

Фульминантная печеночная недостаточность у пациентки 30 лет

А.Ф. Шептулина, Ш.А. Ондос, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Fulminant liver failure 30 year-old patient

A.F. Sheptulina, Sh.A. Ondos, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Для цитирования: Шептулина А.Ф., Ондос Ш.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Фульминантная печеночная недостаточность у пациентки 30 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):45-55

For citation: Sheptulina A.F., Ondos Sh.A., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Fulminant liver failure 30 year-old patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):45-55

Пациентка П., 30 лет, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В связи с тяжестью состояния жалоб на момент поступления не предъявляла.

Анамнез заболевания собран со слов родственников и по данным представленной медицинской документации. В конце декабря 2012 г. (29 лет) пациентка отметила повышение температуры тела, максимально до 39,6 °С, сопровождавшееся ознобом; несколько раз в течение суток принимала жаропонижающие препараты с непродолжительным положительным результатом: температура снижалась на несколько часов, а затем повышалась вновь. Осмотрена участковым терапевтом,

состояние расценено как острая респираторная вирусная инфекция, назначены противовирусные препараты, которые пациентка принимала в течение недели без эффекта. С этого времени наблюдалось ухудшение состояния: температура тела повысилась до 40 °С, появилась выраженная общая слабость.

Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в хирургическое отделение городской клинической больницы в связи с подозрением на обострение хронического калькулезного холецистита: при *ультразвуковом исследовании (УЗИ)* органов брюшной полости обнаружены конкременты в желчном пузыре. В клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в общем анализе мочи — лейко-

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — PhD student, chair of internal diseases propedeutics, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Ондос Шауки Ахмадович — кандидат медицинских наук, врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 20.06.2016 / Received: 20.06.2016

цитурия, протеинурия. Сделано заключение: причиной лихорадки является инфекция мочевыводящих путей. Назначена антибактериальная терапия, которая не привела ни к снижению температуры тела, ни к улучшению состояния больной.

На фоне приема антибиотиков появилась желтуха. Пациентка была переведена в инфекционное отделение, где при обследовании выявлены антитела класса IgM к вирусу гепатита А, установлен диагноз острого вирусного гепатита А. Исследованы серологические маркеры вирусных гепатитов В и С: HBsAg, anti-HCV – отрицательные. В течение нескольких дней температура тела нормализовалась, пациентка была выписана из стационара. Желтуха сохранялась.

Спустя неделю (январь 2013 г.) снова зафиксирован эпизод повышения температуры тела до фебрильных цифр, выросла интенсивность желтухи. Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в инфекционное отделение городской клинической больницы. При обследовании в клиническом анализе крови зарегистрирован сдвиг лейкоцитарной формулы влево: палочкоядерные нейтрофилы – 19% (норма 1–6%), сегментоядерные нейтрофилы – 23% (норма 41–66%), абсолютная и относительная лимфопения – 16% ($0,7 \times 10^9/\text{л}$, норма 19–37%, $1,0\text{--}4,8 \times 10^9/\text{л}$); количество лейкоцитов в пределах нормальных значений – $4,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов 8 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровней *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 680 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 571,2 ЕД/л (норма 0–34 ЕД/л), *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) до 150 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л), общего билирубина до 31,5 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 29 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л). В общем анализе мочи сохранялись лейкоцитурия и протеинурия. В качестве причины лихорадки рассматривали обострение хронического пиелонефрита. Была вновь назначена антибактериальная терапия, температура тела снизилась до субфебрильных цифр, желтуха сохранялась.

В связи с выявленными отклонениями в печеночных тестах обследование было направлено на поиск неинфекционной причины заболевания печени. Высказано предположение о заболевании крови, проведена стерильная пункция, по данным которой пунктат нормоклеточный, состав полиморфный. Белый и эритроидный ростки сохранены, эритропоэз нормобластический.

В соответствии с результатами исследования аутоантител выявлены *антинуклеарные антитела* (ANA) в титре 1:40. По данным электрофореза белков сыворотки определялась гипергаммаглобулинемия – 28,5% (норма 11,1–18,8%). В течение последующих 3 недель проводилась симптомати-

ческая терапия; температура тела нормализовалась, желтуха регрессировала.

В феврале, марте 2013 г. (30 лет) самочувствие больной оставалось удовлетворительным. В конце апреля вновь появилась желтуха. Со слов родственников жалоб на боли в животе пациентка не предъявляла, цвет мочи и кала не известен. Была госпитализирована в инфекционное отделение городской клинической больницы. В клиническом анализе крови все показатели находились в пределах нормы, в биохимическом анализе выявлено повышение уровней АлАТ до 221 ЕД/л (норма 0–34 ЕД/л), АсАТ до 100 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), общего билирубина до 360 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 175 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 730 ЕД/л (норма 70–360 ЕД/л), ГГТП до 148 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л). Кроме того, при исследовании спектра аутоантител зафиксировано нарастание титра ANA до 1:320, а при электрофорезе белков сыворотки – повышение уровня γ -глобулинов в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы.

По данным коагулограммы отмечено снижение *протромбинового индекса* (ПИ) до 37,9% (норма по Квику 78–142%), увеличение протромбинового времени до 44 секунд (норма 11–16 секунд) и *международного нормализованного отношения* (МНО) до 3,06 (норма 0,85–1,35), а также гипофибриногенемия – 1,3 г/л (норма 2–4 г/л).

Выполнена *магнитно-резонансная томография* (МРТ) органов брюшной полости, по результатам которой в 1, 2, 4, 7 и 8-м сегментах печени выявлены зоны гипоинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях и изо-гиперинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях неправильной формы с нечеткими контурами (6,4×4,9×4,4 см). Воротная вена – 11 мм. Внутривенные желчные протоки не расширены. В просвете желчного пузыря визуализировались множественные конкременты. Установлен диагноз: хронический гепатит неуточненной этиологии (аутоиммунный?), хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой (500 мг/сутки), преднизолоном (15 мг/сутки). На фоне лечения наблюдалось повышение уровней общего и прямого билирубина, снижение уровней АсАТ и АлАТ. С 16 мая 2013 г. отмечено ухудшение состояния: нарастала клиника печеночной энцефалопатии, зафиксировано снижение величины ПИ, печеночных трансаминаз. Пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии городской больницы, а впоследствии – в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Семейный анамнез больной отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец, 63 года, страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца). Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ пациентка отрицает. Со слов родственников информация о приеме каких-либо лекарственных препаратов, биологических добавок нет. Аллергологический анамнез не отягощен.

