

### ФУЛЬМИНАНТНИЙ ГЕПАТИТ В: ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ, КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

А.Б. Хелемендик, О.В. Рябоконт, О.О. Фурик, Ю.Ю. Рябоконт

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

**Зв'язок з авторами:** Рябоконт Олена Вячеславівна – д.мед.н., проф., завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету; тел.: 097-915-49-00; e-mail: RyabokonZSMU@ukr.net.

В статті проаналізовані літературні дані щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку гострої печінкової недостатності при фульмінантному гепатиті В. Морфологічною основою цього стану є масивний некроз печінки, який має унікальні патофізіологічні особливості. Вони обумовлюють надзвичайно швидку загибель паренхіматозних клітин печінки внаслідок сильної імунної відповіді, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу. Наведені два власні клінічні спостереження фульмінантного гепатиту В у осіб молодого віку дозволили продемонструвати різні наслідки цього, вкрай тяжкого стану. Проаналізовано летальний випадок фульмінантного гепатиту В у 41-річного хворого, який характеризувався вкрай швидкими темпами клінічної маніфестації ознак гострої печінкової енцефалопатії із подальшою появою відповідних змін в лабораторних показниках. Проаналізовано випадок фульмінантного гепатиту В у 25-річної пацієнтки, лікування якої виявилось успішним, проте особливістю цього випадку був розвиток аспергильозу легень, що потребувало хірургічного лікування.

**Ключові слова:** фульмінантний гепатит В, гостра печінкова недостатність.

### ФУЛЬМИНАНТНЫЙ ГЕПАТИТ В: ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

А.Б. Хелемендик, Е.В. Рябоконт, Е.А. Фурик, Ю.Ю. Рябоконт

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

В статье приведен анализ литературных данных, посвященных изучению иммунопатогенетических механизмов развития острой печеночной недостаточности при фульминантном гепатите В. Морфологической основой этого состояния является массивный некроз паренхимы печени, патофизиологические механизмы развития которого уникальны, что обуславливает крайне быструю гибель паренхиматозных клеток печени вследствие сильного иммунного ответа,

вызывающего тяжелые поражения печени на фоне более быстрой элиминации вируса. В статье приведены два собственных наблюдения фульминантного гепатита В у лиц молодого возраста, которые позволили продемонстрировать разные исходы этого крайне тяжелого состояния. Проанализирован летальный исход фульминантного гепатита В у больного 41 года, который характеризовался крайне быстрыми темпами клинической манифестации признаков острой печеночной энцефалопатии с дальнейшим появлением соответствующих изменений лабораторных показателей. Проведен анализ случая фульминантного гепатита В у 25 летней пациентки, лечение которой было успешным, однако особенностью данного случая явилось развитие аспергиллеза легкого, что потребовало хирургического лечения.

**Ключевые слова:** фульминантный гепатит В, острая печеночная недостаточность

## FULMINANT HEPATITIS B: IMMUNOPATHOGENIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT, CLINICAL OBSERVATIONS

A.B. Helemendic, O.V. Ryabokon, O.O. Furyk, Yu.Yu. Ryabokon

Zaporizhzhia state medical university, Zaporizhzhia, Ukraine

The article analyzes the literature data on immunopathogenic mechanisms of development of acute liver failure in fulminant hepatitis B, which is a rare, but extremely life-threatening syndrome. The morphological basis of this condition is massive liver necrosis, which has unique pathophysiological features that cause extremely rapid death of parenchymal cells of the liver due to the strong immune response, which causes more severe liver damage in combination with more rapid elimination of the virus. Two personal clinical observations of fulminant hepatitis B in young people have been shown to demonstrate the various consequences of this extremely difficult condition. The fatal case of fulminant hepatitis B in a 41-year-old patient was analyzed, which was characterized by extremely rapid pace of clinical manifestation of signs of acute hepatic encephalopathy, with the subsequent occurrence of relevant changes in laboratory parameters. The case of fulminant hepatitis B has been analyzed in a 25-year-old patient whose treatment was successful, but the peculiarity of this case was the development of pulmonary aspergillosis requiring surgical treatment.

**Key words:** fulminant hepatitis B, acute liver failure.

Незважаючи на високу ефективність профілактичних заходів, щорічно первинно інфікуються вірусом ге-

патиту В (HBV) більше 50 млн і приблизно 2 млн людей вмирають від захворювань печінки, пов'язаних з

цією інфекцією, з них близько 100 тисяч — від фульмінантних форм гепатиту В [1]. При гострій HBV-інфекції майже в 1% пацієнтів розвивається фульмінантний гепатит, при якому смертність становить близько 70% [2].

**Мета роботи:** проаналізувати сучасні дані літератури щодо імунопатогенетичних механізмів розвитку фульмінантного гепатиту В та навести власні клінічні спостереження.

Гостра HBV-інфекція є головною причиною розвитку гострої печінкової недостатності (ГПН) [3], яка є рідким, але вкрай загрозливим, для життя синдром зі швидким ураженням гепатоцитів, розладом функцій печінки та розвитком поліорганної недостатності [4]. Клінічні прояви ГПН при фульмінантному гепатиті В характеризуються тяжкими ознаками коагулопатії та енцефалопатії, що швидко розвиваються та обумовлюють високий відсоток летальних випадків захворювання [5]. Фульмінантний гепатит В привертає особливу увагу, оскільки його розвиток переважає у осіб молодого віку, що потребує поглиблення уявлень про патогенез розвитку, способів прогнозування та лікування цього стану [6].

Морфологічною основою розвитку ГПН є масивний некроз печінки (МНП), який має унікальні патофізіологічні особливості, що обумовлюють надзвичайно швидко загибель паренхіматозних клітин печінки [7]. У дослідженні [8] з'ясовано, що незважаючи на рівень втрати паренхіми (близько 50% хворих втрачали більше 90% паренхіми печінки, тоді як у ін-

ших зберігалось до 70-90% гепатоцитів) рівень виживання був низьким у всіх пацієнтів. Крім того, не виявлено кореляції між ступенем некротичних змін в печінці та морфологічними змінами в тканині мозку померлих хворих [9]. Не було також кореляції між відсотком і розподілом некрозу та клінічним результатом захворювання [10]. Проте відомо, що МНП швидко індукує активацію печінкових клітин-попередників, чим зумовлює регенерацію печінки. Клінічні наслідки ГПН залежать від того, наскільки ефективно та швидко буде відбуватися регенерація паренхіми печінки, яку опосередковують клітини-попередники [11]. Доведено, що у хворих, які одужали після фульмінантного гепатиту, відмічається висока регенеративна здатність швидко відновлювати втрачені паренхіматозні клітини та відповідні їх функції. Клітинами-попередниками опосередковується регенерація печінки, яка має назву “другий шлях регенерації печінки” на відміну від “першого шляху регенерації печінки”, при якому регенерація відбувається завдяки зрілим гепатоцитам [12].

