

СЛУЧАЙ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У ПАЦИЕНТКИ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ Е С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

¹О. Н. Домашенко (o_domashenko@mail.ru), ¹С. Г. Тюменцева,

¹А. Н. Колесников (Akolesnikov1972@gmail.com),

²М. Н. Снегина (ms2007.1@mail.ru), ²А. В. Биличенко (alenabilichenko@mail.ru)

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»,

Донецк, Украина

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, Донецк, Украина

В статье описан случай манифестного течения ВГЕ у женщины 25 лет, проживающей в неэндемичном регионе. ВГЕ подтвержден выявлением IgM и IgG к ВГЕ. Женщина без вредных привычек, без беременности, без хронических соматических заболеваний. Лабораторно исключены вирусные гепатиты А, В, С, D, G (AT-IgM HAV, HBsAg, AT-IgM HBcAg, DNA HBV, AT-HCV суммарные, RNA HCV, RNA HDV, RNA HGV не выявлены), болезнь Коновалова-Вильсона, токсический и аутоиммунный гепатиты. На 35-й день болезни тяжелое течение заболевания осложнилось печеночной энцефалопатией IV степени. Особенностью комплексного лечения пациентки было отсутствие в терапии глюкокортикостероидов и, несмотря на выраженную коагулопатию, успешное проведение 4 сеансов плазмафереза.

Ключевые слова: вирусный гепатит E, печеночная энцефалопатия, лечение.

Для цитирования: Случай острой печеночной энцефалопатии у больной вирусным гепатитом E с благоприятным исходом / О. Н. Домашенко, С. Г. Тюменцева, А. Н. Колесников М. Н. Снегина, А. В. Биличенко // Гепатология и Гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 1. С. 99-102. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-99-102>

ACUTE HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN A FEMALE PATIENT WITH HEPATITIS E VIRUS WITH A FAVOURABLE TREATMENT OUTCOME:

A CASE REPORT

¹O. N. Domashenko, ¹S. G. Tiumentseva, ¹A. N. Kolesnikov, ²M. N. Snegina,

²A. V. Bilichenko

¹State Educational Institution of Higher Professional Education «M. Gorki Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²Donetsk Clinical Territorial Medical Association, Donetsk, Ukraine

The article covers the case of HEV with clearly marked clinical manifestations in a 25-year-old non pregnant woman resident in non-endemic region without bad habits and chronic somatic diseases. The case has been confirmed by the detection of IgM and IgG antibodies against HEV. Viral hepatitises A, B, C, D, G have been ruled out by laboratory test results (AT-IgM HAV, HBsAg, AT-IgM HBcAg, DNA HBV, AT HCV cumulative, RNA HCV, RNA HDV, RNA HGV are not detected), as well as Wilson's disease, toxic and autoimmune hepatitises. On the 35th day, severe progression of the disease was aggravated by hepatic encephalopathy grade IV. This patient's combination therapy is characterized by absence of glucocorticosteroids in the course of treatment and by four plasmapheresis treatment sessions that were effective despite marked coagulopathy.

Keywords: Hepatitis E virus, hepatic encephalopathy, treatment

For citation: Domashenko ON, Tiumentseva SG, Kolesnikov AN, Snegina MN, Bilichenko AV. Case of acute hepatic encephalopathy at patient with hepatitis E virus with benign outcome. Hepatology and Gastroenterology. 2019;3(1):99-102. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-1-99-102>

Введение

В последнее десятилетие существенно изменились научные представления о вирусном гепатите E (ВГЕ). Заболевание широко распространено в странах с жарким климатом, где регистрируются как спорадические случаи, так и эпидемические вспышки, охватывающие тысячи заболевших, вызванные преимущественно генотипами 1 и 2 (GT) [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 3 млн случаев острого