Таким образом, на основании данных анамнеза в течении заболевания можно выделить два этапа. **Первый этап** охватывает период от момента появления лихорадки в конце декабря 2012 г. вплоть до января 2013 г., когда был зафиксирован регресс желтухи и нормализовалась температура тела, а **второй этап** — от момента появления желтухи в конце апреля 2013 г. до периода госпитализации больной в отделение реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Следует отметить, что описанные этапы в течении заболевания были разделены промежутком времени в два месяца — февраль и март 2013 г., в течение которого самочувствие больной оставалось удовлетворительным и клинические признаки заболевания отсутствовали.

На протяжении первого периода заболевания клиническую картину определяли лихорадка и присоединившаяся в последующем желтуха. Появление именно этого синдрома позволило заподозрить и подтвердить наличие у больной острого вирусного гепатита А (положительные результаты теста с определением anti-HAV IgM), продромальный период которого протекал по так называемому лихорадочному варианту.

Во втором периоде заболевания ведущая роль принадлежала печеночной недостаточности, первым признаком которой стала появившаяся в конце апреля 2013 г. желтуха. Клиническая картина печеночной недостаточности соответствовала диагностическим критериям фульминантной печеночной недостаточности, впервые разработанным Trey и Davidson в 1970 г. и впоследствии усовершенствованным Bernau (1986 г.) [1]. Эти критерии включают три группы признаков: 1) развитие энцефалопатии любой степени и коагулопатии — МНО >1,5 или ПИ <50%, или протромбиновое время (ПВ) >15 секунд, 2) у пациентов без заболевания печени в анамнезе, 3) в течение 26 недель от начала заболевания / появления желтухи. У пациентки, представленной в рассматриваемом клиническом наблюдении, отмечалось возникновение энцефалопатии, коагулопатии (МНО — 3,06, ПИ — 37,9%, ПВ — 44 секунды) через

16 недель от момента появления первого эпизода желтухи. При этом указаний на наличие предшествующего заболевания печени в анамнезе не было.

На данном этапе диагностического поиска в качестве причин фульминантной печеночной недостаточности, учитывая анамнез больной, можно предположить: острый вирусный гепатит А и аутоиммунный гепатит (АИГ). Однако, в связи тем, что обследование с целью выявления болезни Вильсона, заболеваний печени вирусной этиологии (вирус простого герпеса, вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус) на догоспитальном этапе не проводилось, перечисленные заболевания также следует рассматривать в круге возможных причин возникновения у больной фульминантной печеночной недостаточности.

В то же время тот факт, что ишемическое повреждение печени, в частности остро развившийся синдром Бадда—Киари (отсутствие указаний в анамнезе на эпизоды острых болей в животе, результатов методов визуализации, свидетельствующих о нарушении кровообращения в сосудах воротной системы или печеночных венах) или метастатическое поражение печени, наблюдающееся, например, при раке молочной железы, мелкоклеточном раке легкого, миеломной болезни (отсутствие данных, свидетельствующих о наличии у пациентки злокачественных новообразований, признаков увеличения размеров печени при МРТ брюшной полости) послужили этиологическими факторами этого синдрома можно считать маловероятным [1].

Рассматривая острый вирусный гепатит А как одну из возможных причин фульминантной печеночной недостаточности у больной, необходимо отметить, что характер течения (бессимптомная или манифестная форма) и выраженность клинических симптомов этого заболевания зависят от возраста (у лиц старше 40 лет статистически значимо больше случаев тяжелого течения острого вирусного гепатита А), пола пациента (мужской пол предопределяет более тяжелое течение болезни), а также от наличия сопутствующих заболеваний печени (хронический гепатит В, алкогольная болезнь печени) и высоких значений ряда лабораторных показателей — уровня креатинина, общего билирубина, АлАТ, лактатдегидрогеназы и общего холестерина [2, 3]. У пациентки, описываемой в клиническом наблюдении, не представляется возможным выделить ни один из указанных факторов риска тяжелого течения острого вирусного гепатита А за исключением повышенного в 16,8 раза по сравнению с верхней границей нормы уровня АлАТ (571,2 ЕД/л).

Кроме того, нельзя не обратить внимание на то, что между первым этапом течения заболевания, в ходе которого был установлен диагноз острого вирусного гепатита А, и развитием фульминантной печеночной недостаточности самочувствие больной на протяжении 2 месяцев оставалось удовлетворительным. Лабораторные тесты, инструментальные исследования в этот период не проводили, симптомы заболевания печени отсутствовали. Таким образом, острый вирусный гепатит А мог определять развитие фульминантной печеночной недостаточности у больной только в случае существования у нее рецидивирующей формы заболевания, для подтверждения которой необходимо повторное исследование маркеров острого вирусного гепатита А.

Учитывая данные анамнеза, возникновение фульминантной печеночной недостаточности вследствие лекарственно-индуцированного поражения печени у наблюдавшейся пациентки представляется маловероятным. Это обусловлено тем, что два курса приема препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, имели место на первом этапе течения заболевания – в продромальном и желтушном периодах острого вирусного гепатита А. Безусловно, прием антибактериальных препаратов мог способствовать усугублению течения заболевания – например, в первом случае он совпал по времени с появлением желтухи, но, по-видимому, самостоятельного значения в развитии у больной фульминантной печеночной недостаточности не имел.

В ходе обследования у пациентки были выявлены ANA в нарастающем титре (1:40 в январе и 1:320 в апреле 2013 г.), зафиксировано повышение уровня γ -глобулинов в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы – лабораторные признаки АИГ. При подсчете количества баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH) [4], у пациентки оно составило 13 (не учтены данные гистологического исследования печени ввиду их отсутствия, а также результаты исследования на маркеры гепатотропных вирусных инфекций), что на этом этапе позволяет говорить только о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита. Тем не менее, к обсуждению соответствия пациентки критериям аутоиммунного гепатита целесообразно вернуться после получения дополнительных материалов обследования.

Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое, температура тела 36,9°C. Сознание – сомноленция, пациентка реагирует на команды (открывает глаза, односложно отвечает на вопросы), дезориентирована в пространстве

и времени (13 баллов по шкале Глазго в 10.30 16 мая 2013 г.). Кожные покровы и видимые слизистые желтушной окраски. На внутренней поверхности плеча, боковой поверхности грудной клетки (в области наложения манжеты для измерения АД) – петехиальные высыпания, экхимозы. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений 17–19 в минуту, SatO₂ 98% при дыхании воздухом. При аускультации – в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 92 удара в минуту; АД 120 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются, изо рта печеночный запах.

