

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
«Актуальные 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, ‰	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. Фибриновые 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-годовалая 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 <i>Herpes simplex</i> 1-го типа (n=2)	0	0	0	2
Вирус <i>Herpes</i> 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.