ВГЕ, обусловленных GT 1 и 2 [2]. Вместе с тем рост заболеваемости ВГЕ, обусловленного GT 3 возбудителя, наблюдается в экономически развитых странах Евросоюза, что связано не с завозными случаями из эндемичных регионов, а местными (автохтонными) штаммами [3, 4]. В России, Беларуси, Украине зарегистрированы циркуляция вируса GE, а также спорадические случаи и вспышки заболевания [1, 5-8]. Преобладающим вариантом течения ВГЕ являются

легкие и среднетяжелые формы. Тяжелое течение заболевания описывают у беременных в III триместре гестации, при этом летальность у пациентов с фульминантной формой достигает 10,5-80% [9, 10]. Известно, что вирус ГЕ обладает прямым цитопатогенным действием, однако причины высоких показателей летальности у беременных окончательно не выяснены. В основе злокачественного течения ВГЕ лежит массивный некроз печени с развитием ДВС-синдрома вследствие резкого нарушения синтеза факторов гемостаза, а также гемолиз, приводящие к острой печеночной энцефалопатии [11]. К возможным факторам, имеющим значение в развитии острой печеночной энцефалопатии у беременных, относят иммунологические и гормональные [12]. В 2015 г. летальность от ВГЕ в мире составила 3,3% [13]. Молниеносное течение ВГЕ наблюдается у 1-4% пациентов [14]. В России в общей популяции пациентов описаны единичные случаи молниеносной формы вирусного гепатита, ассоциированного с ВГЕ, [15].

Цель исследования: описание клинического случая тяжелого течения ВГЕ у иммунокомпетентной женщины 25 лет, осложнившегося печеночной энцефалопатией.

Материалы и методы

Пациентка 25 лет, без вредных привычек, без хронических соматических заболеваний, без беременности. Исследованы: общий анализ крови, мочи, билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, альфафетопротеин, холестерин, коагулограмма, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты, амилаза, общий белок, альбумин, АТ-IgM HAV, HBsAg, АТ-IgM HBcAg, DNA HBV, АТ-HCV суммарные, RNA HCV, RNA HDV, RNA HGV, АТ-IgM HEV, АТ-IgG HEV, АТ к ВИЧ, церулоплазмин, медь в суточной моче и крови, аутоиммунный печеночный профиль, антинуклеарные антитела (РНИФ). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С исследовали дважды за период наблюдения за пациенткой. Проведены сонография органов брюшной полости и малого таза, СКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза, МРТ головного мозга, консультации у гинеколога, окулиста, невролога.

Результаты и обсуждение

Пациентка М., 25 лет, заболела 05.09.2018 г. с появления слабости, снижения аппетита, боли в эпигастрии, отвращения к жирной и жареной пище, ломоты в суставах. 20.09. появились тошнота, позывы к рвоте, отметила желтуху кожи и склер. С 21.09. по 29.09. находилась на лечении в инфекционном отделении по месту жительства. Живет в благоустроенной квартире. В контакте с инфекционными пациентами не была. Артифициальные вмешательства отрицала. По-

