

==== НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ ====

УДК: 616.36-002-091.8:578.82/.83

**КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУЛЬМІНАНТНОГО
ГЕПАТИТУ D (СУПЕРІНФЕКЦІЯ) НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ B**

В.П. Малий,¹ Н.С. Пороша,² Т.І. Лядова,³ Я.Я. Боднар,⁴ М.А. Андрейчин⁴

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Харківська обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

⁴Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Ключові слова: фульмінантний гепатит D, хронічний гепатит B.

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ФУЛЬМИНАНТНОГО ГЕПАТИТА D (СУПЕРИНФЕКЦИЯ) НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА B**

В.П. Малий, Н.С. Пороша, Т.И. Лядова, Я.Я. Боднар, М.А. Андрейчин

В статье описан клинический случай острого вирусного гепатита D с особо тяжелым фульминантным течением на фоне хронического гепатита B. Детально представлены динамика заболевания и патоморфологические изменения.

Ключевые слова: фульминантный гепатит D, хронический гепатит B.

**CLINICAL-MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF FULMINANT
HEPATITIS D (SUPERINFECTION) ON THE BASIS OF CHRONIC
HEPATITIS B**

V.P. Malyy, N.S. Porosha, T.I. Lyadova, Ya.Ya. Bodnar, M.A. Andreychin

In article presents the description of a clinical case acute viral hepatitis D with severe fulminant course with chronic hepatitis B. Dynamics of the disease, treatment and pathomorphological changes were observed.

Key words: fulminant hepatitis D, chronic hepatitis B.

Вступ. Проблема вірусних гепатитів з парентеральним механізмом передачі інфекції займає домінуюче місце серед усіх захворювань печінки і є однією з найактуальніших у сучасній гепатології. З зазначеними інфекціями пов'язані більшість випадків летальних наслідків у хворих на гострі вірусні гепатити, а також випадки розвитку хронічних захворювань печінки, включаючи цироз і гепатоцелюлярну карциному [1, 2, 3].

Гостре захворювання печінки, що супроводжується жовтяницею, раптовим порушенням синтетичної функції, коагулопатією і печінковою енцефалопатією визначається як фульмінантний гепатит (ФГ), тяжкість перебігу якого пропорційна вираженості некрозу печінки. ФГ супроводжується набряком речовини головного мозку, кровотечами різної локалізації (частіше шлунково-кишковою), ацидозом, гіпоглікемією, нирковою недостатністю, інфекціями дихальних і сечовивідних шляхів з можливою генералізацією і розвитком сепсису, поліорганными порушеннями тощо. У практиці інфекціоніста найбільш частими причинами ФГ є вірусні захворювання печінки, які в 50–70% випадків обумовлені вірусом гепатиту В з дельта-агентом або без нього, у вагітних жінок – вірусом гепатиту Е; припускається можливість участі вірусів простого герпесу, Епштейна-Барр, цитомегаловірусу, вірусів вітряної віспи, інколи вірусу гепатиту А тощо [4, 5, 6].

Дуже часто злякисний перебіг гепатиту відбувається при гострій дельта суперінфекції у вірусоносія гепатиту В. Рідко можливий ще один варіант супер-

інфекції – інфікування дельта-вірусом хворих на хронічний гепатит В [7, 8].

Приводимо такий випадок інфікування з розвитком ФГ.

Хворий А., 17 років, госпіталізований до ОДКІЛ м. Харкова 02.09.11 р. о 14.30 на 5-й день хвороби з діагнозом: вірусний гепатит. Доставлений машиною швидкої допомоги. В приймальному відділенні скарги на жовтяницю шкіри та склер, помірні болі в правому підребер'ї, слабкість, млявість, поганий апетит.

З анамнезу захворювання стало відомо, що захворів гостро 29.08.11 р., коли з'явилися помірні болі в правому підребер'ї. Наступного дня звернув увагу на потемніння сечі. 01.09.11 р. був оглянутий педіатром, який призначив додаткове обстеження. 02.09.11. з'явилася іктеричність шкіри та склер, у зв'язку з чим, хворий був направлений у ОДКІЛ.