Данные объективного осмотра свидетельствуют о наличии у пациентки признаков печеночной недостаточности: печеночная энцефалопатия III стадии, коагулопатия (экхимозы и петехиальные высыпания в местах механического сдавления), печеночный запах изо рта. Кроме того, обращает внимание уменьшение размеров печени, что подтверждается данными МРТ органов брюшной полости, выполненной в мае 2013 г. Размеры селезенки не увеличены.

Согласно результатам лабораторных исследований, в клиническом анализе крови отмечались незначительный лейкоцитоз – $10,39 \times 10^9/\text{л}$ (норма $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$) с относительной и абсолютной нейтрофилией – 78%; $8,15 \times 10^9/\text{л}$ (норма $42\text{--}72\%$; $1,8\text{--}6,5 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения – $55,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$), остальные показатели в пределах нормальных значений. В динамике наблюдалось снижение содержания лейкоцитов и нейтрофилов до нормы – соответственно $4,36 \times 10^9/\text{л}$ и 41,6% ($1,81 \times 10^9/\text{л}$) в анализе крови от 31.05.13 или $5,21 \times 10^9/\text{л}$ и 33,3% ($1,73 \times 10^9/\text{л}$) в анализе от 06.06.13), а также повышение уровня тромбоцитов до $154 \times 10^9/\text{л}$ и $172,2 \times 10^9/\text{л}$ в анализах крови от 06.06.13 и 11.06.13. В общем анализе мочи зарегистрировано увеличение содержания уробилина, определялись желчные пигменты. Отклонений от нормы в общем анализе кала не выявлено.

В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение активности АсАТ до 112 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л), АлАТ до 142 ЕД/л (норма 5–49 ЕД/л), общего билирубина до 338 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), прямого билирубина до 166,4 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л), снижение уровня альбумина до 25 г/л (норма 28–50 г/л). Показатели ЩФ и ГГТП находились в пределах нормальных значений – 139 ЕД/л (норма 70–360 ЕД/л) и 61 ЕД/л (норма 0–73 ЕД/л) соответственно. Уровни амилазы крови и креатинина повышены не были. В динамике нара-

тание активности АсАТ и АлАТ соответственно до 336 ЕД/л и 362 ЕД/л, уровней ЩФ и ГГТП до 337 ЕД/л и 58 ЕД/л (в анализе от 06.06.13); уровни общего и прямого билирубина в период госпитализации оставались в пределах 299,6–308,5 мкмоль/л и 132,8–162 мкмоль/л соответственно.

Исследование коагулограммы позволило установить увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 2,22 (норма 0,75–1,25), увеличение МНО до 2,44 (норма 0,85–1,35), а также снижение ПИ до 22% (норма по Квику 78–142%) и уровня фибриногена до 0,65 г/л (норма 1,8–4,0 г/л).

По данным электрофореза белков сыворотки крови определялась гипергаммаглобулинемия – 31,8% (норма 11,1–18,8%), а при исследовании иммуноглобулинов – повышение содержания иммуноглобулинов класса G до 19,69 г/л (норма 7–16 г/л). В ходе исследования аутоантител выявлены ANA в титре 1:320.

Показатели обмена меди, а именно уровень церулоплазмينا (0,23 г/л; норма 0,22–0,55 г/л), сывороточный уровень меди (12,7 мкмоль/л; норма 12,6–24,4 мкмоль/л), суточная экскреция меди с мочой (4,2 мкмоль/л; норма 0,1–9,4 мкмоль/л) находились в пределах нормы. При исследовании гормонов щитовидной железы уровни *тиреотропного гормона* (ТТГ) – 0,9 мкМЕ/мл (норма 0,35–5,5 мкМЕ/мл) и Т4 (свободный) – 12,6 пмоль/л (норма 11,7–22,7 пмоль/л) были не изменены.

В сыворотке крови исследованы серологические маркеры вирусов гепатитов В, С, Е и G (HBsAg, HCV Ab, anti-HEV IgM, anti-HEV IgG, HGV RNA), ДНК вируса Эпштейна–Барр, вируса простого герпеса и цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции – данные отрицательные. При изучении серологических маркеров вируса гепатита А были получены следующие результаты: anti-HAV IgM – отрицательный, anti-HAV IgG – положительный, HAV RNA – отрицательный.

Представлены также данные инструментальных исследований. На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 86 ударов в минуту, промежуточная позиция электрической оси сердца по Вильсону. При УЗИ брюшной полости: печень расположена высоко, ее размеры оценить невозможно, паренхима на видимых участках неоднородная с нечеткими зонами повышенной эхогенности, неправильной формы. Воротная вена четко не видна. Поджелудочная железа на видимых участках гиперэхогенная. Селезенка 100×40 мм, контуры волнистые, паренхима диффузно неоднородная. Селезеночная вена в воротах селезенки 5,8 мм.

Пациентке была проведена МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением,

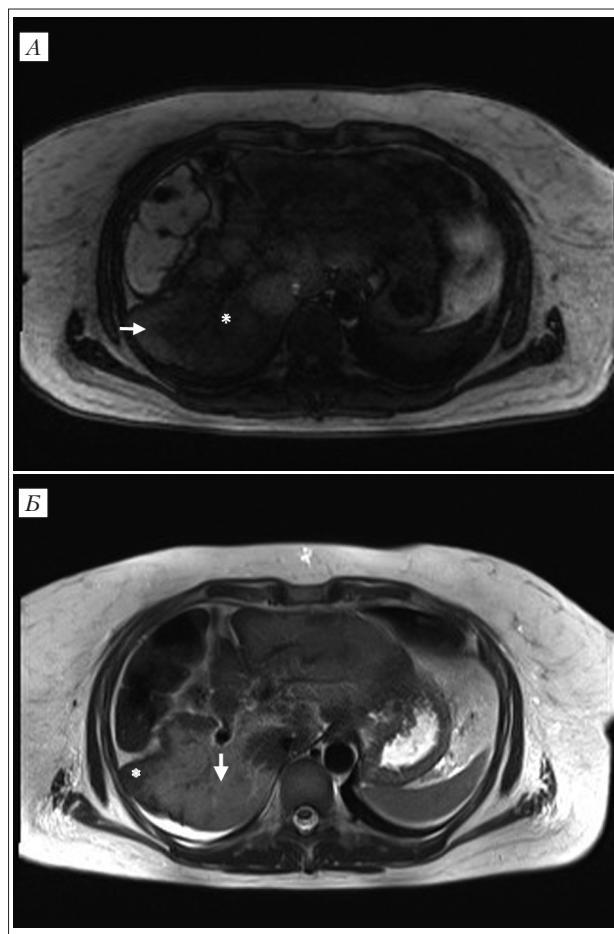


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Неоднородный МР-сигнал от печени: на T1-взвешенных изображениях определялся гипоинтенсивный МР-сигнал от центральных (звездочка) и гиперинтенсивный МР-сигнал (стрелка) от периферических отделов печеночной паренхимы (А), тогда как на T2-взвешенных изображениях, напротив, наблюдался гиперинтенсивный сигнал от центральных (стрелка) и гипоинтенсивный сигнал от периферических отделов (звездочка) паренхимы (Б)