Механізми, які лежать в основі МНП, докінця не з'ясовані. Прогресування захворювання відбувається дуже стрімко, однак при цьому й некротичні клітини печінки видаляються дуже швидко. Ці особливості обумовлюють вкрай важке дослідження механізмів розвитку МНП. Дані щодо апоптозу або некрозу при МНП суперечливі [13]. В ряді досліджень показано підвищений рівень

CD95L, CD95, туморнекротизуючого фактору- $\alpha$  та каспаз у пацієнтів з ГПН різної етіології [14], припускаючи зв'язок між апоптозом та МНП при прогресуванні ГПН. Залишається незрозумілим співвідношення при розвитку МНП апоптозу, некрозу або некроптозу завдяки тому, що в більшості клінічних досліджень дослідники вимірювали рівень лігандів/рецепторів некрозу тільки в крові, а нечисленні дослідження цих параметрів в тканині печінці не відповідали часу загибелі гепатоцитів [14, 15]. При дослідженні тканини печінки пацієнтів з HBV-асоційованою ГПН було знайдено масивне накопичення плазматичних клітин, що секретують IgG і IgM, та осадження комплекменту в областях некрозу [16]. Дослідження системи комплекменту показали низькі рівні C3 в зразках плазми крові з високою частотою осадження C3a, C5a і C5b/9 в паренхімі печінки. Доведено, що система комплекменту бере участь в дисфункції печінки у випадках ГПН, викликаних вірусом [17]. C3 є основним компонентом каскаду комплекменту, присутнім на ранній стадії запалення печінки [18] та, на думку авторів, [19] може приймати участь в регуляції проліферації гепатоцитів. Зниження рівня C3a в плазмі не може стимулювати поділ здорових гепатоцитів, оскільки біосинтез C3a залежить від нормальної функції печінки. Осадження компонентів системи комплекменту в печінці, яке виявлене в високому відсотку в зразках печінки при ГПН, може припускати спроби її регенерації. З іншого боку, більш низькі

рівні C3a в плазмі і відкладення його в печінці може бути сигналом печінкового “імунологічного шторму”, що спричиняє значне пошкодження печінки. До того ж з'ясовано, що молекулярними мішенями є саме HBcAg [20]. Вивченню імунопатогенезу МНП при ГПН присвячена ціла низка робіт, у тому числі досліджено роль цитокінів інтерлейкіну-6 [21]; туморнекротизуючого фактору- $\alpha$  [22]; трансформуючого фактору росту- $\beta$  та інших ростових цитокінів [23]; інтерферону- $\gamma$  [24]; гормонів інсулін та соматостатин [25]; нейротрансмітерів [26]; транскрипційного фактору NF $\kappa$ B [27] та різних сигнальних шляхів у регуляції цього процесу [28]. З'ясовано, що кількість Th17 клітин та вміст інтерлейкіну-17 значно збільшувались при HBV-асоційованій ГПН, призводячи до імунного ураження печінкових клітин [29]. Також виявлено чотири гени (ORM1, ORM2, PLG і AOX1), які обумовлюють особливості імунної відповіді при фульмінантному гепатиті В. Насьогодні висувається припущення, що можна зробити спробу розглянути їх як можливу терапевтичну мішень при HBV-асоційованій ГПН [30].

Докінця нез'ясованим залишається питання, чому у деяких пацієнтів відбувається одужання, при майже повністю втраченій паренхімі печінки при масивному некрозі, а інші помирають. Вважається, що відновлення паренхіми та функції печінки залежать від печінкових клітин-попередників, які знаходяться у термінальних жовчних протоках – каналах Херінга [11, 31]. Від здатності швидко

компенсувати масивну втрату паренхіми печінки завдяки опосередкованої клітинами-попередниками регенерації залежить клінічний результат. Регенеративний процес при ГПН на сьогодні продовжує вивчатися. Повідомляється, що 50% втрата гепатоцитів є межею для активації клітинно-опосередкованої регенерації печінки із-за значного зниження проліферативної активності в гепатоцитах, що залишилися [32]. В літературі є певна кількість робіт, які демонструють проліферативні зміни в жовчних протоках, що супроводжують МНП при ГПН у пацієнтів вірусними гепатитами, при цьому зазначені морфологічні зміни спостерігаються навіть у хворих з тривалістю клінічного періоду менше доби [33]. Дуктулярні реакції можуть виникати з різних клітин: проліферації попередників холангіоцитів; печінкових клітин-попередників (локальні та/або циркулюючі клітини, можливо, клітини кісткового мозку); рідко – завдяки біліарній метаплазії гепатоцитів [11]. При дослідженні регенерації печінки у 4-х пацієнтів з HBV-асоційованою ГПН, яким була проведена трансплантація печінки протягом 8-ми діб з моменту початку симптомів (2 пацієнтів з МНП та 2 хворих з субмасивним некрозом печінки) було виявлено високорегульовану експресію генів, пов'язаних з маркерами печінкових клітин-попередників, при цьому найвища їх експресія відмічалась при МНП [5]. Тобто масивний некроз печінки сприяв найвищій експресії генів, асоційованих з клітинами-попередниками. Са-

ме ці клітини здатні диференціюватися у гепатоцити або холангіоцити [34]. У процесі некрозу визначається здатність пошкодженої печінки відновити паренхіму і функцію залежно від швидкості та кількості регенованих клітин [11]. На регенерацію завдяки клітинам-попередникам також впливає запальне оточення ураженої печінки [35]. Загоєння уражень відбувається завдяки активації міофібробластів (включаючи печінкові зірчасті клітини та порталні фібробласти) [36]. У дослідженнях показана позитивна кореляція ступеня некрозу печінки з генами фіброгенезу [5], а також між втратою паренхіми та проліферацією клітин-попередників [37]. Фенотипічна орієнтація клітин-попередників регулюється макрофагами завдяки сигналам, які залежні від втраченої паренхіми [38].

Існує небагато клінічних досліджень у зв'язку з рідкістю цієї патології. Жовтяниця є першим симптомом при ГПН [39]. Рівень білірубину має позитивну кореляцію з тяжкістю ураження печінки при гострому гепатиті [40], зростання рівня білірубину поєднується зі зниженням активності амінотрансферази в сироватці крові. Цей феномен білірубін-ферментної дисоціації є чутливим індикатором пошкодження печінки у пацієнтів з ГПН [41]. При HBV-асоційованій ГПН виявляються більш високі титри анти-HBcor IgM, ніж у пацієнтів з гострим гепатитом В без ГПН, що свідчить про більш виражену імунну відповідь. При ГПН сильна імунна реакція пришвидшує диференціювання В-клітин