ловой партнер (муж) обследован на маркеры ВГ, здоров. Работала реализатором хозяйственных товаров на рынке. Свиное мясо и соленое сало, купленные на рынке, употребляла редко. Эпизодически пила некипяченую воду из родника. Последние 3 года из региона не выезжала. Употребление алкоголя, наркотиков, лекарственных препаратов пациентка и ее родственники исключали. Аллергический анамнез не отягощен. Получала в полном объеме терапию, однако состояние не улучшалось: нарастала желтуха, сохранялась интоксикация, появились признаки коагулопатии. АТ-IgM HAV, HBsAg, АТ-HCV суммарные, RNA-HCV отрицательные. 29.09. переведена в отделение интенсивной терапии для инфекционных пациентов г. Донецка. Состояние тяжелое. Т – 36,6°C. Сознание ясное. Адинамичная. Интенсивная иктеричность кожи и слизистых. Геморрагический синдром отсутствует. Дыхание везикулярное, ЧДД 17/мин, SpO₂ 97%. Живот вздут, мягкий, чувствительный в эпигастрии и правом подреберье. Печень равномерно выступает из-под реберной дуги на 3 см, край мягко-эластичный, чувствительный при пальпации. Селезенка не пальпируется. Диурез не снижен. Л – 9,41×10⁹/л, эр. – 4,7×10¹²/л, Нв – 165 г/л, тромб. – 262 ×10⁹/л, Ht – 43%, ЦП – 0,99, СОЭ – 2 мм/час, базофилы – 1% п – 6%, с – 43%, э – 2%, л – 44%, м – 4%. Общий белок – 59 г/л, креатинин – 13 ммоль/л, мочевины – 3,5 ммоль/л, глюкоза – 5,0 ммоль/л, билирубин общий – 405 мкмоль/л, билирубин прямой – 146 мкмоль/л, АЛТ – 2480 Ед/л, АСТ – 1972 Ед/л, ПВ – 23,7 сек., АЧТВ – 61 сек., фибриноген – 1,33 г/л, ПИ – 67%, МНО – 1,61. УЗИ ОБП – печень увеличена (правая доля – 117 мм, левая доля – 84 мм), контуры ровные, паренхима диффузно неоднородная, мелкозернистая, эхогенность повышена. Воротная вена – 12 мм. Холедох – 3 мм, просвет гомогенный. Селезенка 101×41 мм, контур ровный, паренхима однородная, эхогенность средняя. Поджелудочная железа, желчный пузырь без сонографических отклонений от нормы. В малом тазу определяется небольшое количество свободной жидкости. Трансвагинальное исследование внутренних половых органов: нормальная картина матки. Эндометрий без дополнительных образований.

Антитела к ВИЧ не обнаружены. 11.10.18 г. скрининг антинуклеарных антител (РНИФ) – свечения не наблюдается, что свидетельствует об отсутствии антиядерных антител. Аутоиммунный печеночный профиль отрицательный. Кальций в крови – 1,1 мкг/г, медь в суточной моче – 0,09 мкг/г, церулоплазмин – 0,45г/л. ЭКГ – регулярный синусовый ритм с ЧСС 70 в 1 минуту. Нормальная ЭОС. Снижение вольтажа зубцов в III, aVL, aVF. Получала лечение: гепа-мерц, глутаргин, альбумин, свежемороженая плазма, гордокс, реамберин, раствор глюкозы, викасол, омега-

зол, витамины С, Е, верошпирон, урсофальк, мезим, клизмы с дуфалаком, альфанормикс. 10.10. Появились симптомы энцефалопатии: дезориентирована в пространстве, эмоционально лабильна. 10.10, через 18 часов, контакт с пациенткой затруднен, эхолалия, печень сократилась в размере, «печеночный запах». 12.10. – кома III-IV ст. 13.10. Л – $16,3 \times 10^9/\text{л}$, глюкоза – 5,7 ммоль/л, общий белок – 62 г/л, альбумин – 31 г/л, мочевины – 7,7 ммоль/л, креатинин – 62 ммоль/л, K^+ – 4,4 ммоль/л, Na^+ – 128 ммоль/л, Cl^- – 94 ммоль/л, Ca^{++} ионизированный – 1,27 ммоль/л, билирубин общий – 422 мкмоль/л, билирубин прямой – 320 мкмоль/л, АЛТ – 440 Ед/л, АСТ – 135 Ед/л, ЩФ – 206 ммоль/л, ГГТ – 66 ммоль/л, амилаза – 182 Ед/л, АЧТВ – 47,3 с, ПВ – 33,7 с, ПИ – 42,5%, МНО – 2,35, РФМК – 14,0 ед., фибриноген – 0 граммов, альфафетопротейн >1000 МЕ/мл. Анализ мочи – относительная плотность 1005, рН – 7,8, белок – 0,3 г/л, глюкоза, кетоновые тела не обнаружены, лейкоциты – 3-5 в поле зрения, эритроциты неизмененные от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ поля зрения, соли – кристаллы билирубина, фосфаты умеренно. Консилиумом врачей принято решение о проведении сеансов плазмафереза. Учитывая выраженную гипокоагуляцию, возник вопрос о целесообразности введения гепарина (5000 ЕД по алгоритму проведения плазмафереза) ввиду высокого риска возникновения кровотечения. От введения гепарина воздержались. Однако при заборе крови в контейнер «Гемакон» фистульная игла тромбировалась. Пациентке ввели гепарин 5000 ЕД с нейтрализацией его протамина сульфатом 5,0 в конце процедуры. В связи с тем, что после первой процедуры ожидаемого эффекта не наступило, состояние пациентки оставалось тяжелым (сохранялась энцефалопатия), промежуток между сеансами плазмафереза сократили и провели вторую процедуру через день (в соответствии с алгоритмом промежуток между процедурами должен быть не менее трех дней). Третья процедура выполнена спустя 3 дня, четвертая – спустя 5 дней. Сеансы плазмафереза выполнены без осложнений. Наряду с экстракорпоральной детоксикацией проводилась патогенетическая терапия с ежедневным введением белковых препаратов (альбумин, плазма, криопреципитат № 2), дополнительно к получаемым препаратам – берлитион, гептрал, цитофлавин, цефепим, аprotекс, аминоклазма, фуросемид. К 20.10. признаки энцефалопатии полностью купировались, однако до 29.10 состояние пациентки оставалось тяжелым в связи с выраженной бел-