Fig. 1. Contrast-enhanced abdominal MRI. Heterogenic MR-signal of the liver: T1-weighted images reveal hypointensive MR-signal from the central (asterisk) part and hyperintensive MR-signal (arrow) from peripheral regions of the liver parenchyma (A), while the T2-weighted images, on the contrary, show hyperintensive signal from the central (arrow) and hypointensive signal from peripheral regions (asterisk) of parenchyma (B)

по данным которой выявлен неоднородный МР-сигнал от печени: на T2-взвешенных изображениях определялся гиперинтенсивный сигнал от центральных и гипоинтенсивный сигнал от периферических отделов паренхимы, тогда как на T1-взвешенных изображениях, напротив, сниженный МР-сигнал от центральных и повышенный от периферических отделов (рис. 1). Также отмечено уменьшение размеров печени (преимущественно за счет правой доли с гипертрофией хво-

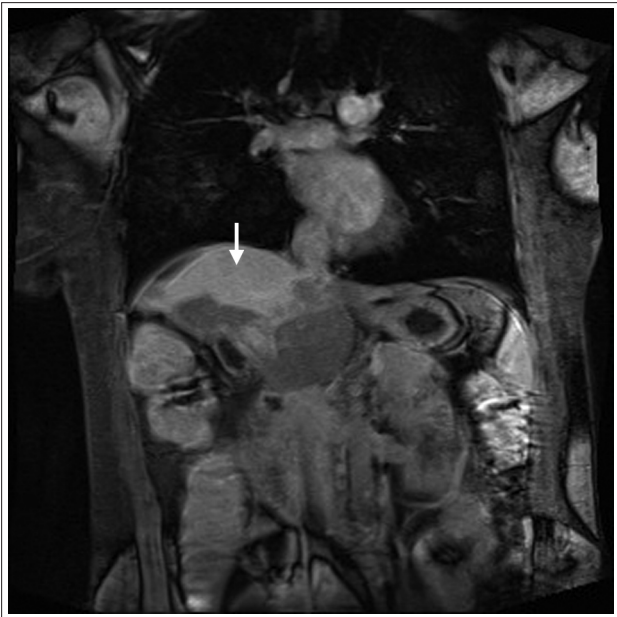


Рис. 2. МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением. Диффузное накопление контрастного препарата идентично сосудистому руслу и селезенке в центральных отделах печени в артериальную фазу контрастирования (белая стрелка)
 Fig. 2. Contrast-enhanced abdominal MRI. Diffuse accumulation of the contrast agent identical to vascular bed and the spleen in the central parts of the liver in arterial phase (white arrow)

статой доли); контуры четкие, неровные. В артериальную и венозную фазы контрастирования наблюдалось диффузное накопление контрастного препарата идентично сосудистому руслу и селезенке в центральных отделах печени (рис. 2), в отсроченную фазу — гомогенное усиление. Во все фазы накопление контраста в центральных отделах печени было более интенсивным по сравнению с ее периферическими отделами и хвостатой долей.

Согласно заключению специалистов по лучевой диагностике, такая МР-картина могла соответствовать агрессивному течению гепатита с продолжающейся активностью процесса (возможно исходно на фоне вялотекущего холестатического? аутоиммунного? заболевания печени). Холедох не расширен, без конкрементов. Множественные конкременты в увеличенном желчном пузыре. Небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости: поддиафрагмально и по нижней поверхности правой доли печени — асцит.

Переходя к обсуждению результатов лабораторных исследований, в первую очередь общего анализа крови, следует отметить, что повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, по-видимому, обусловлено предшествующей терапией глюкокортикоидами. В пользу указанного предположения свидетельствует и тот факт, что в динамике, при отмене преднизо-

лона, уровень лейкоцитов и нейтрофилов снизился до нормальных значений. Наиболее вероятным объяснением тромбоцитопении в анализах крови больной может выступать снижение синтеза тромбопоэтина гепатоцитами на фоне выраженного некроза гепатоцитов и печеночной недостаточности.

Данные биохимического анализа крови, показатели коагулограммы подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, характеризующегося признаками гепатита и печеночной недостаточности (желтуха, гипоальбуминемия, коагулопатия, проявляющаяся снижением активности факторов протромбинового комплекса, гипофибриногенемией).

Что касается возможной этиологии fulminантной печеночной недостаточности у больной, то из круга причин ее развития, учитывая результаты исследований обмена меди и вирусных маркеров, можно исключить болезнь Вильсона и заболевания печени вирусной этиологии.

Другой вероятной причиной fulminантной печеночной недостаточности в рассматриваемом случае могла быть рецидивирующая форма острого вирусного гепатита А. Согласно определению этой формы заболевания, у больных, перенесших острый вирусный гепатит А, в течение <24 недель после нормализации печеночных проб отмечается увеличение уровня АлАТ и/или АсАТ независимо от наличия/отсутствия клинических симптомов [5].

У большинства пациентов первый эпизод острого вирусного гепатита А при рецидивирующей форме заболевания по характеру течения и спектру проявлений невозможно отличить от острого вирусного гепатита А в его классическом варианте; продолжительность такого эпизода по данным М. Glikson и соавт. [5] не превышает 3 недель (рис. 3). Как правило, после первого эпизода заболевания следует фаза ремиссии, которая характеризуется регрессом клинических симптомов и сохранением минимальных изменений в анализах крови. Длительность фазы ремиссии в большинстве случаев не более 18 недель, в среднем составляет 3 недели.

Второй эпизод острого вирусного гепатита А, согласно данным литературы, длится от 1 до 4 недель и имеет ряд особенностей. В этот период повышение уровней печеночных трансаминаз и билирубина выражено в меньшей степени, чем в течение первого эпизода. Кроме того, во время второй волны гепатита увеличена частота развития холестаза и различных иммунных феноменов, в частности появления аутоантител, криоглобулинов, гипергаммаглобулинемии. Известно, что рецидивирующая форма чаще встречается у женщин [5, 6].