в IgM-продукуючі плазматичні клітини з подальшою високою продукцією IgM [42]. Високі титри анти-HBc IgM можуть прогнозувати ускладнений перебіг захворювання [43]. Слід зазначити, що при HBV-асоційованій ГПН спостерігається швидка негативація HBV DNA – у 46,2% пацієнтів та HBeAg – 84,6% хворих, що свідчить на користь ГПН, що розвивається. Крім того, у 53,8% пацієнтів відбувається негативація по HBeAg ще до моменту маніфестації печінкової енцефалопатії. Цей феномен пояснюється вкрай швидкою ліквідацією HBV завдяки гіперімунним реакціям [44]. На думку дослідників [45] поєднання збільшеного рівня білірубіну та негативного HBeAg-статусу показали високу чутливість і специфічність для діагностики ГПН та дозволяють швидко відрізнити HBV-асоційовану ГПН від гострого гепатиту В без ускладнень до початку розвитку енцефалопатії. Значущим діагностичним маркером щодо розвитку ГПН є падіння протромбінового індексу  $\leq 40\%$  з розвитком енцефалопатії. Зниження протромбінового індексу  $< 20\%$ , наявність печінкової енцефалопатії III-IV ступенів є предикторами високої ймовірності летального результату [46]. В японській когорті хворих вивчалась прогностична значущість серологічних маркерів фіброзу печінки щодо прогнозу перебігу ГПН [47]. Так, осадження молодого протеїну виявилось однією з гістологічних ознак ГПН [48]. В сироватці крові пацієнтів з ГПН були підвищені рівні тканинного інгібітору металопротеїнази-1, проколагену III

типу, колагену IV типу, фібринолітичних матриксних металопротеїназ, що може свідчити про дизрегуляцію профібриногенезу та компенсаторний фібриноліз, що призводить до затримки регенерації печінки та негативних клінічних результатів [47, 48].

Не існує повністю доведеної медичної терапії цього руйнівного клінічного синдрому. Завдяки рідкості цього стану, контрольовані випробування провести дуже важко, тому доказова медицина в цій області практично не існує. Описова інформація допомагає спрогнозувати перебіг та зрозуміти, де можливо домогтися успіху в терапії HBV-асоційованої ГПН. Насьогодні тактика лікування спрямована на раннє призначення протівірусного лікування, штучну підтримку печінки, ефективну профілактику та лікування ускладнень [49].

Останніми роками в літературі представлені результати вдалого застосування протівірусних засобів в лікуванні хворих з фульмінантним гепатитом В, а саме, нуклеот(з)идних аналогів [50].

У дослідженні, яке проведено в Китаї, при аналізі результатів лікування 80 хворих на фульмінантний гепатит В було показано, що застосування ламівудину дозволило знизити летальність до 7,5% проти 25% в контрольній групі [51]. Аналогічні результати були отримані індійськими дослідниками при аналізі результатів лікування 71 пацієнта з фульмінантним гепатитом В [52]. В Європейському дослідженні було продемонстровано, що терапія нуклеот(з)идними аналогами

хворих з фульмінантним гепатитом В знижує потреби в ургентній трансплантації печінки [50]. В кінцевому підсумку результати багатьох досліджень щодо застосування нуклеот(з)идних аналогів стали основою для рекомендацій Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки щодо застосування нуклеот(з)идних аналогів (ламівудину, тенофовіру) в лікуванні хворих з фульмінантним гепатитом В, при цьому кінцевою метою лікування є кліренс HBsAg [53]. Показана перевага комбінованої терапії ГКС та нуклеот(з)идними аналогами завдяки зменшенню запалення, що сприяє відновленню функції печінки при застосуванні на досить ранній стадії [54].

В сучасній літературі представлено певна кількість досліджень ефективності так званої штучної печінки. Розроблено мембранні картриджі, які заповнені гепатоцитами з клітинних ліній людини або донорів тварин, що дозволяють фільтрувати плазму, але цей спосіб лікування не продемонстрував переконливих клінічних даних щодо підвищення виживання хворих на фульмінантний гепатит В [55]. Загального визнання не отримали й методи екстракорпорального використання трансгенних або трупних печінок [56]. Представлені також спроби використання стовбурових клітин при терапії ГПН [57]. Важливим є контроль коагулопатії, моніторинг внутрішньочерепного тиску та лікування набряку головного мозку [58].

HBV-асоційована ГПН – вкрай важка патологія, яка завершується ле-

тально у високому відсотку випадків. Тому більшість зусиль повинна бути спрямована на специфічну профілактику гепатиту В, яка здатна суттєво знизити захворюваність на гострий гепатит В.

З урахуванням зазначеного вище наводимо два клінічні спостереження, які мали різний результат.

**Клінічне спостереження 1.** *Хворий К., 1976 р.н. (карта стаціонарного хворого № 7567) надійшов до інфекційної лікарні 25.11.17 р. зі скаргами на нудоту, тяжкість в епігастральній області, слабкість та появу жовтяниці шкіри. Відомо, що захворів 19.11.17 р. з підвищенням температури тіла до 39°C, слабкості, болю в суглобах. Самостійно приймав жарознижувальні препарати у значній кількості, проте ефект після їх застосування був слабкий. В перші дні захворювання хворий вдома займався заготівлею дров (колов дрова, піднімав тяжкості). З 22.11.17 р. температура тіла нормалізувалася, з'явився дискомфорт в епігастрії, підсилюлися артралгії, ввечері хворий помітив жовтяницю. Проте лише 24.11.17 р. він звернувся за медичною допомогою в Обласну клінічну лікарню, де в ургентному порядку були проведені обстеження та виявлено підвищення загального білірубіну до 150,0 мкмоль/л (прямого до 88,8), АлАТ до 6,56 ммоль/год.л (у розведеній сироватці 1:10 активність ферменту 70). Пацієнт був направлений на госпіталізацію в Обласну інфекційну клінічну лікарню з діагнозом «Вірусний гепатит» та 25.11.17 р. в 00<sup>15</sup> був госпіталізований. На момент госпіталізації*

стан хворого було трактовано як середньої тяжкості, об'єктивно нормотермія, пульс 80 хв., клінічні прояви гострої печінкової енцефалопатії та геморагічного синдрому відсутні; склери та шкіра помірно жовтяничні, збільшення розмірів печінки на 1,5 см, ахолія, холурія. Була призначена базисна терапія. Протягом 1-ої доби спостереження об'єктивні клінічні дані залишалися без змін, проте за результатами аналізу крові відзначено лейкоцитоз  $12,0 \times 10^9/\text{л}$ , лімфоцитоз – 45; тромбоцитопенія –  $168 \times 10^9/\text{л}$ , збільшення загального білірубіну до  $196,2 \text{ мкмоль/л}$  (прямий 85), активність АЛАТ залишалася  $6,86 \text{ ммоль/год.л}$  (у розведеній сироватці 1:10 активність ферменту 70).