ково-клеточной недостаточностью (альбумин – 27 г/л, ПИ – 50%), отечно-асцитическим синдромом. 19.10 СКТ головного мозга: данных за объемную и очаговую патологию головного мозга не выявлено. СКТ ОГК, ОБП, забрюшинного пространства – диффузное поражение печени. Асцит. Двусторонний гидроторакс. После завершения сеансов плазмафереза: альбумин – 29 г/л, билирубин общий – 230 мкмоль/л, билирубин прямой – 180 мкмоль/л, АЛТ – 52 Ед/л, АСТ – 95 Ед/л, АЧТВ – 31,2 с, ПВ – 19,8 с, ПИ – 72%, МНО – 1,38, РФМК – 5,5 ед. К этому периоду лабораторно повторно исключены вирусные гепатиты А, В, С, D, G, токсический и аутоиммунный гепатиты, болезнь Коновалова-Вильсона. Получены положительные антитела класса М и G к вирусу E, что позволило установить диагноз вирусного гепатита E (желтушная форма, тяжелое течение), осложнившегося печеночной энцефалопатией IV степени. Дальнейшее лечение проводилось в условиях профильного инфекционного отделения. Пациентка выписана 10.12.2018 г. в удовлетворительном состоянии с нормальными биохимическими показателями. Осмотрена в клинике инфекционных болезней через 2 месяца после выписки из стационара. Отклонений в общем состоянии, согласно данным сонографии органов брюшной полости, биохимическим показателям крови, не выявлено. Отмечено нарастание оптической плотности IgG к вирусу GE от 1,93 МЕ/мл до 7,04 МЕ/мл (ИФА). Дальнейшее наблюдение за пациенткой продолжается в гепатологическом центре.

Выводы

В неэндемичном Донецком регионе существует циркуляция вируса GE, поэтому при скрининговом обследовании пациентов с острыми гепатитами неуточненной этиологии необходимо определять маркеры ВGE (IgM, IgG, RNA), при этом возраст, сезон, отсутствие убедительных эпидемиологических данных не должны быть решающими, исключаящими данное заболевание факторами. Наблюдаемый нами спорадический случай ВGE не способствовал возникновению семейного очага. Описанное манифестное течение заболевания у молодой здоровой женщины свидетельствует о том, что на тяжесть болезни не всегда влияют сопутствующие заболевания и беременность. Особенностью лечения пациентки при развившейся печеночной энцефалопатии было отсутствие в терапии глюкокортикостероидов и, несмотря на выраженную коагулопатию, успешное проведение 4 сеансов плазмафереза.

