

2/2010

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

На допомогу
практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



УДК: 616.36-008.64-036.111-085-02:616.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-ОРНИТИНА- L-АСПАРТАТА (ОРНИТОКСА) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ФУЛЬМИНАНТНОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ГОЛУБОВСКАЯ О.А., ШКУРБА А.В.

*Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца**ключевые слова:*

фульминантная печеночная недостаточность, вирусные гепатиты, фульминантное течение вирусных гепатитов, острая печеночная энцефалопатия, лечение, l-орнитин- l-аспартат.

В настоящее время полиэтиологический клинический синдром, характеризующийся острым началом, прогрессирующей желтухой, уменьшением размеров печени, появлением "печеночного" запаха, энцефалопатией с возможным развитием комы трактуют как фульминантную печеночную недостаточность (ФПН) [2, 7]. Среди причин, приводящих к развитию ее, одно из первых мест принадлежит острым вирусным гепатитам (ОВГ) [23].

В мире непрерывно растет заболеваемость, вызванная гепатотропными вирусами. По некоторым оценкам, на земном шаре около 2 миллиардов людей поражено этими вирусами [5, 16]. Смерть из-за развития ФПН является наиболее трагичным следствием ОВГ [21]. В международной практике данную форму течения ОВГ общепринято определять как фульминантную. В соответствии с критериями она устанавливается "при угрожающих жизни состояниях с прогрессирующей энцефало-

патией, связанной с массивным некрозом печени, развившимся в пределах 8 недель после появления первых признаков ОВГ у больных с ранее интактной печенью" [4, 17]. Мы выделяем истинное фульминантное (сверхострое, молниеносное) течение ОВГ, когда от начала первичных проявлений такой формы до ее полного развития в виде печеночной комы проходят иногда часы, чаще 1-2 суток и субфульминантное течение, когда подобный процесс более растянут во времени. Мы считаем, что даже в том случае, когда "печень не была интактна", то есть тогда, когда поражение вирусами во времени совпало с другими поражениями (токсическими, другими инфекционными факторами, метаболическими и др.), все равно такую форму поражения в случаях ОВГ следует также трактовать как фульминантную, потому что тактика ведения больных при этом практически не отличается от "чистых" фульминантных гепатитов.

Летальность при фульминантной форме ОВГ очень высокая, достигает 80%. Выздоровление при этом — явление достаточно редкое [13]. В основе патогенеза фульминантной формы при ОВГ значительная роль принадлежит как гипериммунному ответу (при гепатите В), так и массивному цитолизу, обусловленному действием вируса (гепатиты А и Е). Это приводит к суб-, а чаще, тотальному некрозу печени и сопровождается обширным комплексом патологических нарушений в организме: развитием геморрагического синдрома, острой печеночной энцефалопатией (ОПЭ), нарушениями электролитного баланса и кислотно-основного состояния (КОС) крови, появлением белкового дефицита и др. [18]. Именно при субтотальном некрозе чаще наблюдается относительно более постепенное развитие фульминантной печеночной недостаточности — субфульминантное течение ОВГ. При тотальном же некрозе встречается истинно фульминантное (молниеносное) течение ОВГ. Однако довольно часто проявления фульминантного гепатита напоминают таковые при ФПН другого происхождения, в связи с чем такие больные оказываются в отделении вирусных гепатитов или инфекционной реанимации [5].

Механизм развития патологических симптомов при ОПЭ наиболее полно отражает гипотеза, согласно которой эндогенные нейротоксины, аминокислотный дисбаланс, усиление передачи гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), возникающие в результате недостаточности клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии [3, 11]. Вследствие этого изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активность ионных каналов, нарушаются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Среди нейротоксинов основная роль принадлежит аммиаку. В последнее время все больше отмечают важную роль в развитии ОПЭ также других веществ: меркаптанов, коротко- и среднецепочечных жирных кислот, фенолов [12]. Участие тормозного медиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в патогенезе ОПЭ объясняется снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени — основного фермента реакции обезвреживания ГАМК [8].

Гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением синтеза в ней мочевины и глутамина, а также с портосистемным шунтированием крови. Аммиак в неионизированной форме (1-3% от общего количества аммиака крови) легко проникает через ГЭБ, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина. Соответственно, при данном типе ОПЭ эффективны препараты, направленные на купирование гипераммониемии, например L-орнитин-L-аспартат [15].