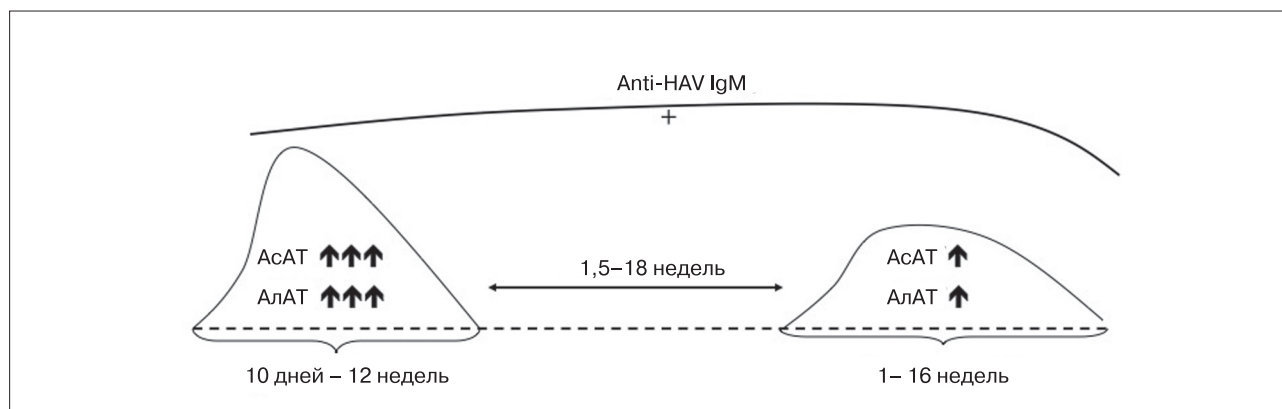


Рис. 3. Фазы заболевания при рецидивирующей форме острого вирусного гепатита А по М. Glikson и соавт. [5]. Вслед за первым эпизодом острого вирусного гепатита А, который по характеру течения и спектру проявлений невозможно отличить от острого вирусного гепатита А в его классическом варианте, следует фаза ремиссии, характеризующаяся регрессом клинических симптомов и сохранением минимальных изменений в анализах крови. Продолжительность фазы ремиссии в большинстве случаев не превышает 18 недель и в среднем составляет 3 недели. Второй эпизод острого вирусного гепатита А может длиться от 1 до 16 недель. В этот период повышение уровней печеночных трансаминах и билирубина выражено в меньшей степени, чем в течение первого периода

Fig. 3. Phases of the relapsing form of acute viral hepatitis A according to M. Glikson et al. [5]. The first attack of acute viral hepatitis A, which cannot be distinguished from the classical variant of acute viral hepatitis A by the clinical course and manifestations spectrum is followed by the remission phase which is characterized by regression of clinical signs and preservation of the minimal blood biochemistry changes. Remission phase duration in most cases does not exceed 18 weeks and averages 3 weeks. The second attack of the acute viral hepatitis A could last from 1 to 16 weeks. In this period elevation of liver transaminase and bilirubin level is less pronounced, than during the first period

Обязательным условием для постановки диагноза рецидивирующей формы острого вирусного гепатита А служит выявление антител класса IgM в течение первой волны заболевания, фазы ремиссии и второй волны заболевания. Это противоречит данным, полученным при обследовании пациентки — антитела класса IgM к вирусу гепатита А во время второго эпизода заболевания были отрицательными. Кроме того, продолжительность второй фазы на момент поступления в клинику превышала 4 недели. Следовательно, повторное исследование маркеров вируса гепатита А позволяет не рассматривать рецидивирующую форму заболевания в качестве причины возникновения у больной фульминантной печеночной недостаточности.

На этом этапе целесообразно вернуться к обсуждению вероятности наличия у пациентки аутоиммунного гепатита. При повторном подсчете баллов по шкале, разработанной IAIGH [4], с учетом данных, полученных при обследовании в условиях стационара, их количество составило 16 (к имевшимся 13 следует прибавить 3 балла, соответствующие отрицательным результатам исследования маркеров вирусных заболеваний печени), что соответствует подтвержденному диагнозу АИГ до начала терапии. Поэтому можно сделать вывод, что причиной развития фульминантной печеночной недостаточности у больной явился аутоиммунный гепатит.

В то же время, учитывая начало заболевания с острого вирусного гепатита А, необходимо определить его роль в манифестации аутоиммунного поражения печени. Острый вирусный гепатит А мог выступать триггером аутоиммунного гепатита или в качестве фактора, вызвавшего прогрессирование протекавшего в скрытой форме аутоиммунного заболевания печени.

При первом сценарии за эпизодом острого гепатита А, продолжительность которого не превышает в среднем 8 недель, следует так называемая фаза ремиссии, в течение которой исчезают или уменьшаются клинические проявления заболевания, но могут сохраняться минимальные изменения в анализах крови; продолжительность этой фазы составляет в среднем 12 недель, но может увеличиваться до 48 недель. В настоящее время в литературе описано всего 10 подобных случаев, из них развитие аутоиммунного гепатита после острого вирусного гепатита А отмечено у 8 женщин и 2 мужчин [7].

Важно подчеркнуть, что положительные результаты тестов с определением аутоантител, в частности ANA и/или ASMA, высокий уровень γ -глобулинов и IgG обнаруживаются при таком варианте течения заболевания только во второй фазе. Наряду с этим у пациентов определяются маркеры перенесенного острого вирусного гепатита А (рис. 4).