References

1. Malinnikova EY, Kuregyan KK, Polyakov AD, Amon EP, Mikhailov MI. Virusnyj gepatit E. Sovremennyj vzgljad na problemu [Viral hepatitis E. A modern view of the problem]. *Medicina jekstremal'nyh situacij* [Medicine of Extreme Situations]. 2018;20(3):293-299. (Russian).
2. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988-997. doi: 10.1002/hep.25505.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis E in the EU/EEA, 2005-2015. Baseline assessment of testing, diagnosis, surveillance and epidemiology. Stockholm: ECDC; 2017. 29 p.
4. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2014;111(35-36):577-583. doi: 10.3238/arztebl.2014.0577.
5. Kovalevskaya EV, Kalinina TN, Gilmutdinov RG, Causeway NA. K voprosu o neobhodimosti izuchenija virusnogo gepatita E v nejendemichnom regione na primere Orenburgskoj oblasti [On the need for the study of viral hepatitis E in nonaendemic region by the example Orenburg region]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;10(146):49-53. (Russian).
6. Zhavoronok SV, Dotsenko ML, Rakovich SV, Sarapina EP, Anisko LA. Virusnyj gepatit E: sovremennoe sostojanie problemy [Viral hepatitis E: current state of the problem]. *Gepatologija i Gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2018;2(1):14-20. (Russian).
7. Semenov VM, Lyatos IA. Rasprostranennost virusnogo gepatita E v voinskih kollektivah [Prevalence of the viral hepatitis E in military collectives]. *Voennaja medicina*. 2017;2(43):75-76. (Russian).
8. Malyj VP, Shepileva NV, Brjadko NV, Tarasenko SM. Virusnyj gepatit E v Ukraine. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija* [Klinichna immunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia]. 2015;7(86):5-8. (Russian).
9. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic viral hepatitis in pregnancy. *J. Viral Hepat.* 2003;10(1):61-69.
10. Mamun-Al-Mahtab, Rahman S, Khan M, Karim F. HEV infection as an aetiologic factor for acute hepatitis: experience from a tertiary hospital in Bangladesh. *J. Health Popul. Nutr.* 2009;27(1):14-19.
11. Zha M, Li F, Xu W, Chen B, Sun Z. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat. *Islets*. 2014;6(2):e28701. doi: 10.4161/isl.28701.
12. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-1199. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x.
13. World Health Organization. Beyond the scope of the report: hepatitis A, D and E. Epidemiological update: increasing mortality calls for action.
14. *Global hepatitis report, 2017*. France: WHO Press; 2017. p. 5-21.
15. Fogeda M, de Ory F, Avellón A, Echevarría JM. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J. Clin. Virol.* 2009;45(3):259-261.
16. Ylchenko LJu, Malynnykova EJu. Fulminantnye sluchai gepatita E. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Internet]. 2014;2. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12501>. (Russian).

Поступила: 20.03.2019

Принята к печати: 01.04.2019



Воспалительные заболевания кишечника : клиническое руководство / под ред. Д. Дж. Штайна, Р. Шейкера; пер с англ. под ред. И. Л. Халифа. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 256 с. – ISBN 978-5-9704-5114-4.

Издание служит уникальным руководством к работе "у постели больного" для врачей, занимающихся лечением воспалительных заболеваний кишечника. При общении с пациентами, отвечая на часто задаваемые вопросы, занятой врач должен иметь готовые грамотные ответы, основанные на доказательных данных и предоставленные экспертами в данной области. Эта информация позволяет врачу получить сведения об осложненном течении воспалительных заболеваний кишечника, включая начало заболевания, мониторинг терапии, операции и наблюдения за активностью болезни. В книге также рассмотрено применение альтернативных средств лечения, влияние на беременность и способность к зачатию ребенка.

Руководство является ценным справочником для гастроэнтерологов, студентов, ординаторов и других специалистов, интересующихся данной темой.