В настоящее время накопились данные, свидетельствующие о том, что уровень общего иммунного ответа на различные инфекционные агенты зависит во многом от индивидуальных особенностей человека. Доказана связь многих заболеваний с определенными наборами антигенов по системе HLA — гистосовместимости. Поэтому в развитых странах в комплексе медицинского обследования человека предусмотрено определение у него последовательности этих антигенов, что дает возможность прогнозировать многие болезни и осложнения. К сожалению, подобное исследование пока недоступно в Украине. Вместе с тем, известно, что фульминантная форма ОВГ чаще развивается у европейцев, а среди них у женщин и лиц, имеющих II(A) группу крови. Определенную усугубляющую роль играет преморбидный фон (наличие тяжелой соматической патологии, авитаминозы, гельминтозы) [20]. Все это позволяет выделить угрожаемый по возможности развития фульминантной формы контингент больных ОВГ. Тщательное динамическое наблюдение за их состоянием и изменением лабораторных показателей позволяет достаточно эффективно выявлять ранние признаки фульминантной формы ОВГ [14].

Лечение фульминантной формы должно начинаться максимально рано, когда еще не полностью потеряны возможности компенсации организмом наступивших повреждений. Поэтому основная задача врача — своевременное прогнозирование течения заболевания и распознавание ранних проявлений этой грозной формы течения ОВГ.

Одним из основных проявлений фульминантной формы является ОПЭ, поэтому именно ее стадиями традиционно оценивают глубину самой фульминантной формы [10]:

0 стадия — выявляются только психосоматические изменения при активном проведении теста Рейтана, арифметического счета и др.

I стадия (прекома I, начальный период) характеризуется изменением поведения больного, быстрой психической истощаемостью, неспособностью долго выполнять работу, связанную с умственными навыками, эмоциональными нарушениями, изменением ритма сна, появлением легкого тремора кончиков пальцев;

II стадия (прекома II, заключительный период): у больного проявляется спутанностью сознания, нарушением ориентации в окружающем, психомоторным возбуждением, "хлопающим" тремором;

III стадия (начальная кома): утрачивается контакт с больным, хотя его реакция на боль еще сохранена;

IV стадия (глубокая кома): реакция на окружающее, в том числе и на болевые раздражители утрачивается;

Необходимо сразу же заметить, что полный набор симптомов, характеризующих "книжное" течение фульминантной формы ОВГ, встречается редко, поэтому даже появление отдельных признаков должно заставить врача забить тревогу. Особенно это важно сейчас, когда мы сталкиваемся с ситуациями, в которых отдельные стадии печеночной энцефалопатии недостаточно выражены, протекают атипично [22]. Кроме того, необходимо отметить, что появление эйфории или мнестических расстройств могут быть и более поздними проявлениями фульминантной формы, когда интенсивное лечение может уже не привести к успеху.

Кроме того, как особый вариант фульминантной формы следует рассматривать ее возникновение у наркоманов, так как нередко в качестве дополнительного повреждающего печенки токсического фактора выступают различные наркотические вещества, особенно, если они плохо очищены от примеси кустарных химических экстрактов наркотиков из сырья (перманганат калия, нашатырный спирт, ацетон и т.д.). Последние способны усилить эн-

цефалопатию и отек-набухание головного мозга. У наркоманов в момент поступления в стационар нередко уже обнаруживаются признаки ранее существовавшего хронического повреждения печени (токсического, вирусного). Все это позволяет нам сказать, что фульминантная форма ВГ у таких лиц вызывается сочетанным повреждением печени и других органов разными факторами, что накладывает свой отпечаток на клиническое течение и должно учитываться в проведении терапии [6, 8].

Таким образом, именно нарушения в психоэмоциональной сфере является важным моментом выявления ОПЭ на ранних стадиях (0-2), так как именно в этот период можно оказать больному эффективную помощь. Несмотря на кажущуюся простоту, выявить ранние симптомы ОПЭ не так-то просто и под силу лишь персоналу, имеющему достаточный опыт работы с подобными больными. Именно персоналу, т.к. контактируют с больными в течение суток опытные медицинские сестры, а развиться подобные симптомы могут в любое время дня и ночи. При раннем выявлении процент выживаемости больных составляет около 60%.

