Острая печеночная недостаточность у детей и ее этиологическая связь с инфекциями вирусами группы герпеса: цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6 типа

Клинический случай из практики

Цикл тематического усовершенствования

«Актульные вопросы педиатрии»

Запорожье - 2016

Девочка, 4 мес. госпитализация в ДГБ 22.10.09

- Диагноз направления: Желтуха неясной этиологии. Атрезия ЖВП? ВУИ? Гепатолиенальный синдром.
- Диагноз при поступлении: Внутриутробный гепатит? Атрезия ЖВП? Портальная гипертензия?
- Жалобы: Иктеричность, обесцвеченный стул, темная моча. Увеличение размеров живота.
- Анамнез болезни: В 3 мес. АЛТ 218 ед/л (в N= 35 ед/л); билирубин 231 мкмоль/л (прямой 158,6 мкмоль/л). С 3,5 мес. на искусственном вскармливании (Нутрилон).
- Объективно: Состояние тяжелое. Вялая. Склеры иктеричны. Кожа с лимонным оттенком. Живот увеличен в объеме. Расширены подкожные вены передней брюшной стенки. Печень + 4 - 5 см, селезенка + 3 - 4 см. Моча темная. Стул светло-желтый.

Динамика клинических и биохимических анализов крови

Клин. анализы крови	22.10.04	01.11.04
Гемоглобин, г/л	117	94
Эритроциты, 10^{12}/л	3,7	3,35
Ретикулоциты, $^{0}/_{00}$	32	
Цв. показатель, ед.	0,95	0,84
Тромбоциты, 10^{9}/л	130	120
Лейкоциты, 10^{9}/л	12,6	6,0
палочкоядерные, %	9	5
сегментоядерные, %	10	14
эозинофилы, %	1	3
базофилы,%	0	0
лимфоциты, %	72	70
моноциты, %	7	5
плазматические кл.,%	1	0
СОЭ, мм/ч		30

Биохимические анализы крови	**25.10.**	**09.11.**
АЛТ, ммоль/л	4,59	4,59
АСТ, ммоль/л	2,0	
Общий белок, г/л	72	59
Билирубин общий, мкмоль/л	278	160
Билирубин прямой, мкмоль/л	152	89
Билирубин непрямой, мкмоль/л	126	71
Мочевина	2,8	2,4
Щелочная фосфатаза мкмоль/л	14,0	
Холестерин, ммоль/л	4,56	
Липопротеиды, ед.	44	
Калий		4,29
Натрий		136,2
Кальций$^{++}$		1,23

Показатели коагулограммы

Показатели	Нормы	09.11.04
Время свертывания крови	5 - 10'	7'00"
Время каолиновое	60 - 90"	81"
Время тромбиновое	14 ± 5"	22"
Фибриноген, г/л	2 – 4 г/л	1,4
Фибринолиз	150 - 240'	180'
АПТВ	0,8 – 1,1	0,97
Тромбоциты, 10^9/л	180 - 320	160
Протромбиновый индекс, %	80 -100	80

Диагностика ВУИ

- Маркеры на ВГВ, ВГС, ВГА отрицательные.
- Серологические исследования:
  1) Ig M на ЦМВ – отр.; Ig G на ЦМВ – полож.;
  2) Ig G на хламидийную инф. у ребенка – полож.; титр АТ у матери – 1:22;
  3) титр АТ к микоплазменной инф. - 1:13 у ребенка и 1:12 у матери;
  4) титр АТ к краснухе - 1:17 у ребенка и 1:21 у матери.
- ПЦР крови ребенка и матери на ЦМВ – отр.

Девочка, 5 мес. 20 дней
3-ая госпитализация в ДГБ 10.01.010
(в отделение реанимации)

- Жалобы и анамнез: Резкое ухудшение состояния с декабря 2004 г., увеличение объема живота, усиление желтухи. Нарастание АЛТ, АСТ, билирубина, появление асцита, жидкости в плевральной полости.

Результаты обследования в стационаре

- Изменения в клиническом анализе крови: анемия, субтромбоцитопения, сдвиг формулы до промиелоцитов.
- Изменения в биохимическом анализе крови: АЛТ - 251 МЕ/л, АСТ – 311 МЕ/л, билирубин общ. - 538 мкмоль/л, прямой - 364 мкмоль/л, непрямой - 174 мкмоль/л.
- Изменения в коагулограмме: ВСК 15', протромбиновый индекс - 37,5%, фибриноген - 0,8 г/л, СРБ - 36.
- УЗИ: печень поджата, однородная, желчный пузырь не визуализируется. Большое количество жидкости в плевральной и брюшной полостях. Жидкости в полости перикарда нет.