Різке погіршення стану хворого відбулося вранці 26.11.17 р.: при огляді стан хворого важкий за рахунок розвитку гострої печінкової енцефалопатії: відзначено загальмованість пацієнта, на запитання чітко не відповідає, значне промахування при спробі виконання пальце-носової проби, з'явилися галюцинації (хворий намагався тримати предмети, яких не існувало); пульс 108 хв, артеріальний тиск  $110/70 \text{ мм.рт.ст}$ , печінка збільшена на 1,5 см, пальпація її безболісна. Хворий був переведений у відділення реанімації, збільшено обсяг інфузійної терапії, призначено L-аргініну-L-аспартат 80 мл та глюкокортикостероїди (преднізолон)  $5 \text{ мг/кг}$  маси тіла на добу, цефтріаксон 2 г на добу, контрікал 150 тис на добу. Однак протягом декількох годин стан хворого суттєво погіршився,

свідомість трактували як оглушення (за шкалою Глазго 13-12,5 балів). При огляді консистенція печінки стала м'якою, з'явилися болі при пальпації. Нормотермія, тахікардія 106 хв, артеріальний тиск  $140/90 \text{ мм.рт.ст}$ ,  $\text{SaO}_2$  100%. Лабораторно зафіксовано лімфопенію 8% при збереженій кількості лейкоцитів  $8,0 \times 10^9/\text{л}$  та тромбоцитів  $363 \times 10^9/\text{л}$  в крові, нормальному протромбіновому індексу 96,6%. В печінкових пробах загальний білірубін 181 (прямий 66)  $\text{мкмоль/л}$ , активність АЛАТ в цільній сироватці  $7,18 \text{ ммоль/год.л}$  (в розведеній 1:10 сироватці активність ферменту зменшилася до 60), в протеїнограмі зниження загального білка до  $51 \text{ г/л}$ . В маркерах вірусних гепатитів виявлено HBsAg та anti-HBcorIgM, при відсутності HBeAg та відсутності коінфікування вірусом гепатиту D (HDV-RNA не виявлено). Дослідження крові на ВІЛ-інфекцію дало негативний результат. Діагностовано фульмінантну форму гострого гепатиту В, в лікуванні було призначено тенофовір 300 мг на добу. В епідеміологічному анамнезі були відсутні дані про медичні втручання протягом останнього півріччя, найбільш імовірно інфікування відбулося статевим шляхом, оскільки при обстеженні у жінки хворого в крові було вперше виявлено HBsAg.

Незважаючи на терапію, що проводилася, стан хворого прогресивно погіршувався. Вже вранці 27.11.17 р. стан свідомості сопор, пацієнт був переведений на ШВЛ. Корекції в лікуванні: преднізолон замінено на метіпред 7  $\text{мг/кг}$  на добу, призначено ма-



нітол. В печінкових пробах загальний білірубін 192 (прямий 89) мкмоль/л, активність АлАТ зменшилася до 5,75 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – до 42). Вперше з'явилося різке зниження протромбінового індексу до 28,5%, фібриногену до 0,53 г/л при збереженій кількості тромбоцитів  $373 \times 10^9$ /л; зафіксовано підвищення сечовини до 10,2 ммоль/л та креатиніну до 160 мкмоль/л при швидкості клубочкової фільтрації 45 мл/хв. В лікуванні призначено свіжозаморожену плазму, діуретики.

В подальшому протягом 28.11-30.11.17 р. стан хворого продовжував погіршуватися за рахунок прогресування печінково-ниркової недостатності та ДВЗ-синдрому. З'явилися виражені набряки обличчя, долоней, стоп, поступово зменшувався діурез, з'явилися клінічні прояви тромбоеморагічного синдрому, суттєво зменшилися розміри печінки (перкуторно нижній край на рівні верхнього краю VII ребра, верхній край печінки на рівні V ребра). В печінкових пробах чітка білірубін ферментна дисоціація: збільшення загального білірубину до 269 мкмоль/л при продовженні зниження активності АлАТ до 5,16 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – до 15); в коагулограмі дуже низький протромбінів індекс – 16,8%. Протягом наступної доби 01.12.17 р. приєдналася фебрильна лихоманка в межах 37,9-38,2°C, яка не піддавалася дії жарознижувальних засобів. Показник  $SaO_2$  стабільно був 97%. Рентгенологічно діагностовано лівосторонню нижньодольову пневмонію на тлі двостороннього

інтерстиціального набряку легень. В лабораторних показниках збільшення білірубінемії до 350 мкмоль/л, активність АлАТ – 5,3 ммоль/год.л (в розведеній 1:10 сироватці – 7), протромбіновий індекс 16,8% навіть після введення свіжозамороженої плазми, креатинін 424 мкмоль/л, сечовина 8,3 ммоль/л. В гемограмі зафіксовано анемію зі зниженням еритроцитів до  $3,4 \times 10^{12}$ /л та гемоглобіну до 99 г/л при збереженні вмісту тромбоцитів  $245 \times 10^9$ /л. З 02.12.17 р. відзначено нестабільність гемодинаміки, гіпотонію 85/40 мм.рт.ст, зниження  $SaO_2$  до 94%, до лікування підключено дофамін, проте без ефекту, в  $10^{00}$  було зафіксовано летальний результат. Заключний діагноз: «Гострий гепатит В, фульмінантна форма. Ускладнення: гостра печінкова недостатність, гостра печінкова енцефалопатія III ст., гостра ниркова недостатність, набряк-набухання головного мозку, лівостороння нижньодольова пневмонія, гостра дихальна недостатність II-III ст., набряк легень, гостра серцево-судинна недостатність».

При патологоанатомічному дослідженні відзначено зменшення маси печінки до 537 г; печінка коричневатого кольору; дряблї консистенції, поверхня лівої частки – гладка, на діафрагмальній поверхні правої частки місцями дрібно-зерниста, на розрізі з червоними вкрапленнями. При гістологічному дослідженні великі поля некрозу печінкової паренхіми із крововиливами в стромі, в частині жовчних капілярів є жовчні тромби; в збережених острівках печінкової паренхіми

по периферії часточок в гепатоцитах виражена вакуольна дистрофія; в субкапсулярних відділах відзначено формування дрібних вузлів-регенератів, проліферація несправжніх жовчних ходів (рис. 1).

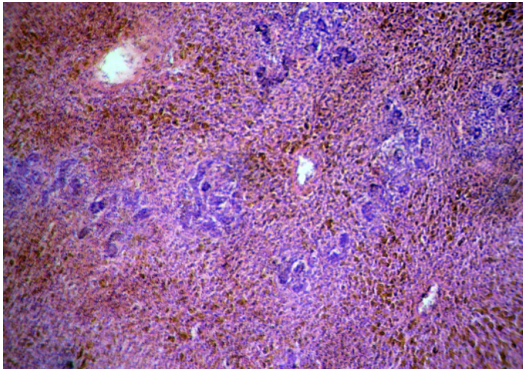


Рисунок 1. Гістологічна картина печінки пацієнта К., 41-річного, з летальним результатом фульмінантної форми гострого гепатиту В (×400).

Як видно з наведеного клінічного спостереження, фульмінантна форма гострого гепатиту В розвинулася у чоловіка молодого віку внаслідок статевого зараження вірусом гепатиту В та характеризувалася вкрай швидкими темпами клінічної маніфестації ознак гострої печінкової енцефалопатії із подальшою появою відповідних змін в лабораторних показниках.

Розвитку фульмінантної форми гострого гепатиту В сприяло неконтрольований прийом жарознижувальних препаратів та фізичне навантаження в продромальному періоді.