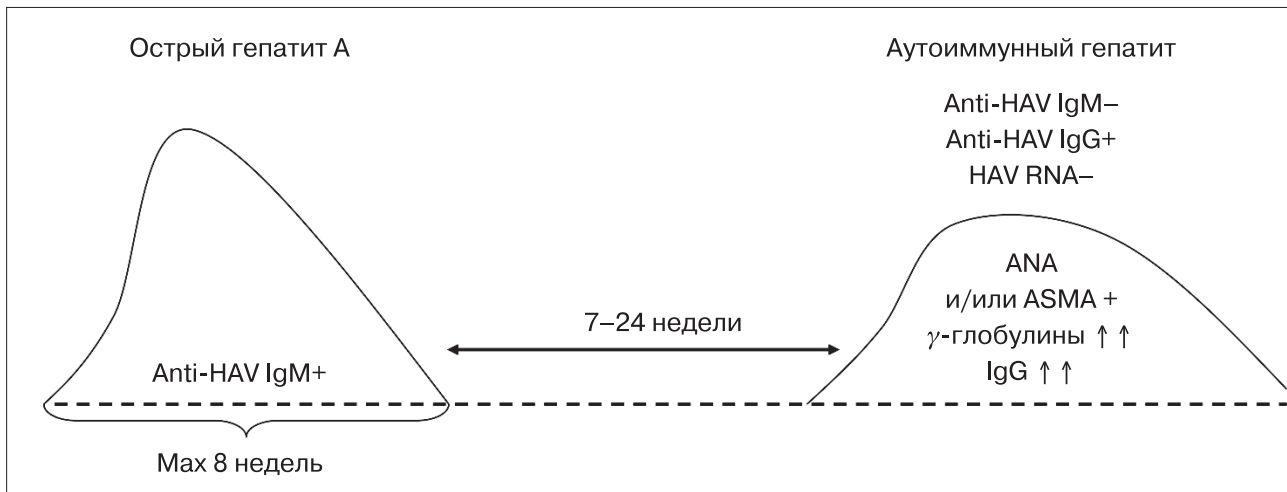


Рис. 4. Острый вирусный гепатит А как триггер аутоиммунного гепатита [7]. За эпизодом острого гепатита А, продолжительность которого не превышает в среднем 8 недель, следует так называемая фаза ремиссии, во время которой исчезают или уменьшаются клинические проявления заболевания, но могут сохраняться минимальные изменения в анализах крови. Продолжительность этой фазы составляет в среднем 12 недель, но может увеличиваться до 48 недель. Во время второй волны заболевания, соответствующей собственно аутоиммунному гепатиту, у пациентов обнаруживаются характерные лабораторные признаки, в частности аутоантитела, как правило ANA и/или ASMA, высокий уровень γ -глобулинов и IgG. Наряду с этим у больных определяются маркеры перенесенного острого вирусного гепатита А. ANA – антинуклеарные антитела; ASMA – антитела к гладкомышечным клеткам; IgG – иммуноглобулины класса G; anti-HAV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита А; anti-HAV IgG – антитела класса IgG к вирусу гепатита А; HAV RNA – РНК вируса гепатита А

Fig. 4. Acute viral hepatitis A as a trigger of autoimmune hepatitis [7]. The episode of acute hepatitis A which duration does not exceed on the average 8 weeks is followed by so-called remission phase when clinical symptoms disappear or fade, but the minimal changes in blood tests can persist. Duration of this phase averages 12 weeks, but can last up to 48 weeks. During the second wave of disease that corresponds to autoimmune hepatitis characteristic laboratory signs, in particular autoantibodies, as a rule ANA and/or ASMA, high levels of γ -globulins and IgG are found. Along with that markers of pre-existed acute viral hepatitis are revealed. ANA – antinuclear antibodies; ASMA – anti-smooth muscle antibodies; IgG – class G immunoglobulins; anti-HAV IgM – class IgM anti-hepatitis A virus antibodies; anti-HAV IgG – class IgG anti-hepatitis A virus antibodies; HAV RNA – hepatitis A virus RNA

У наблюдавшейся больной ANA в титре 1:40, а также повышенный уровень γ -глобулинов были выявлены в анализах крови в январе 2013 г. (на первом этапе заболевания), что не соответствует описанному выше сценарию развития событий, при котором вирус гепатита А выступает в качестве триггера аутоиммунного гепатита. Объяснением такого несоответствия, если все же рассматривать АИГ у пациентки как аутоиммунный гепатит, развившийся *de novo*, могут служить следующие данные.

Y.S. Seo и соавт. утверждают, что появление аутоантител ANA и повышение уровня γ -глобулинов в период острого вирусного гепатита А отражает индивидуальные особенности течения вирусного гепатита у пациентки. Так, в исследовании, выполненном в Корее с участием 422 пациентов с острым вирусным гепатитом А, было показано, что ANA определяются у 89% таких больных в различных титрах (1:40 – 1:640), начиная с продромальной фазы заболевания, и сохраняются обычно в течение 3 месяцев. В большинстве случаев (50,8%) ANA

были выявлены у женщин. Такие изменения в анализах крови не влияли на течение, исход заболевания или развитие осложнений и со временем самостоятельно регрессировали [8].

С другой стороны, существование упомянутых изменений в анализах крови (ANA в титре 1:40 и гипергаммаглобулинемия) в период развития острого вирусного гепатита А может указывать на то, что до эпизода инфекции у пациентки уже был аутоиммунный гепатит, который, вероятно, протекал в скрытой форме, и воздействие вируса повлекло за собой прогрессирование заболевания печени (рис. 5). В пользу такого объяснения свидетельствуют и данные МРТ органов брюшной полости, и тяжелое течение заболевания с развитием фульминантной печеночной недостаточности. Тем не менее, ввиду того, что до инфекции острым вирусным гепатитом А пациентка не была обследована, достоверно подтвердить или опровергнуть именно такой вариант течения заболевания невозможно.

Подводя итог, следует отметить, что определение роли вируса гепатита А в возникнове-

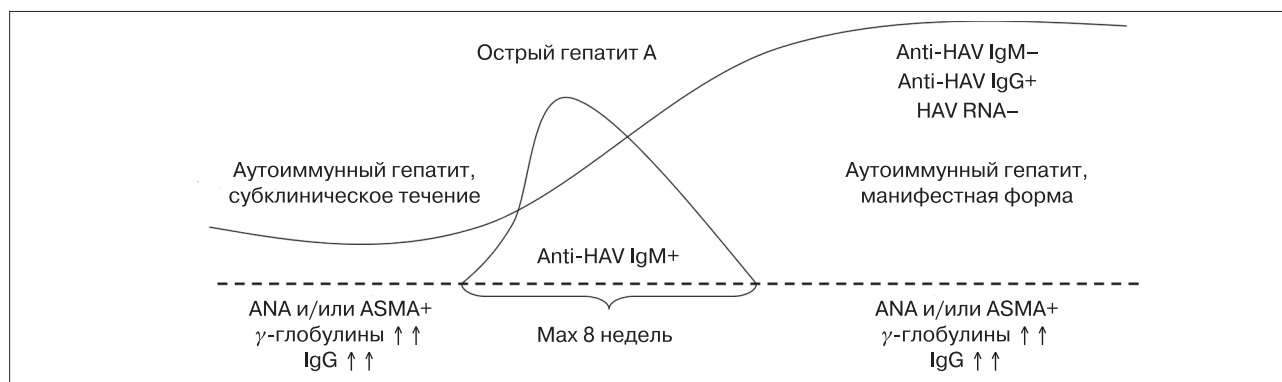


Рис. 5. Острый вирусный гепатит А как фактор, обуславливающий прогрессирование аутоиммунного гепатита. Воздействие вируса гепатита А может привести к манифестации и усугублению течения существовавшего прежде в субклиническом варианте аутоиммунного гепатита. При такой форме течения заболевания лабораторные маркеры аутоиммунного гепатита (аутоантитела, повышенный уровень IgG и γ -глобулинов) обнаруживаются во время как первой, так и второй волны заболевания: ANA – антинуклеарные антитела; ASMA – антитела к гладкомышечным клеткам; IgG – иммуноглобулины класса G; anti-HAV IgM – антитела класса IgM к вирусу гепатита А; anti-HAV IgG – антитела класса IgG к вирусу гепатита А; HAV RNA – РНК вируса гепатита А