Дані епідеміологічного анамнезу дозволили встановити, що у хворого декілька років тому був виявлений HBsAg, однак більш детального обстеження стосовно наявності маркерів реплікації вірусу гепатиту В та активності процесу не було проведено. У червні місяці 2011 р. було проведено оперативне втручання з приводу різної глибокої рани на спині. Періодично відвідував перукарні та стоматолога. Вживання та ін'єкційне введення наркотичних речовин заперечував.

З анамнезу життя відомо, що підліток ріс і розвивався відповідно віку. Часто хворів ГРІ, ангінами. Схильний до суїцидальних спроб, у зв'язку з чим знаходився під спостереженням психіатра.

Об'єктивно при госпіталізації загальний стан тяжкий, обумовлений розвитком інтоксикації (слабкість, млявість, швидка стомлюваність), гіпербілірубінемією. Свідомість збережена. Правильної статури, вага 56 кг. Температура тіла 36,6⁰С. Осередкової неврологічної симптоматики нема. Менінгеальні знаки відсутні. Склери та шкірні покриви жовтяничні, висипань немає. Видимі слизові оболонки рожевого кольору, чисті. Слизова зіву рожева, вільна від нальотів. Лімфовузли дрібні, рухливі, безболісні. Дихання вільне, ритмічне, аускультативно над легенями – жорстке, хрипів немає. ЧДР 18/хв. Тони серця ритмічні, ясні. ЧСС 78/хв. АТ 110/60 мм рт.ст. Язик обложений білим нальотом. Живіт м'який, доступний глибокій пальпації. Печінка +3 см нижче краю реберної дуги, край еластичний, помірно болючий. Селезінка не збільшена. Кал

знебарвлений. Сечовипускання не порушено. Сеча, зі слів хворого, темна.

Попередній діагноз: Хронічний гепатит В, тяжкий перебіг.

Клінічний аналіз крові (03.09): гемоглобін – 159 г/л, кольор. показник – 0,9, ШОЕ – 2 мм/год, еритроцити – $4,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцити – 190×10^9 /л, лейкоцити – $4,3 \times 10^9$ /л, еоз. – 0%, пал. – 4%, сегм. – 42%, лімф. – 45%, мон. – 9%.

В динаміці хвороби в подальшому у клінічних аналізах крові відзначалося зменшення рівня тромбоцитів, а 26.09 – лейкоцитоз, нейтрофіліоз.

Клінічний аналіз сечі (від 06.09): мутність – помірна, колір – коричневий, рН – 6,0, питома вага – 1026, білок – сліди, цукор та ацетон – не визначаються, лейкоцити – 10-12 в п/зору, еритроцити – незмінні 1-2 в п/зору, циліндри (гіалінові) – 8-10 в п/зору, епітелій нирок – небагато, жовчні пігменти.

Таблиця 1.

Динаміка біохімічних аналізів крові

Дата	Білірубін, мкмоль/л			Трансамінази, мкмоль/мл		Тимолова проба, ОД	Протромбіновий індекс, %
	загальний	зв'язаний	вільний	АЛТ	АСТ		
05.09.11.	370	48,4	322,5	42,88	7,13	5,03	63
12.09.11.	329,5	15,3	176,1	37,04	19 18	6,58	65
21.09.11.	373,5	177,2	196,3	16,20	4,0	6,65	47
26.09.11.	363,7	170	193,7	6,91	4,88	1,73	30

Таблиця 2.

Протеїнограма (г/л)

Дата	Загальний білок	Альбуміни	Глобуліни				А/Г коеф.
			α-1	α-2	β	γ	
06.09.11.	61,4	59	5	7	12	17	1,44
19.09.11.	63,6	51	4	8	11	26	1,04

В наступних аналізах сечі зберігалась незначна лейкоцитурія, циліндрурія, жовчні пігменти. Динаміка біохімічних аналізів крові представлена в табл. 1, 2.

Обстежений на *маркери вірусних гепатитів А, В, С* від 03.09: позитивні HBsAg, HBeAg, анти-HBe; від 06.09 – HBsAg, анти-HBcore IgM, IgG; анти-HDV сум. Методом *ПЛР* у крові від 06.09 виявлена ДНК HBV.

Консиліум лікарів встановив, що у хворого гепатит D супер інфекція на фоні хронічного гепатиту B.

Гострофазові показники від 08.09 – у нормі.