**Клінічне спостереження 2.** Хвора У, 1988 р.н., знаходилась на стаціонарному лікуванні у відділенні № 2 Обласної інфекційної клінічної лікарні з 03.09.2013 по 22.10.13р. з діагнозом: го-

стрий гепатит В (HBsAg+, anti-HBcor IgM+, DNA HBV+), фульмінантна форма, тяжкий перебіг, який ускладнився гострою печінковою енцефалопатією, комою I, ДВС-синдромом.

Із анамнезу відомо, що захворювання почалося гостро з 30.08.2013 р., мав місце продромальний період тривалістю 3 доби за змішаним варіантом (диспепсичний, астеновегетативний, грипopodobний). Переважали болі в епігастрії, підвищення температури тіла до 37,5°C. 01.09.13 р. хвора була госпіталізована у хірургічне відділення 5-ї міської лікарні з діагнозом хронічний гастродуоденіт. При обстеженні 02.09.13.р. за даними ФГДС – ерозивний гастродуоденіт; УЗД – хронічний холецистит; лабораторно загальний білірубін – 132 мкмоль/л, АЛТ – 4,85 ммоль/л, протромбіновий індекс– 73%, лейкоцити  $5,2 \times 10^9$ /л. За даними епідеміологічного анамнезу за останні 6 місяців мала незахищений статевий контакт, гінекологічне втручання, манікюр у салоні краси. При виключенні хірургічної патології хвора була спрямована до інфекційного стаціонару з підозрою на гострий вірусний гепатит.

На 5-й день захворювання 03.09.13 р. пацієнтка була госпіталізована до інфекційного стаціонару зі скаргами на виражену загальну слабкість, зниження апетиту, нудоту, дворазове блювання, підвищення температури до 37,6°C, жовтяницю. Об'єктивно о 12<sup>30</sup> – стан середнього ступеня тяжкості, нормометрія, установчий горизонтальний ністагм. При пальпації печінка +1,5 см, селезінка +1,0 см. Хо-

лурія, ахолія. Призначена базисна терапія. О 21<sup>00</sup> черговий лікар зареєстрував тяжкий загальний стан хворої за рахунок значно виражених симптомів інтоксикації. При огляді: температура тіла – 38,3°C, пульс – 94 за хв., печінка – +1,0 см, чутлива при пальпації, установчий горизонтальний ністагм, проте чіткі ознаки гострої печінкової енцефалопатії відсутні. В динаміці підвищився загальний білірубін до 215 мкмоль/л, знизився протромбіновий індекс до 51%, лейкопенія до  $3,3 \times 10^9$ /л, тромбоцити –  $200 \times 10^9$ /л. При рентгенографії органів грудної клітини – (ОГК) без патології. В терапії додатково призначено вікасол.

При динамічному спостереженні 04.09-05.09.13 р. стан хворої тяжкий, різко виражена слабкість, швидка втомлюваність, з'явилося зниження пам'яті на поточні події, помірний головний біль, головокружіння. Об'єктивно артеріальна гіпотензія до 90/55 мм.рт.ст., тахікардія – 85 за хв., зберігався установчий горизонтальний ністагм, печінка – +1,5 см м'якоеластична, чутлива при пальпації. У зв'язку з ризиком розвитку гострої печінкової енцефалопатії хвора переведена до реанімаційного відділення. Лабораторно рівень загального білірубіну підвищився з 221 до 234 мкмоль/л, АлАТ знизилась з 4,5 (1:10 – 40) до 3,3 (1:10 – 32) ммоль/л, протромбіновий індекс – 49%. Додатково призначено преднізолон 3 мг/кг на добу, інгібітори протеолізу 50 тис. ОД, збільшено об'єм інфузійної терапії до 4000 мл з діуретиками, ампіцилін.

06.09.13 р. на 8-й день захворюван-

ня (5-й день жовтяничного періоду) стан хворої вкрай тяжкий за рахунок розвитку гострої печінкової енцефалопатії: різко виражена слабкість, швидко виснажується при огляді, загальмована, плутається в подіях, повільно виконує вказівки, печінка перкуторно під реберною дугою. О 20<sup>00</sup> зареєстровано сонор. Загальний білірубін 218 мкмоль/л, АлАТ 3,45 (1:10 – 26) ммоль/л, протромбіновий індекс – кров не згортається. У крові позитивні HBsAg, anti-HBcor IgM; негативні: HBeAg, маркери гепатиту С (anti-HCV IgG, anti-HCVcore IgM), гепатиту А (anti-HAV IgM), антитіла до вірусу імунodefіциту людини у сироватці крові – від'ємні. Методом полімеразної ланцюгової реакції виявлено HBV-DNA, HDV-RNA – негативний результат. В лікуванні: переведена на штучну вентиляцію легень, доза преднізолону збільшена до 10 мг/кг на добу, призначено ламівудин 150 мг/добу, свіжозаморожена плазма (500 мл), біовен (250 мл), L-орнітину – L-аспартат.

При спостереженні за хворою 07.09.-09.09.13 р. продовжується штучна вентиляція легень, кома I (6-7 балів за шкалою Глазго: на больові подразники відкриває очі, згинає кінцівки), зареєстровано появу ДВЗ-синдрому (кровотеча з гемороїдальних вузлів, по зонду – прожилки крові) та набряково-асцитичного синдрому (асцит, набряки обличчя, кінцівок, баланс + 300 мл). Розмір печінки у попереку 5 см. Гемодинаміку утримує самостійно. Загальний білірубін 210 → 231 мкмоль/л, АлАТ 5,5 (1:10 – 32) → 5,3 (1:10 – 21) ммоль/л, протромбі-

нів індекс 62% → 83%, загальний білок 60,7 г/л. У лікуванні додатково призначені: амінокапронова кислота, етамзилат, збільшена доза ранітидину.

Тенденція до покращення стану зареєстрована з 10.09-11.09.13 р. Було зафіксовано від'ємний гемогідробаланс, зменшення вираженості набряків кінцівок та обличчя, однак зберігався асцит. Гемодинаміку утримувала самостійно. Загальний білірубін 165 → 147 мкмоль/л, АлАТ 4,58 (10) → 2,92 (8) ммоль/л, протромбіновий індекс 86% → 100%. Продовжувався режим штучної вентиляції легень, кома I, по зонду зберігалися прожилки крові. Печінка перкуторно у нижньому краю реберної дуги, верхня межа – V міжребер'я.

12.09.13 р. на 14-й день хвороби зареєстрована певна позитивна динаміка. Рівень свідомості – сопор-оглушення. Хвора екстубована, доступна продуктивному контакту, проте швидко виснажується. Клінічно зменшилась вираженість набряково-асцитичного синдрому. Печінка перкуторно +1см від краю реберної дуги, пальпаторно край м'який. Геморагічні прояви відсутні. З'явилися ознаки кандидозного стоматиту. Лабораторно: заг. білірубін 226 мкмоль/л, АлАТ 4,1 (8), ПТТ 83%. Глюкоза крові – 14,6 ммоль/л. В лікуванні доза преднізолону зменшена до 7 мг/кг на добу, корекція гіперглікемії інсуліном короткої дії, додатково призначено альбумін.