Fig. 5. Acute viral hepatitis A as the factor causing autoimmune hepatitis progression. Impact of hepatitis A virus can lead to manifestation and aggravation of the pre-existing subclinical autoimmune hepatitis. At this form of the disease laboratory markers of autoimmune hepatitis (autoantibodies, elevated level of IgG and γ -globulins) are found at both first and second waves of the disease: ANA – antinuclear antibodies; ASMA – anti-smooth muscle antibodies; IgG – class G immunoglobulins; anti-HAV IgM – class IgM anti-hepatitis A virus antibodies; anti-HAV IgG – class IgG anti-hepatitis A virus antibodies; HAV RNA – RNA of hepatitis A virus

нии или манифестации аутоиммунного гепатита у описываемой больной затруднительно. Эта проблема не является особенностью клинического наблюдения и широко обсуждается в литературе [7, 9].

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен **клинический диагноз**:

Основное заболевание: аутоиммунный гепатит I типа (ANA+).

Осложнения: фульминантная печеночная недостаточность: энцефалопатия III стадии, коагулопатия, асцит I степени по классификации International ascitis club (IAC).

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Из-за тяжести состояния на первом этапе пациентке были назначены инфузии свежемороженой плазмы, 20% раствора альбумина, L-орнитина-L-аспартата, лактулоза (*per os* и в клизмах). На фоне терапии энцефалопатия регрессировала, однако сохранялись признаки коагулопатии, изменения в лабораторных показателях: повышенные уровни печеночных трансаминаз, общего и прямого билирубина, тромбоцитопения. В связи с подтвержденным диагнозом аутоиммунного гепатита I типа на втором этапе был назначен преднизолон 40 мг/сутки с постепенным снижением дозы препарата до поддерживающей (20 мг/сутки). Даны рекомендации

продолжить прием L-орнитина-L-аспартата и лактулозы.

На фоне лечения в течение 2 недель активность АсАТ и АлАТ снизилась до 125 ЕД/л (норма 10–40 ЕД/л) и 164 ЕД/л (норма 5–49 ЕД/л) соответственно, отмечена тенденция к снижению уровня общего и прямого билирубина. На протяжении последующих 3 месяцев наблюдалось снижение активности АсАТ, АлАТ и уровня γ -глобулинов до нормальных значений, показателей общего билирубина до 31,5 мкмоль/л (норма 3–21 мкмоль/л), а также повышение уровня альбумина до 42 г/л (норма 28–50 г/л), ПИ до 90% (норма по Квику 78–142%) и снижение МНО до 1,13 (норма 0,85–1,35).

Обсуждение

Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся воспалением ткани печени с развитием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител [10].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, заболеваемость аутоиммунным гепатитом составляет 0,85–1,9 случаев на 100 тыс. населения в год, а распространенность – 10,7–42,9 случаев на 100 тыс. населения. В течение последних 10 лет отмечается рост показателей заболеваемости, в частности в странах Западной Европы, – в среднем в 2,1 раза [11].

Этиология аутоиммунного гепатита остается неизвестной, однако принято считать, что в его возникновении играет роль взаимодействие факторов внешней среды – вирусных инфекций, токсичности лекарственных препаратов и генетической предрасположенности. Результатом такого взаимодействия является утрата иммунологической толерантности и, как следствие, иммунопосредованное повреждение гепатоцитов [12].

Особое место в структуре аутоиммунного гепатита занимает так называемый лекарственно-индуцированный АИГ. В исследовании А. Licata и соавт. [13] было показано, что среди 136 пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени аутоиммунный гепатит был диагностирован у 12 (8,8%), из них у 41,7% лиц мужского пола в возрасте 17–73 года.

Авторы другого исследования [14], включавшего 62 пациента с лекарственно-индуцированным поражением печени (диагноз устанавливали на основании подсчета количества баллов по шкале RUCAM-CIOMS), продемонстрировали, что у 23 (37%) из них были выявлены повышенные уровни IgG и антинуклеарные антитела в анализах крови. При проведении таким больным биопсии печени были обнаружены гистологические признаки, характерные для аутоиммунного гепатита – лимфоплазмочитарная инфильтрация и перипортальный гепатит.

Соответственно приведенные данные свидетельствуют в пользу того, что лекарственно-индуцированная гепатотоксичность может выступать триггерным фактором в развитии аутоиммунного гепатита.

В рассмотренном клиническом наблюдении у пациентки в анамнезе были два эпизода приема антибактериальных препаратов (январь 2013 г.) – группы лекарственных средств, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием. Тем не менее, ввиду того, что оба эпизода имели место на первом этапе течения заболевания – в продромальном и желтушном периодах острого вирусного гепатита А, вклад этого фактора в патогенез аутоиммунного гепатита, манифестировавшего через 12 недель после наступления фазы ремиссии, следует считать маловероятным.

Среди вирусных инфекций, способных выступать в качестве триггерных факторов в развитии аутоиммунного гепатита, в литературе описаны вирус Эпштейна–Барра, вирусы гепатитов В, С, А, Е, цитомегаловирус, энтеровирусы [7, 15]. В настоящее время опубликованы 10 клинических наблюдений (8 женщин и 2 мужчины), в которых представлено развитие аутоиммунного гепатита после эпизода острого вирусного гепатита А [7]. У всех этих больных был установлен диагноз аутоиммунного гепатита I типа (ANA+ и/или ASMA+). Для подтверждения диагноза потребовалось назначение глюкокортикоидов

(в 4 случаях была назначена комбинированная терапия глюкокортикоидами и азатиоприном), что привело к быстрому регрессу клинических и лабораторных изменений; в 2 случаях уменьшение дозы препаратов повлекло за собой рецидив заболевания.