Поскольку ОПЭ представляет собой результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функции нейротрансмиттеров и их рецепторов. Следовательно, ведущим принципом лечения ОПЭ является снижение концентрации аммиака в организме на всех уровнях: в кишечнике, печени, в крови. Важным направлением является и коррекция аминокислотного дисбаланса. В последние годы для утилизации аммиака наиболее перспективным является назначение препаратов на основе L-орнитина-L-аспартата [9, 19]. L-орнитин активирует в перипортальных гепатоцитах орнитинкарбамоилтрансферазу и карбамоилфосфатсинтетазу I — первый фермент цикла синтеза мочевины. L-орнитин и L-аспартат являются субстратами цикла синтеза и мочевины, и глутамина. Глутаминсинтетазная реакция активируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но также и в мышцах [1, 2]. Это наиболее важно для больных с фульми-



Рис. 1 Динамика стабилизации неврологического статуса и коррекции геморагического синдрома у больных с ФПН в клинике инфекционных болезней

нантним ВГ при массивном некрозе гепатоцитов, когда активность ферментов орнитинового цикла снижена, и синтез глутамина в мышцах является основной реакцией обезвреживания аммиака. Кроме того, аспаратат включается в цикл Кребса, увеличивает продукцию макроэргических молекул, снижает образование молочной кислоты и оказывает мембраностабилизирующее действие, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера для токсических веществ.

Цель исследования: определение эффективности использования Орнитокса (L-орнитина-L-аспартата) в комплексном лечении больных с ФПН в клинике инфекционных болезней.

Материалы и методы.

В нашем исследовании было задействовано 28 больных с ФПН и, соответственно, ОПЭ, развившейся вследствие острых вирусных гепатитов и токсического гепатита, либо сочетание этих факторов (рис. 1). Наибольшее количество больных было с ОВГВ — 15 (53,5%), 3 (10,7%) больных было с токсическим гепатитом и 10 (35,7%) больных были с сочетанием ОВГВ на фоне токсического гепатита, обусловленного злоупотреблением алкоголя или приемом гепатотоксичных препаратов в преджелтушном периоде (кетанов, парацетамол, диклофенак и др.).

Всем больным проводилось комплексное обследование с применением общеклинических, биохимических, серологических методов диагностики, УЗИ органов брюшной полости.

Интенсивная терапия проводилась в условиях отделения инфекционной реанимации. Сразу же, без промедления выполнялись неотложные организационные мероприятия — катетеризация крупного венозного сосуда, мочевого пузыря с постановкой постоянного катетера, вводился назогастральный зонд при сложностях с энтеральным питанием, ежедневно ставились сифонные клизмы, организовывался полноценный круглосуточный уход за больным.

Назначались только самые необходимые, действительно жизненно важные лечебные средства, так как одновременное применение значительного числа препаратов, воздействующих на различные звенья патогенеза возникшего поражения печени в условиях извращенного и нарушенного метаболизма, может привести к обратному эффекту. Невозможно предугадать действие такой "смеси" на печень и другие органы и системы.

Акцент делался на базисные методы лечения: безбелковая диета с переходом при улучшении на диету № 5а, назначение глюкокортикостероидов, ингибиторов протеолиза и других средств борьбы с геморагическим синдромом, кристаллоидные растворы для дезинтоксикации, создание условий для уменьшения всасывания аммиака из кишечника, плазмаферез.

Все больные были разделены на две группы. Первую группу составили 28 больных, к комплексной терапии которым добавлялся Орнитокс (L-орнитин- L-аспаратат). Препарат применялся в дозе от 10 г (2 ампулы) до 40 г (8 ампул) внутривенно медленно на 400-1000 мл физиологического раствора NaCl в течение 7-14 дней. Контрольную группу составили 30 больных с ФПН, не получавших Орнитокс и, находившихся на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца в течение 1995 — 2008 года. Группы были сопоставимы по степени выраженности ОПЭ (1 — 2 стадия на момент начала терапии), возрасту и полу пациентов, сопутствующего поражения печени.