З 12.09 по 24.09.13. р. протягом 2-х тижнів спостереження у реанімаційному відділенні: стан хворої тяжкий, при свідомості, виражений церебро-астенічний синдром, печінка при ребрі, посту-

пово зменшилась вираженість набряків. При проведенні УЗД (18.09) зареєстровано підвищення ехогенності та зернистість паренхіми печінки, збільшення площі селезінки, селезінкова вена – 10 мм, невелика кількість рідини у черевній порожнині. Зберігається кандидозний стоматит й ангулярний хейліт. Динаміка лабораторних показників за період спостереження: заг. білірубін 142 → 289 → 379 → 315 мкмоль/л, АлАТ 4,1 → 3,1 → 2,7 → 2,1 ммоль/л. Дозу преднізолону поступово зменшено до 3,5 мг/кг на добу, продовжено призначення: ламівудин, альбумін, антибактеріальна терапія (тієнам), протигрибкові засоби для місцевого застосування.

З 24.09.13 р. для подальшого лікування пацієнтка переведена до відділення №2. Зберігався тяжкий стан за рахунок гіпербілірубінемії, свідомість збережена, хвора адекватна, значно астенозована. Печінка +1,0 см. Набряки відсутні. При повторному УЗД (27.09) значно підвищена ехогенність та виражена зернистість паренхіми печінки; селезінкова вена зменшилась до 8 мм, асцит відсутній. Зберігалися виражені болі у ротовій порожнині та біль при відкриванні рота, за рахунок кандидозного стоматиту й ангулярного хейліту. В лікуванні, після поступового зменшення дози, преднізолон відмінено з 07.10.13 р., однак продовжено ламівудин, протигрибкові засоби, додатково призначено адеметіонін. Рівень заг. білірубину становив 163 мкмоль/л, АлАТ 2,7 ммоль/л, знизилась вміст тромбоцитів до  $103 \rightarrow 136 \times 10^9/\text{л}$  і гемоглобін до 107 г/л.

Однак з 08.10.13 р. відмічено погір-

шення стану за рахунок підвищення температури тіла до 38°C, посилення слабкості, ломота у м'язах та суглобах. Кашель відсутній. Зберігалися прояви вираженого кандидозного стоматиту. При проведенні аускультативної над легень жорстке дихання, SaO<sub>2</sub> – 100%. У крові лейкоцити – 4,2×10<sup>9</sup>/л, паличкоядерні нейтрофіли – 4%, ШОЕ – 37 мм/год, заг. білірубін – 57 мкмоль/л, АлАТ 2,8 ммоль/год.л. При проведенні рентгенографії ОГК зліва у II сегменті верхньої долі посилення та деформація легеневого малюнка, помірне зниження пневматизації. **Заключення:** лівобічна верхньодольова сегментарна пневмонія. Хворій додатково до лікування призначено цефтазидим 1,0×2 рази в/м, флуконазол 100 мг на добу.

На тлі проведеного 10-денного курсу антибактеріальної терапії (07.10 – 17.10.2013 р.) реєструвався сухий кашель, епізоди підвищення температури тіла до 39°C. В крові підвищилась ШОЕ до 77 мм/год, лейкоцити – 3,6×10<sup>9</sup>/л, знизилась показники заг. білірубину до 22 мкмоль/л та АлАТ до 1,7 ммоль/год.л. При повторному рентген дослідженні (17.10.13 р.) зліва у II сегменті верхньої долі виявлено округле тонкостінне утворення з чіткими контурами, розміром 3х3,5 см в діаметрі, з посиленням і деформацією малюнка всередині утворення. **Заключення:** кіста II сегмента? Рекомендовано проведена комп'ютерна томографія: зліва у передньому сегменті С3 верхньої долі визначається тонкостінне порожнисте утворення з нечіткими зовнішніми та бухтоподібними внутрішніми контурами з казе-

озними масами, з ознаками деструкції, діаметром 3 см. Утворення розташоване субплеврально з ознаками поєднання із субсегментарним бронхом. У середостінні – гіперплазовані лімфатичні вузли біфуркаційної та параартеріальної груп до 9 мм (рис. 2).

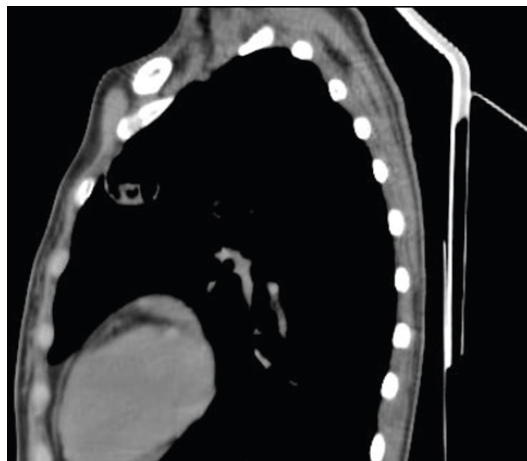


Рисунок 2. Комп'ютерна томографія легень хворої У., 1988 р.н.

Хвора консультована фтизіатром, діагностовано аспергильоз легені. Для подальшого лікування пацієнтка була переведена у пульмонологічне відділення 6-ї міської лікарні, де знаходилась з 22.10. по 18.11.13 р. з діагнозом: аспергильоз легень, аспергильоза верхньої долі лівої легені. Стан – середнього ступеня тяжкості, хвора астенозована, зберігався субфебрилітет, рідкий сухий кашель, на шкірі з'явилися ділянки вітіліго, герпетичні висипки назолабіальної локалізації. Над легеньми – дихання везикулярне 18 на хв, задихка при фізичному навантаженні. Лабораторно вміст лейкоцитів коливався від 10,3 до 7,6×10<sup>9</sup>/л, ШОЕ до 70 мм/год, білірубін в нормі,

АлАТ знизилась до 1,4 ммоль/год.л. При дослідженні мокротиння виявлено елементи дріжджоподібних грибів у вигляді міцелію та спор. При проведенні КТ в динаміці захворювання виявлено деяке зменшення розмірів вогнища. Діагноз туберкульозу виключено (з урахуванням негативного діаскін тесту та проби Манту, позитивної динаміки на КТ, аналізу мокротиння). Хвора продовжила прийом ламівудину та адеметіоніну.

Для подальшого лікування пацієнтка була переведена у торакальне відділення 5-ї міської лікарні (з 26.11. по 12.12.13 р.). 27.11.13 р. проведено оперативне лікування: торакотомія зліва, атипова резекція верхньої та нижньої долі лівої легені. При рентгеноскопії 06.12.2013 р.: справа без вогнищевих змін. Зліва у верхніх відділах – щільна тканина, однорідна, з чіткими краями – гематома на місці видалення аспергільоми. Корні малоструктурні. Плеврокостальні, плевродіафрагмальні спайки по задньо-боковій поверхні. Стан при виписці з позитивною динамікою.