Авторы большинства наблюдений указывают, что в период, предшествующий манифестации аутоиммунного гепатита – так называемую фазу ремиссии, полный регресс лабораторных и/или клинических изменений у больных не наблюдался, а отмечался «плавный переход» из одной фазы заболевания в другую.

Вопрос о вероятной временной взаимосвязи между эпизодом инфицирования острым вирусным гепатитом А и развитием аутоиммунного гепатита обсуждается только в одном из имеющихся в литературе наблюдений [9]. S.M. Skoog и соавт. указывают на невозможность исключения факта существования аутоиммунного гепатита до эпизода инфицирования острым вирусным гепатитом А у представленной ими больной и объясняют это тем, что аутоиммунный гепатит может длительно протекать в скрытой форме, а следовательно, пациенты не обращаются к врачу и не проходят лабораторное и/или инструментальное обследование. Таким образом, данные о наличии каких-либо заболеваний печени и характере их течения до момента появления клинических симптомов оказываются недоступными.

В качестве одного из возможных решений этой проблемы авторы предлагают гистологическое исследование биоптата печени в период развития острого вирусного гепатита А. По их мнению, выявление некрозов гепатоцитов в 3-й зоне ацинуса будет свидетельствовать о наличии аутоиммунного поражения печени, поскольку локализация повреждения в этой зоне не характерна для вирусных гепатитов [9].

В описанном нами клиническом наблюдении достоверно установить роль вируса гепатита А в развитии заболевания, будь то триггерное действие или действие, приведшее к манифестации и прогрессированию заболевания, не представляется возможным, так как обследование пациентки до момента появления первых клинических симптомов не проводилось. Выполнение биопсии печени, которая, по мнению S.M. Skoog и соавт., позволила бы уточнить время возникновения и взаимоотношение двух заболеваний, в связи с коагулопатией и тромбоцитопенией у наблюдавшейся больной было противопоказано.

Тем не менее, принимая во внимание тяжелое течение аутоиммунного гепатита с развитием фульминантной печеночной недостаточности, характер изменений в печени при МРТ органов брюшной полости, результаты лабораторных тестов в период острого гепатита А (повышение уровня γ -глобулинов и выявление ANA в титре

1:40), наиболее вероятно, что вирус гепатита А мог спровоцировать усугубление течения существовавшего в скрытой форме аутоиммунного гепатита и привел к прогрессированию заболевания с развитием фульминантной печеночной недостаточности.

Ввиду небольшого количества клинических наблюдений, описывающих развитие аутоиммунного гепатита после перенесенного инфицирования острым вирусным гепатитом А, отсутствия проспективных исследований, посвященных этой проблеме, механизмы действия вируса гепатита А, факторы, предрасполагающие к возникновению аутоиммунного заболевания, остаются неизвестными. Вместе с тем авторы приведенных выше публикаций рекомендуют проводить вакцинацию родственников первой линии родства пациентов, страдающих аутоиммунным гепатитом, против вирусного гепатита А [7, 9, 15].

Заключение

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что причиной развития фульминантной печеночной недостаточности у пациентки 30 лет выступал аутоиммунный

гепатит, возникновение или усугубление течения которого было спровоцировано острым вирусным гепатитом А.

В процессе обследования больной в круг дифференциального диагноза были включены рецидивирующая форма острого вирусного гепатита А, болезнь Вильсона, заболевания печени вирусной этиологии, лекарственно-индуцированное и метастатическое поражение печени. Клинический диагноз аутоиммунного гепатита I типа, осложнившегося развитием фульминантной печеночной недостаточности, был сформулирован благодаря тщательному анализу анамнеза и характера течения заболевания, клинических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования.

Клинический диагноз

Основное заболевание: аутоиммунный гепатит I типа (ANA+).

Осложнения: фульминантная печеночная недостаточность: энцефалопатия III стадии, коагулопатия, асцит I степени по IAC.

Сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь: хронический калькулезный холецистит вне обострения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lee W.M., Larson A.M., Stravitz R.T. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
2. Lee H.W., Chang D.Y., Moon H.J., Chang H.Y., Shin E.C., Lee J.S., et al. Clinical factors and viral load influencing severity of acute hepatitis A. PLoS One 2015; 10(6): e0130728. doi: 10.1371/journal.pone.0130728. eCollection 2015.
3. Kim J.I., Kim Y.S., Jung Y.K., Kwon O.S., Kim Y.S., Ku Y.S., et al. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. Korean J Hepatol 2010; 16(3): 295-300.
4. Alvarez F., Berg P.A., Bianchi F.B., Bianchi L., Burroughs A.K., Cancado E.L., et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31(5):929-38.
5. Glikson M., Galun E., Oren R., Tur-Kaspa R., Shoval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. Medicine (Baltimore) 1992; 71(1): 14-23.
6. Ertekin V.I., Selimoğlu M.A., Orbak Z. An unusual combination of relapsing and cholestatic hepatitis A in childhood. Yonsei Med J 2003; 44(5):939-42.
7. Grinhage F., Spengler U., Fischer H.P., Sauerbruch T. Autoimmune hepatitis-sequel of a relapsing hepatitis A in a 75-year-old woman. Digestion 2004; 70(3):187-91.
8. Seo Y.S., Lee K.G., Jung E.S., An H., Kim J.H., Yeon J.E., et al. Clinical significance of the detection of antinuclear antibodies in patients with acute hepatitis A. Gut Liver 2011; 5(3):340-7.
9. Skoog S.M., Rivard R.E., Batts K.P., Smith C.I. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. Am J Gastroenterol 2002; 97(6):1568-9.
10. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.Ch., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. J Hepatol 2013; 58:593-608.
11. Yang F., Wang Q., Bian Z., Ren L.L., Jia J., Ma X. Autoimmune hepatitis: East meets west. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30(8):1230-6.
12. Corrigan M., Hirschfield G.M., Oo Y.H., Adams D.H. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. Br Med Bull 2015; 114(1):181-91.
13. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N., et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. Dig Liver Dis 2014; 46(12):1116-20.
14. Hisamochi A., Kage M., Ide T., Arinaga-Hino T., Amano K., Kuwahara R., et al. An analysis of drug-induced liver injury, which showed histological findings similar to autoimmune hepatitis. J Gastroenterol 2016; 51(6):597-607.
15. Singh G., Palaniappan S., Rotimi O., Hamlin P.J. Autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. Gut 2007; 56(2):304.