Амілаза крові (13.09) – 19,7 Од/л, сечі – 324,2 Од/л.

У *копрограмі* (09.09) – без запальних змін. Бак. посів на кишкову групу від 09.09. – результат негативний.

Група крові – АВ (IV), Rh позитивний.

Рентгенографія органів грудної клітини від 26.09 – без патології.

При *УЗД* органів черевної порожнини: 03.09, 15.09 та 26.09 діагностовано виражений гепатохолецистит, холангіт, гепатит, ознаки цирозу печінки. Паренхіматозна реакція підшлункової залози. Асцит, наростаючий у динаміці захворювання. Синдром роздратованого кишківника. Зміни жовчного міхура на користь портальної гіпертензії.

Ехокардіосонографія від 06.09 дозволила виявити наявність аномальної хорди лівого шлуночка, гіпертрофію міокарда лівого шлуночка I ст. При повторному обстеженні (26.09) відзначалась наявність випітного перикардиту. Гіподинамічний режим гемодинаміки.

Ехоенцефалосонографія (06.09) – нормотензія. Пульсація судин головного мозку в нормі. Від 25.09 – гіпертензія I ст. Вазоспазм по обох спинномозкових артеріях.

ЕКГ (01.09: синусовий ритм. Пізніше, від 26.09 – ознаки субендокардіальної ішемії передньодіафрагмальних відділів серця.

Консультований *окулістом* (06.09 і 23.09) – патологічних змін не виявлено.

Консультація *невролога* від 22.09 – клінічні ознаки печінкової енцефалопатії.

Заключний діагноз: *гострий гепатит D (суперінфекція), злоякісна форма. Хронічний гепатит B на стадії цирозу. Асцит. Анасарка.*

Ускладнення: *гостра печінкова недостатність. Печінкова енцефалопатія. Набряк головного мозку.*

У процесі хвороби проводилась розширена інфузійна терапія з внутрішньовенним введенням глюкозосольових розчинів, реамберіну, препаратів кальцію, калію, а також дексазон, тівортін, аміноплазмаль-гепа; призначались пірацетам, L-лізину есцинат; пентоксифілін, папаверін, платифілін; трансфузія одноступінчастої свіжозамороженої плазми; давалися сибазон, ГОМК, дофамін. Усередину – альфа-ліпін, лактувіт, аміцил, атоксил, панкреатин, фамобіфідумбактерин, фамотидин. Проводилися екстракорпоральні методи детоксикації – ультрагемофільтрація, а також антибактеріальна терапія: гепацеф, цефазолін, цефотаксим, цебанекс, лефлоцин.

Стан хворого залишався тяжким за рахунок явищ інтоксикації, стійкої гіпербілірубінемії, цитолізу, що про-

довжував зберігатися. Став погрузатися у дрімоту в день.

21.09. загальний стан хворого вкрай тяжкий, з погіршенням. Шкірні покриви – інтенсивно жовтяничного кольору. Рівень свідомості – оглушення. Оцінка за шкалою Глазго – 13 балів, в'ялий, сонливий. На питання відкриває очі, відгукується з запізненням. Відмічаються періоди збудження. З'являються м'язові посмикування. Інструкції виконує не всі. Менінгеальні знаки відсутні, зіниці D=S, вогнищева симптоматика відсутня. Стійко зберігалася гіпербілірубінемія на фоні зниження показників АЛТ, протромбінового індексу, порушення білково-синтетичної функції печінки. В динаміці стан хворого погіршувався: наростають астенія та адинамія. Настрій нестійкий, апатія. Підсилюється жовтяниця. 24.09 за показаннями хворий був переведений на ШВЛ. Стан залишався вкрай тяжким: вербальний контакт був втрачений, періостальні рефлексі відсутні, позитивні патологічні рефлексі. У 24.00 26.09.11. настала асистолія. Проведені реанімаційні заходи виявилися неефективними. У 00.45 27.09.11. констатована біологічна смерть.

Результати патологоанатомічного розтину.

1. Труп молодого чоловіка правильної статури, задовільного харчування. Трупні ознаки виражені. Шкірні покриви жовтяничні, підшкірна клітковина набрякла на всій протяжності. У плевральних порожнинах патологічного вмісту і спайок немає, плевра гладка. У черевній порожнині 1800 мл рожевої прозорої рідини, очеревина гладка.