Динамика состояния больной в стационаре

- Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось. 14.01.10. был наложен лапароцентез для эвакуации асцитической жидкости.
- Отмечалось нарастание неврологической симптоматики с переходом в сопор. На УЗИ головного мозга признаки кровоизлияния в правую теменную область, начальные признаки отека мозга.
- 17.01.10. Состояние терминальное, признаки отека и набухания головного мозга, кома III. В 20.15. отсутствие сердечной деятельности. В 20.30. зарегистрирована смерть.
- Клинический диагноз: Внутриутробный гепатит неуточненной этиологии с исходом в цирроз. Осложнения: Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода. Асцит. Печеночная недостаточность. Отек и набухание головного мозга. Кома III.

Протокол патологоанатомического вскрытия 18.01.10.

- Основной диагноз: Генерализованная цитомегаловирусная инфекция с преимущественным поражением слюнных желез, печени (хронический гепатит с исходом в мелкоузелковый цирроз), легких.
- Осложнения: Желтуха. Асцит. Двусторонний гидроторакс. Дистрофические изменения внутренних органов. Респираторный дистресс-синдром. Отек легких. Фибринозные тромбы в сосудах головного мозга и почек. Очаговые кровоизлияния в миокард, легкие, в мозговой слой надпочечников. Буллезная эмфизема правого легкого. Эмфизема средостения, пневмоперикард. Отек и набухание головного мозга.
- Сопутствующий диагноз: О. респираторная РНК-вирусная инфекция.

ПЦР секционного материала на ВУИ (печень)

- Гепатит С - РНК: отр.
- Вирус герпеса 6 типа (HHV6) - ДНК: полож.
- Вирус простого герпеса 1 и 2 типа - ДНК: отр.
- Цитомегаловирус (HHV5) - ДНК: отр.
- Вирус Эпштейна-Барр (HHV4) - ДНК: отр.

Перспективы и проблемы ведения больных с острой печеночной недостаточностью

- Лечение детей и взрослых с острой печеночной недостаточностью значительно улучшилось в связи с появлением возможности экстренной ортотопической трансплантации печени (Durand P., Debrey D., Mandel R., et al., 2002).
- У детей раннего возраста подобная операция сопряжена с проблемами доступности донорской печени, сложностью хирургической процедуры и предоперационной подготовки больных (Devictor D., Desplanques L., Debrey D., et al., 1992).
- При этом улучшение прогноза у пациентов с острой печеночной недостаточностью после экстренной ортотопической трансплантации печени остается сомнительным. По данным разных авторов 1-годичная выживаемость после такой операции колеблется от 65 до 92% (Bismuth H., et al., 1995; Rivera-Penera T., et al., 1995).
- Кроме того, у детей 1-го года жизни не всегда имеются показания к проведению ортотопической трансплантации печени (Bonatti H., Muiesan P., Connolly S., et al., 1997).

Причины острой печеночной недостаточности у 80 детей 1-го года жизни по данным 14-летнего опыта Парижского центра трансплантации печени (2002).

Причины острой печеночной недостаточности	Выжили без операции (24%)	Прооперированы (28%)	Выжили после операции (52%)	Умерли (48%)
Митохондриальные нарушения (n=34; 42,5%)				
Тирозинемия 1 типа (n=12)	5	5	2	2
Митохондриальная цитопатия (n=17)	1	5	2	11
Нарушения цикла мочевины (n=2)	1	0	0	1
Галактоземия (n=2)	2	0	0	0
Наследств. непереносимость фруктозы (n=1)	1	0	0	0
Неонатальный гемохроматоз (n=13; 16,2%)	2	1	0	10
Этиология неизвестна и Синдром Рея (n=13; 16,2%)	4	3	3	6

Причины острой печеночной недостаточности у 80 детей 1-го года жизни по данным 14-летнего опыта Парижского центра трансплантации печени (2002).

Причины острой печеночной недостаточности	Выжили без операции (24%)	Прооперированы (28%)	Выжили после операции (52%)	Умерли (48%)
Острый вирусный гепатит (n=12; 15%)				
Гепатит В (n=6)	1	2	2	3
Вирус *Herpes simplex* 1-го типа (n=2)	0	0	0	2
Вирус *Herpes* 6-го типа (n=4)	0	4	2	2
Передозировка парацетамола (n=1)	1	0	0	0
Аутоиммунный гепатит (n=3)	0	3	1	2
Лейкоз новорожденных (n=1)	0	0	0	1
Семейный лимфогистиоцитоз (n=2)	0	0	0	2
Несемейный гемофагоцитоз (n=1)	1	0	0	0

Ограничения показаний для ортотопической трансплантации печени у детей 1-го года жизни

(Dubern B., et al., 2001; Dhawan A., et al., 2001; Goncalves I., et al., 1995)

- Быстрое прогрессирования печеночной недостаточности с полиорганной недостаточностью или сепсисом.
- Высокий риск сосудистых и инфекционных осложнений.
- Отставание в развитии, низкий прирост окружности головы, миоклонус-эпилепсия, изменения состава цереброспинальной жидкости, изменения мышц.
- Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, неонатальный лейкоз.