Під час амбулаторного огляду у березні 2014 р. (через 6 місяців після лікування в інфекційному стаціонарі) скарги відсутні, печінка при ребрі. Хвора приймала ламівудин 100 мг/добу після виписки із інфекційного стаціонару, останні 2 місяці гепатопротектори не приймала. За даними УЗД – дифузні зміни паренхіми печінки. При лабораторному обстеженні: заг. білірубін в нормі, вміст АлАТ коливався від 0,3 до 1,3 ммоль/год.л., HBsAg – не виявлено, HBV-DNA – не виявлено, ап-

ти-HBsAg – 446,6 МО/мл. Відмінено призначену терапію з наступним оглядом та обстеженням через 6 місяців.

В листопаді 2014 р. (через 12 місяців після лікування в інфекційному стаціонарі) скарги відсутні, печінка при ребрі. Медикаментозне лікування не отримувала. Лабораторно: заг. білірубін в нормі, вміст АлАТ 0,59 ммоль/год.л., HBsAg – не виявлено, HBV-DNA – не виявлено, anti-HBsAg – 583,2 МО/мл. Пацієнтка знята з диспансерного нагляду.

Дані сучасної літератури, в яких аналізуються випадки успішного лікування хворих з фульмінантним гепатитом В, свідчать про відсутність хронізації HBV-інфекції у пацієнтів. Це пояснюється особливістю імунопатогенезу цього стану, а саме сильною імунною відповіддю, включаючи вроджений імунітет і антиген специфічну імунну відповідь, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу [7]. Однак запалення та некроз при ГПН сприяють розвитку інфекцій, що відбувається завдяки дефіциту комплексу та порушенню функцій поліморфноядерних та купферовських клітин. За даними різних авторів частота розвитку бактеріємії коливається від 22-80%, а фунгімія розвивається у кожного третього хворого (у 32%), що може суттєво вплинути на перебіг захворювання і на прогноз у хворих з ГПН [59].

Таким чином, наведено власне клінічне спостереження успішного лікування фульмінантної форми гострого гепатиту В із застосуванням

глюкокортикостероїдів та аналогів нуклеозидів. Особливістю цього випадку виявився розвиток аспергільозу легень, що потребувало хірургічного лікування. З урахуванням зникнення антигенних маркерів гепатиту В, появи сероконверсії anti-HBs у високому титрі (через 6 та 12 місяців), нормалізації функціональних печінкових проб пацієнтка як реконвалесцент гострого гепатиту В була знята з диспансерного обліку.

#### **Висновок.**

Гостра печінкова недостатність при фульмінантному гепатиті В є рідким, але вкрай загрозливим для жит-

тя, синдром. Морфологічною основою цього стану є масивний некроз печінки, який має унікальні патофізіологічні особливості, що обумовлюють надзвичайно швидку загибель паренхіматозних клітин печінки внаслідок сильної імунної відповіді, що викликає серйозніші пошкодження печінки на тлі більш швидкої елімінації вірусу. Наведені два власні клінічні спостереження фульмінантного гепатиту В у осіб молодого віку дозволили продемонструвати різні наслідки цього вкрай тяжкого стану.

### **Література**

1. Huapeng Lin, MDa, Qian Zhang, MDb, Xiaocheng Li et al. Identification of key candidate genes and pathways in hepatitis B virus-associated acute liver failure by bioinformatical analysis *Medicine // Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (5). - doi: 10.1097/MD.00000000000009687.
2. Mina T., Amini Bavil Olyae S., Tacke F. et al. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated With Fulminant Hepatitis B Development // *Hepat Mon.* – 2015. – Vol. 15. doi: 10.5812/hepatmon.29477v2.
3. Lee W.M. Etiologies of acute liver failure // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 142–52.
4. Nissim O., Melis M., Diaz G. et al. Liver regeneration signature in hepatitis B virus (HBV)-associated acute liver failure identified by gene expression profiling // *PLoS ONE.* – 2012. -Vol. 7. - doi: 10.1371/journal.pone.0049611.
5. William M. Lee Recent developments in acute liver failure // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2012. - Vol. 26(1). – P. 3–16. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.014.
6. Sugawara K., Nakayama N., Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. - P. 849–861. doi: 10.1007/s00535-012-0624-x
7. Tseng T.C., Huang L.R. Immunopathogenesis of Hepatitis B Virus // *J Infect Dis.* – 2017. – Vol. 216(suppl.8). – P. 765–770.
8. Hong-Lei Weng, Xiaobo Cai, Xiaodong Yuan et al. Two sides of one coin: massive hepatic necrosis and progenitor cell-mediated regeneration in acute liver failure // *Frontiers in Physiology* published. – 2015. – Vol. 6 (178). doi: 10.3389/fphys.2015.00178
9. Hanau C., Munoz S.J., Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 345–351.
10. Li H., Xia Q., Zeng B. et al. Submassive hepatic necrosis distinguishes HBV-associated acute-on chronic liver failure from cirrhotic patients with acute decompensation // *J. Hepatol.* – 2015. - doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.029.
11. Desmet V.J. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. III. Implications for liver pathology // *Virchows Archiv.* - 2011b. – Vol. – 458. – P. 271–279.

12. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Hepatic progenitor cell-mediated regeneration and fibrosis: chicken or egg? // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 49. - P. 1424–1426.
13. Bantel H., Schulze-Osthoff K. Mechanisms of cell death in acute liver failure // *Front. Physiol.* - 2012. - Vol. 3(79). - doi: 10.3389/fphys.2012.00079.
14. Volkmann X., Anstaett M., Hadem J. et al. Caspase activation is associated with spontaneous recovery from acute liver failure // *Hepatology*. - 2008. - Vol. 47. - P. 1624–1633.
15. Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R. F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 147. P. 765–783.
16. Farci P., Diaz G., Chen Z. et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2010. - Vol. - 107. - P. 8766–8771.
17. Juliana Gil Melgaço, Carlos Eduardo Veloso, Lúcio Filgueiras Pacheco-Moreira et al. Complement system as a target for therapies to control liver regeneration damage in acute liver failure induced by viral hepatitis // *Journal of Immunology Research*. - 2018. - doi.org/10.1155/2018/3917032.
18. El-Shamy A., Branch A. D., Schiano T. D., Gorevic P. D. The complement system and C1q in chronic hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia // *Frontiers in Immunology*. - 2018. - Vol. 9. - P. 1001.
19. Min J.S., DeAngelis R. A., Reis E. S. et al. Systems analysis of the complement-induced priming phase of liver regeneration // *The Journal of Immunology*. - 2016. - Vol. 197. - P. 2500–2508.
20. Farci P., Diaz G., Chen Z. et al. B cell gene signature with massive intrahepatic production of antibodies to hepatitis B core antigen in hepatitis B virus-associated acute liver failure // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2010. - Vol. 107. - P. 8766–8771.
21. Matthews V.B., Klinken E., Yeoh G.C. Direct effects of interleukin-6 on liver progenitor oval cells in culture // *Wound Repair Regen.* - 2004. - Vol. 12. - P. 650–656.
22. Jakubowski A., Ambrose C., Parr M. et al. TWEAK induces liver progenitor cell proliferation // *J. Clin. Invest.* - 2005. - Vol. 115. - P. 2330–2340.
23. Nguyen L.N., Furuya M.H., Wolfrain L.A. et al. Transforming growth factor-beta differentially regulates oval cell and hepatocyte proliferation // *Hepatology*. - 2007. - Vol. 45. - P. 31–41.
24. Wang H., Sun L., Su L. et al. Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3 // *Mol. Cell*. - 2014. - Vol. 54. - P. 133–146.
25. Jung Y., Oh S. H., Witek R. P., Petersen B. E. Somatostatin stimulates the migration of hepatic oval cells in the injured rat liver // *Liver Int.* - 2012. - Vol. 32. P. 312–320.
26. Cassiman D., Libbrecht L., Sinelli N. et al. The vagal nerve stimulates activation of the hepatic progenitor cell compartment via muscarinic acetylcholine receptor type 3 // *Am. J. Pathol.* - 2002. - Vol. 161. - P. 521–530. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64208-3.
27. Tirnitz-Parker J. E., Viebahn C. S., Jakubowski A. et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a mitogen for liver progenitor cells // *Hepatology*. - 2010. - Vol. 52. - P. 291–302. doi: 10.1002/hep.23663.
28. Williams M.J., Clouston A.D., Forbes S.J. Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion // *Gastroenterology*. - 2014. - Vol. 146. - P. 349–356.
29. Harrington L.E., Mangan P.R., Weaver C.T. Expanding the effector CD4 T cell repertoire: the Th17 lineage // *Curr Opin Immunol.* - 2006. - Vol. 18. - P. 349–56.
30. Huapeng Lin, Qian Zhang, Xiaocheng Li et al. Identification of key candidate genes and pathways in hepatitis B virus-associated acute liver failure by bioinformatical analysis // *Medicine*. - 2018. - doi: 10.1097/MD.0000000000009687.
31. Itoh T., Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells // *Hepatology*. - 2014. - Vol. 59. - P. 1617–1626. doi: 10.1002/hep.26753.
32. Katoonizadeh A., Nevens F., Verslype C. Et al. Liver regeneration in acute severe liver impairment: a clinicopathological correlation study // *Liver Int.* - 2006. - Vol. 26. - P. 1225–1233.



33. Roskams T. A., Theise N. D., Balabaud C. et al. Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules, and ductular reactions in human livers // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 1739–1745. doi: 10.1002/hep.20130.
34. Roskams T. Relationships among stellate cell activation, progenitor cells, and hepatic regeneration // *Clin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 12. – P. 853–860.
35. Kordes C., Sawitzka I., Gotze S. et al. Hepatic stellate cells contribute to progenitor cells and liver regeneration // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124. – P. 5503–5515.
36. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210. doi: 10.1002/path.2277ю
37. Dechêne A., Sowa J. P., Gieseler R. K. et al. Acute liver failure is associated with elevated liver stiffness and hepatic stellate cell activation // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52. – P. 1008–1016. doi: 10.1002/hep.23754.
38. Van Hul N., Lanthier N., Español Suñer R. et al. Kupffer cells influence parenchymal invasion and phenotypic orientation, but not the proliferation, of liver progenitor cells in a murine model of liver injury // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 179. – P. 1839–1850.
39. Cordoba J, Dhawan A, Larsen F.S et al. EASL Clinical Practica Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66(5). – P.1047–1081.
40. Agrawal S, Dhiman R.K., Limdi J.K. Evaluation of abnormal liver function tests // *Postgrad Med J.* – 2016. – Vol. 92 (1086). – P. 223–34.
41. Kew M.C. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9204). – P.591–592.
42. Fink K., Manjarrez-Orduño N., Schildknecht A. et al. B cell activation state-governed formation of germinal centers following viral infection // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 179(9). P. 5877–5885.
43. Dao D.Y., Hynan L.S., Yuan H.J. et al. Two distinct subtypes of hepatitis B virus-related acute liver failure are separable by quantitative serum immunoglobulin M anti-hepatitis B core antibody and hepatitis B virus DNA levels // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55(3). – P. 676–684.
44. Kew M.C. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355(9204). – P.591–592.
45. Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure // *J Hepatol.* – 2017. – Vol. 66(5). – P.1047–1081.
46. Wang C.Y., Zhao P., Liu W.W. Acute Liver Failure Study Team. Acute liver failure caused by severe acute hepatitis B: a case series from a multi-center investigation // *Ann Clin Microbiol Antimicrob* – 2014. – Vol. 13(23). - doi.org/10.1186/1476-0711-13-23 PMID: 24958233.
47. Aya Ugamura, Po-sung Chu, Nobuhiro Nakamoto et al. Liver fibrosis markers improve prediction of outcome in Non-acetaminophen associated acute liver failure // *Hepatology CommuniCations*. -2018. - Vol. 2 (11). - P.1331-1343.
48. Lefkowitz J.H. The pathology of acute liver failure // *Adv Anat Pathol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 144-158.
49. He Y., Jin L., Wang J. et al. Mechanisms of fibrosis in acute liver failure // *Liver Int.* – 2015. – Vol. – 35. – P. 1877-1885.
50. Tillmann H. L., Hadem J., Leifeld L. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience // *J. Viral Hepat.* – 2006. – Vol. 13. – P. 256-263.
51. Yu J. W., Sun L. J., Zhao Y. H. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 775-783.
52. Kumar M. A., Satapathy S., Monga R. Randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 97-101.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 167-185.
54. Keiichi Fujiwara, Shin Yasui, Yuuki Haga et al. Early Combination Therapy with Corticosteroid

and Nucleoside Analogue Induces Rapid Resolution of Inflammation in Acute Liver Failure due to Transient Hepatitis B Virus Infection // *Intern Med.* – 2018. – Vol. 57. – P. 1543-1552. doi: 10.2169/internalmedicine.9670-17.

55. Jalan R., Sen S., Williams R. Prospects for extracorporeal liver support // *Gut.* – 2004. – Vol. 53. – P.890-898.

56. Horslen S.P., Hammel J.M., Fristoe L.W. et al. Extracorporeal liver perfusion using human and pig livers for acute liver failure // *Transplantation.* – 2000. – Vol. 70. – P.1472-1478.

57. Fukumitsu K., Yagi H., Soto-Gutierrez A. Bioengineering in organ transplantation: targeting the liver // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43. – P. 2137-2138.

58. Stravitz R.T., Lisman T., Luketic V.A. et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography // *J Hepatol.* – 2011. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.020.

59. Vaquero J., Polson J., Chung C. et al. The acute liver failure study group. Infection and the progression to deep hepatic encephalopathy in early fulminant hepatic failure // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P.755-764.