого дозволило остаточно розмежувати патогістологічно схожі діагнози.

Висновки.

1. ВГЕ – інфекційне захворювання зі спорадичним характером розповсюдження в Україні, має неспецифічний, невиразний та в'яло перебігаючий клінічний перебіг, а отже, потребує для ранньої ідентифікації детального збору епідеміологічного анамнезу.

2. Специфічна діагностика ВГЕ полягає в обстеженні на маркери HEV IgM, HEV IgG у діагностично валідному титрі не раніше за 3-4-тижні від моменту зараження.

3. Вірус гепатиту Е здатний до зміни архітекτονіки печінки, яка при звичайному патогістологічному дослідженні нагадує картину неходжкінської лімфоми. Виключення хибного діагнозу можливе при виконанні імуногістохімічного методу діагностики біоптатів печінки.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфологічних змін печінки при ВГЕ є актуальним завданням сучасної медицини і може надалі реалізовуватись при обстеженні хворих, інфікованих різними генотипічними варіантами вірусу.

Література

1. Кюреган К. К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов / К. К. Кюреган, М. И. Михайлов – М.: Изд. Икар, 2013. – 336 с. ISBN 978-5-79740-325-8.
2. Гепатит Е. Клінічні спостереження / Н. М. Прикуда, Р. Ю. Грицько, А. М. Задорожний, Ю. О. Гев // Гепатологія. – 2013. - №4. – С. 70-75.
3. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany / J. Tabatabai, J. J. Wenzel, M. Sobolezki, et al. // Journal of Clinical Virology – 2014.- №61 (1). – P. 170-172. doi:10.1016/j.jcv.2014.06.008
4. Михайлов М. И. Эпидемиология гепатита Е / М. И. Михайлов, К. К. Кюреган // Гепатологія. – 2016. - №3. – С. 6-17.
5. Hubscher S. G., MacSween's Pathology of the Liver (6th Edition) / S. G. Hubscher. A. D. Burt, B. C. Portmann et al. - Elsevier Health Sciences, 2012. – 820 p.
6. Hepatitis E virus: an underestimated opportunistic pathogen in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / J. Versluis et al. // Blood – 2013. – Vol. 122. - №6. - P. 1079-1086. DOI:10.1182/blood-2013-03-492363.
7. Смольянинова А. К. Первичная лимфома печени: обзор литературы и описание клинического случая / А. К. Смольянинова, А. В. Губкин, Е. Е. Звонков и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2018. – 28 (3). – С. 106-114. ISSN: 1382-4376.
8. Nelson K. E Epidemiology of Genotype 1 and 2 Hepatitis E Virus Infections / К. Е. Nelson, А. В. Labrique, В. L. Kmush // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2018. - May 7:a031732. DOI: 10.1101/cshperspect.a031732.