2. Тверда мозкова оболонка напружена. М'які мозкові оболонки тонкі, прозорі, під ними скупчення прозорої рідини, малюнок звивин згладжений. Навколо мигдаликів мозочку виражена борозна від вклинення у великий потиличний отвір. На розрізі речовина мозку різко набрякла, структура збережена на всій протяжності. Просвіти бокових шлуночків розширені, містять збільшену кількість прозорої рідини, епендима гладка. Судини основи мозку – тонкостінні, повнокровні.

3. Слизова повітряних шляхів рожевого кольору, покрита кров'янистою мокротою. На дотик легені еластичні, під плеврою на всій протяжності безліч вогнищ буро-вишневого кольору, місцями зливного характеру. На розрізі – тканина легенів блідо-червонуватого кольору з темно-червоними ділянками, які вибухають над поверхнею розрізу. Стінки судин і бронхів тонкі, еластичні. При здавленні з поверхні розрізу стікає помірна кількість кров'янистої злегка пінистої рідини. У просвіті легеневої артерії рідка кров.

4. Серце дещо збільшене, порожнини його злегка розширені, містять невеликі згортки крові. Клапани серця і великих судин жовтуватого кольору, гладкі, рухливі, з гладкою поверхнею. Епікард і пристінковий ендокард гладкі, з безліччю різного розміру вогнищ буро-вишневого кольору, подекуди зливних. Міокард щільно-еластичний, на розрізі коричнево-жовтуватого кольору; в області середньої третини перегородки є світла ділянка з вогнищем буро-червонуватого кольору діаметром близько 0,5 см. Товщина стінки

правого шлуночка 0,3 см, лівого 1,3 см. Інтима вінцевих артерій серця і аорти насичено-жовтого кольору, гладка.

5. Слизова стравоходу зі згладженим рельєфом складок і розширеними звитими венами підслизового шару; в просвіті шлунка близько 400 мл кров'янистого вмісту, слизова сірувата, складчастість згладжена на всій протяжності. У просвіті тонкої кишки – вміст типу «кавової гущі». Уздовж тонкої кишки ділянки брижі шириною до 7 см з крапковими і більшими, зливними вогнищами буро-вишневого кольору, на розрізі жирова тканина буро-червоного кольору, місцями помітне тромбування судин. Жовчні шляхи прохідні; в просвіті жовчного міхура близько 30 мл зеленуватої рідкої жовчі, стінка сірувато-зеленуватого кольору, дещо потовщена, набрякла, пухка, слизова бархатиста, зеленуватого кольору. Печінка зменшена, в'яла, поверхня з декількома горбистими ділянками коричнево-жовтого кольору, що поширюються вглиб паренхіми, на розрізі охряно-жовтого кольору; на іншій протяжності тканина печінки коричнево-бура, строка-та. Підшлункова залоза еластична, на розрізі сірувато-жовтувата, дольчата.

6. Приниркова клітковина розвинена добре, фіброзна оболонка знімається легко. На дотик – тканина нирок щільно-еластична, поверхня гладка, коричнево-жовтувата. На розрізі кірковий шар блідо-коричнево-жовтуватий, мозковий – червонувато-бурий з явно вираженим жовтуватим відтінком, межа між шарами – чітка. Слизова сечовивідних шляхів сірувато-жов-

тувата, гладка. Передміхурова залоза відповідає віку.

7. Селезінка трохи збільшена, щільно-еластична, капсула гладка. На розрізі тканина темно-червоного кольору з жовтуватим відтінком, пульпа без соскобу. Лімфовузли всіх локалізацій дрібні, без видимих змін.

8, 9. Ендокринна і кістково-м'язова системи без ознак патології.

Мікроскопічне дослідження.

При світлооптичному дослідженні печінки померлого виявлено гетерогенність морфологічних змін, що проявлялася у поєднанні альтеративних, запальних і компенсаторно-приспосувальних процесів. Основною ознакою, що відображає у даному випадку морфофункціональний стан печінки є формування осередків некрозу та крововиливів у поєднанні із фіброзом і проліферацією жовчних проток (рис. 1).

Колагенові волокна визначалися за ходом порталних трактів і синусоїдів.