Таблица 1

Динамика изменений основных лабораторных показателей в исследуемых группах

Лабораторные показатели	Группа 1		Группа 2	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
общий билирубин, ммоль/л/ч	345,2±12,1	112,3±8,1*	351,3±10,1	225,2±13,4*
прямой билирубин, ммоль/л/ч	211,3±9,2	152,3±9,4	220,2±11,1	174,3±8,3
АсАТ, МЕ/мл (N = муж.: 17- 59 U/L; жен.: 14- 36 U/L)	2867,1±28,3	756,8±8,1**	2667,1±34,1	1123,2±30,5**
АлАТ, МЕ/мл (N = муж.: 21- 72 U/L; жен.: 9- 52 U/L)	3524,3±32,3	1823,5±22,4*	3432,3±36,3	2223,3±25,7*
ГГТП, МЕ/мл (N = муж.: 15- 73 U/L; жен.: 12- 43 U/L)	87,1±6,8	79,3±7,5	90,2±7,7	87,2±9,2
щелочная фосфатаза, МЕ/мл (N = 38-126 U/L)	245,2±12,3	156,3±18,4	238,3±11,5	176,3±9,8
мочевина, ммоль/л	1,5±0,8	4,7±0,5*	1,4±0,6	2,3±0,9*
протромбиновый индекс, %	52,3±4,1	72,2±3,9*	56,8±5,0	60,2±2,9*

Примечание: * – p 0,05; ** – p 0,01.

Результаты и их обсуждение

Клиническую динамику оценивали по улучшению психоэмоционального статуса, биохимических показателей (активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, щелочной фосфатазы, изменения уровня мочевины). Оцениваемые показатели сравнивались до появления симптомов энцефалопатии, на 2, 3, 4, 5, 8, 12, 14 и 16 день от ее начала в обеих группах.

Особое внимание в первые дни применения препарата уделялось нормализации психоэмоциональной сферы, как наиболее быстрому маркеру эффективности терапии и коррекции геморрагического синдрома. Динамика изменений изображена на рисунке 1.

Как видно из рисунка, уже на 3-й день терапии у 23 (78,6%) больных первой группы заметно улучшился сон, исчезли явления эйфории (или заторможенности) и другие признаки ОПЭ, в контрольной группе – лишь у 7 (24%) больных. Геморрагический синдром уменьшился на 5-й день терапии у 17 (60,7%) больных 1 группы, в

контрольной группе – у 11 (36,7%) больных. Данные изменений лабораторных показателей приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у больных, получавших Орнитокс, отмечалась четко выраженная, достоверная динамика общего билирубина, АлАТ, АсАТ, мочевины, протромбинового индекса.

Таким образом, изучение применения Орнитокса (L-орнитина- L-аспартата) в комплексной терапии ФПН и ОПЭ в клинике инфекционных болезней на данном этапе достоверно показывает, что происходит улучшение психосоматического состояния больных, исчезновение признаков ОПЭ, коррекция геморрагического синдрома. Уменьшение активности АлАТ и АсАТ, общего билирубина, повышение уровня мочевины и показателей протромбинового индекса, что наблюдается при включении Орнитокса в комплекс лечения ФПН, достоверно свидетельствует об улучшении детоксикационной и белково-синтетической функции печени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безкаравайний Б.О. Сучасні шляхи подолання синдрому метаболічної інтоксикації у дітей, хворих на вірусний гепатит / Б.О. Безкаравайний, Є.Є. Сабадаш, В.М. Зенченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2007. — № 4. — С. 95.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей под ред. Иващкина В.Т. М.: "Медицина", 2002. 416 с.
3. Бутров А.В. Диагностика и коррекция кислотно-основного состояния у больных в критическом состоянии. Электронный ресурс / А.В. Бутров, С.В. Галенко, В.А. Мороз // Consilium medicum. — 2007. — Том 09. — № 7. — С. 218–223. — Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/>
4. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. — Спб: Фолиант, 2003. — 192 с.
5. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж.И. Возианова. — Киев: "Здоров'я", т.1., 2008. 965 с.
6. Громашевская Л.А. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.А. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 2006. — №1. — С.3–8.
7. Журавель С.В. Острая печеночная недостаточность — Электронный ресурс / С.В. Журавель // Consilium medicum. — 2004. — Том 06. — № 6. — С. 234–238. — Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/2004/6>.

8. Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции/ В.Т. Ивашкин, М.Ю. Надинская, А.О. Буеверов// *Болезни органов пищеварения*. 2001. — №3 — С. 25—27.
9. Лопаткина Т.Н. L-орнитин-L-аспартат в комплексной терапии порто-системной энцефалопатии/ Т.Н. Лопаткина, Е.В. Наместников // "Заболевания печени и печеночная энцефалопатия" (Сателлитный симпозиум). — 2002. — с.3.
10. Михайленко А.А. Отек-набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных/ А.А. Михайленко, В.И. Покровский. — Москва: "Медицина", 1997. — 350 с.
11. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению. Электронный ресурс / М.Ю. Надинская // *Consilium medicum*. — 2004. — Том 06. — № 2. — С. 78—84. — Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/2004/6>.
12. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия: Клинические особенности, диагностика, лечение. Электронный ресурс / С.Д. Подымова// *Consilium medicum*. 2001. — Том 3. — № 7. — С. 235—243. — Режим доступа до журналу: <http://www.consilium-medicum.com/>
13. Радченко В.Г. Печеночная энцефалопатия/ В.Г. Радченко, О.Н. Радченко. — Пособие для врачей — СПб: СПб ГМА, 2001. — 32 с.
14. Abdo F. Hepatitis viral / Francis Juan Miguel Abdo. México, D.F. : Editorial El Manual Moderno, 2003. 246 p.
15. Effect of L-ornithin-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial/ [Rees C.J., Oppong K., Mardin H.A., Hudson M., Record C.O.]// *GUT* 2000; 47:571-574.
16. Global epidemiology of hepatitis B virus/Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK. et al. // *Clinical Gastroenterol*. 2004. Nov-Dec, 38(10 Suppl). P.158—168.
17. Hollinger FB. Viral hepatitis / F Blaine Hollinger. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2002. 226 p.
18. Kuntz E. Hepatology : principles and practice : history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy/ Kuntz Erwin, Kuntz Hans-Dieter. Heidelberg : Springer, 2nd ed., 2006. 906 p.
19. L-Ornithine- L-Aspartate in experimental portalsystemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action/[Rose C, Michalak A, Pannunzio P. et al.]// *Metab. Brain Dis*. 1998;13:147—157.
20. Maier KP. In which hepatic diseases does encephalopathy develop? / KP. Maier // *Dtsch Med Wochenschr*. 2003. Jan 31;128(5). P.218.
21. McGuire BM. The critically ill liver patient: fulminant hepatic failure/ BM. McGuire// *Semin Gastrointest Dis*. 2003. Jan;14(1). P.39—42.
22. Neuropsychological impairment in severe acute viral hepatitis is due to minimal hepatic encephalopathy/ Sharma P, Sharma BC, Tyagi P [and al.] // *Liver Int*. 2008. Aug 14. P. 847—853.
23. Viral hepatitis-related acute liver failure/ Vinholt Schiodt F, Davern TJ, Obaid Shakil A [and al.] // *Am J Gastroenterol*. 2003. Feb;98(2). P.448—453.

УДК: 616.36-008.64-036.111-085-02:616.9

Голубовська О.А., Шкурба А.В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ L-ОРНІТИНУ-L-АСПАРТАТУ (ОРНІТОКСУ) В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ФУЛЬМІНАНТНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В КЛІНІЦІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

У роботі обговорені термінологічні поняття стосовно печінкової недостатності в клініці інфекційних хвороб. Проаналізовані сучасні погляди на причини фульмінантного перебігу вірусних гепатитів, на патогенез гострої печінкової енцефалопатії, біохімічні зрушення, що при цьому відбуваються. Наведені власні дані про комплексне лікування фульмінантної печінкової недостатності в інфекційній клініці при включенні до комплексу препарату Орнітоксу (l-орнітину-l-аспартату). Показана ефективність препарату на прикладі достовірного швидкого зменшення клінічних ознак гострої печінкової енцефалопатії, покращання біохімічних показників.

UDC: 616.36-008.64-036.111-085-02:616.9

Golubovska O. A., Shkurba A. V.

EFFICIENCY OF L-ORNITHINE -L-ASPARTATE (ORNITOX) IN COMPLEX TREATMENT OF FULMINANT HEPATIC FAILURE IN THE CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES

In article the concepts of terminologies are discussed in relation to hepatic insufficiency in the clinic of infectious diseases. Modern looks are analysed to reasons of fulminant viral hepatitis, on pathogenesis of acute hepatic encephalopathy, biochemical changes which take place here. Own information is resulted about complex treatment of fulminant hepatic failure in infectious clinic at including to the complex of preparation of Ornitox (l-ornithine - l-aspartate). Efficiency of preparation is shown on the example of the reliable rapid diminishing of clinical signs of acute hepatic encephalopathy, improvement of biochemical indexes.