Зазначені морфологічні зміни стверджують наявність хронічного

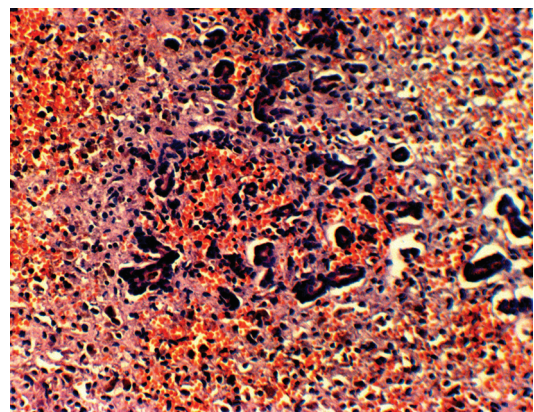


Рисунок 1. Фіброз печінки, проліферація жовчних проток, крововиливи. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: × 300.

запального процесу, який супроводжувався не тільки некротично-дистрофічними змінами гепатоцитів, а й структурною реорганізацією строми органа, яка реагувала клітинним інфільтратом та колагеноутворенням. За своїм складом клітинний інфільтрат поліморфний, із переважанням лімфоцитів над нейтрофілами і фібробластами. В осередку клітинного інфільтрату спостерігається гіперхромність ядер холангіоцитів, набряк стінок жовчних протоків та їх склероз.

Гістологічно не зареєстровано і специфічних змін інших внутрішніх органів. Вони полягали у наявності розладів гемодинаміки і дистрофічно-некротичних змін. Так, капіляри ниркових тілець повнокровні, ендотеліоцити містять велике гіперхромне ядро. Просвіти каналців розширені виповнені фрагментами десквамованих нефроцитів (рис. 2). Цитоплазма нефротелію каналців гомогенна, ядра гіперхромні. Строма кіркового і мозкового шарів набрякла із крововиливами та незначною лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією.

Таким чином, зазначені зміни можна трактувати як прояв гострої печінково-ниркової недостатності, що побічно стверджується і морфологічними змінами легенів. На перший план у їхній морфологічній картині виступає альвеолярний набряк у поєднанні із накопиченням еритроцитів (рис. 3) як результат підвищеної проникності кровоносних судин. Про це свідчить набряк, плазматизація і розволокнення структур судинної стінки.

Виражені розлади гемодинаміки відмічено і в тканині міокарда, що

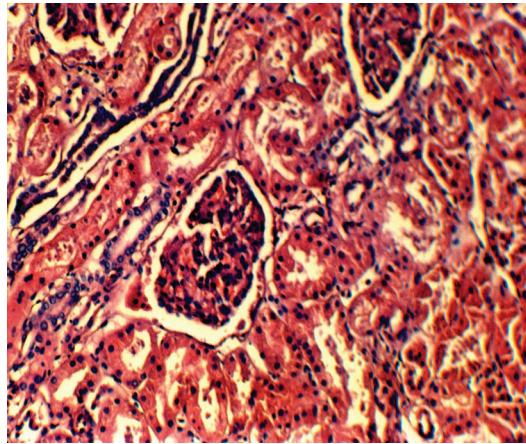


Рисунок 2. Повнокров'я капілярів клубочка, десквамація нефротелію, крововиливи. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 300.

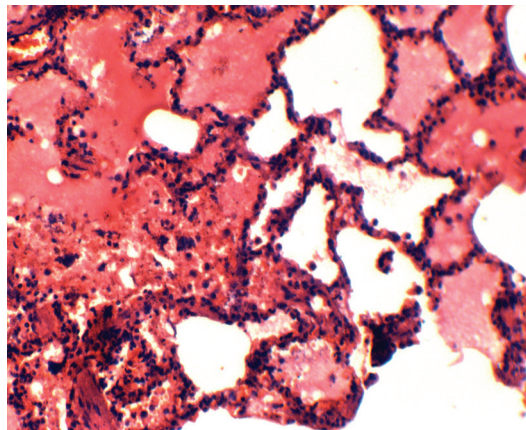


Рисунок 3. Альвеолярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: × 300.

виражалися у повнокров'ї артеріол і венул, набряком строми, які поєднувалися із декомплексацією кардіоміоцитів із їх фрагментацією та гомогенізацією цитоплазми (рис. 4).

Таким чином, у даному випадку морфологічна картина вірусного гепатиту D характеризувалася неспецифічними ознаками загострення хронічного запалення, розладами кровообігу у вигляді набряку та геморагій,

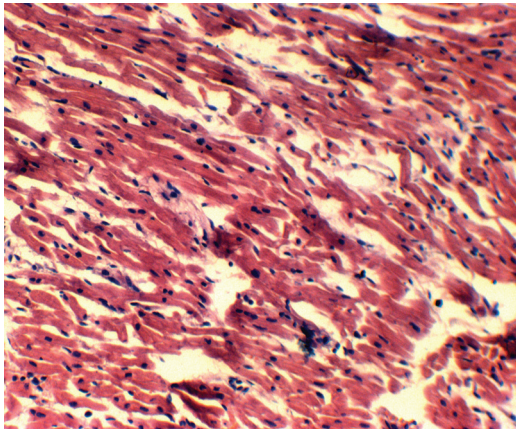


Рисунок 4. Інтерстиціальний набряк, фрагментація кардіоміоцитів, забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.: × 300.

осередковими некрозами гепатоцитів і колагенізацією строми без утворення регенераторних часточок та вираженою проліферацією холангіол.

Обґрунтування діагнозу. На підставі результатів розтину, гістологічного дослідження, а також даних прижиттєвого лабораторного обстеження встановлено, що у померлого юнака мала місце некротична форма гострого гепатиту D на фоні хронічного гепатиту B з наслідком у цироз печінки з ознаками портальної гіпертензії і картиною ДВЗ-синдрому, що в сукупності призвело до розвитку поліорганної недостатності, яка послужила безпосередньою причиною смерті. Клінічний діагноз на розтині підтверджений, збіг 1А.

Патологоанатомічний діагноз: Гострий гепатит D (клінічно), злоякісна форма (субмасивні некрози паренхіми печінки, паретичне розширення і повнокров'я вен стравоходу). Хронічний гепатит B на стадії цирозу. Асцит. Анасарка. Жовтяниця. ДВЗ-синдром: крововиливи в брижі тонкої кишки, плевру, тканину селезінки, білялоханкову клітковину.

Ускладнення. Дрібновогнищева, переважно перибронхіальна, пневмонія (гістологічно). набряк легень. набряк головного мозку.

Причина смерті – поліорганна недостатність.

Висновки. Враховуючи дані епідеміологічного анамнезу, анамнезу хвороби, клінічні прояви захворювання, результати біохімічних, інструментальних та вірусологічних досліджень, дані патологоанатомічного розтину та морфологічні зміни, що були виявлені у хворого, можна прийти до висновку, що в цьому випадку мала місце суперінфекція дельта хронічного гепатиту B. Вкрай тяжкий перебіг хвороби, з розвитком некрозу печінки на тлі контамінації гепатитом B, зі зниженими функціональними можливостями органа, призвів до розвитку поліорганної недостатності та став причиною летального наслідку.

Література

1. Есмембетов К.И., Абдурахманов Д.Т., Одинцов А.В., Мухин Н.А. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита дельта (35 лет с момента открытия). // Клиническая медицина, №5, 2013. – с. 22-25.
2. Блохина Н.П. Хронический гепатит дельта (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 1999.

3. Wedemeyer H., Heidrich B, Manns M.P. Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe! *Hepatology* 2007; 45(5): p. 1331-1332.
4. Hadziyannis S.J. Review: hepatitis delta. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12(4): p. 289-298.
5. Genne D., Rossi I. Hepatitis delta in Switzerland: a silent epidemic. *Swiss Med. Wkly.* 2011; Mar. 18:141.
6. Yurdaydin C, Idilman R., Bozkaya H., Bozdayi A.M. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J/ Viral Hepat.* 2010; 17(11): p. 749-756.
7. Buti M., Horns M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J. Viral Hepat.* 2011; 18(6): p. 434-442.
8. Davies S.E., Lau J.Y., O'Grady J.G. et al. Evidence that hepatitis D virus needs hepatitis B virus to cause hepatocellular damage. *Am. J. Clin. Pathol.* 1992; 98(6): p. 554-558.