

3-4/2006

СУЧАСНІ ІНФЕКЦІЇ

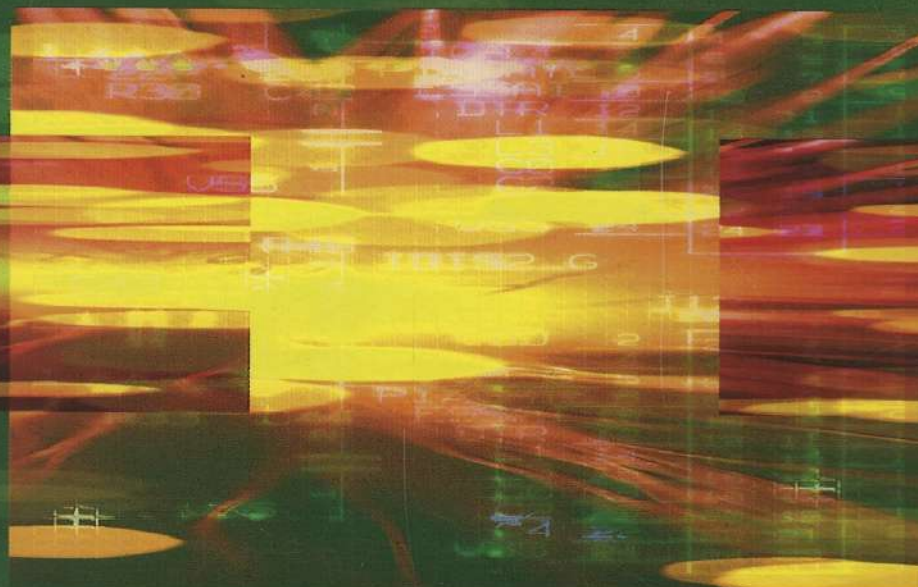
На допомогу практичному лікарю

МОЗ повідомляє

Оригінальні дослідження

Випадки з практики

Огляди, лекції



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК: 616.36-002-036.111-022:578.891]-08

ФУЛЬМІНАНТНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ: ПИТАННЯ ТЕРМІНОЛОГІЇ ТА ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

А.М. ПЕЧІНКА, А.В. ШКУРБА

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ,
кафедра інфекційних хвороб

ключові слова:
вірусні гепатити, фульмінантна
форма та перебіг, термінологія,
лікування

На сьогоднішній день відзначають істотно значний рівень летальності при захворюваності на вірусні гепатити (ВГ). Існує таке висловлювання: "За одну добу у світі гине від ВГ та їх наслідків стільки людей, скільки за один рік від ВІЛ-інфекції". Одну з основних позицій займає смерть від фульмінантних ВГ, що становить офіційно до 150 тисяч осіб щороку, тоді як за розрахунками деяких фахівців це число потрібно помножити на 4-5, тому що велику кількість випадків просто не реєструють [4].

Досі не є остаточно вирішеним питання термінології фульмінантних форм ВГ. Ця проблема — одна з найважливіших і найменш прояснених у гепатології. Про це свідчить і низка термінів, які до цього часу застосовується лікарями-практиками та науковцями:

— *гостра жовта атрофія печінки; гепатаргія; гепатодистрофія; масивний некроз печінки; токсична дистрофія печінки; гостра печінкова енцефалопатія; печінкова кома; швидкоплинна печінкова недо-*

статність; печінкова недостатність з енцефалопатією; гостра печінкова недостатність, що ускладнила фульмінантний або злоякісний гепатит; фульмінантна печінкова недостатність з комою; фульмінантний гепатит тощо.

Таким чином, відсутність єдиного термінологічного підходу підводить до таких проблем:

- ♦ Фульмінантна форма ВГ — це варіант перебігу їх чи ускладнення?
- ♦ Що розуміється під печінковою недостатністю: порушення функції чи поява симптомів коматозного стану?
- ♦ Яку певну термінологію використовувати?
- ♦ Яку лікувальну тактику застосовувати?

Ця неузгодженість спричинює використання нерівнозначних термінів, що утруднює порозуміння між лікарями, дослідниками, унеможливує вироблення чіткого методологічного підходу. Так само, по-різному трактуються терміни та швидкість розвитку некротичного процесу у печінці.

Вперше термін "фульмінантний" був використаний J. Lucke, J. Mallory у 1940 році для позначення блискавичних форм "епідемічного гепатиту", які закінчувалися летально в перші 10 днів хвороби.

У подальшому більшість клініцистів зупинилася на терміні "фульмінантна печінкова недостатність" (Scherlock S., 1981, Bouchier J., 1982). Саме цей термін дав можливість виокремити дві провідні ознаки цього процесу — швидкість розвитку та об'єм ураження печінки. Нерідко "фульмінантну печінкову недостатність" описували як поліетіологічний клінічний синдром, що характеризується гострим початком, прогресивною жовтяницею, зменшенням розмірів печінки, печінковим запахом з рота, енцефалопатією з можливим розвитком коми. Провідними етіологічними чинниками фульмінантної печінкової недостатності вважають віруси гепатитів, гриби та інші гепатотропні отрути, деякі медикаментозні засоби. Таким чином, цю патологію визначили як ускладнення основного процесу [3].

Саме "фульмінантна печінкова недостатність" найчастіше зустрічається у публікаціях.

Фульмінантний та субфульмінантний варіант перебігу при ВГ переважно трактують згідно з розвитком печінкової недостатності на тому чи іншому терміні хвороби (фульмінантний до 2-х тижнів, субфульмінантний від 2 до 12 тижнів). У цих випадках термінологія пов'язується не стільки зі швидкістю розвитку процесу, скільки з її строками. Відтак подібний поділ малоефективний [2].

У випадку ВГ ми пропонуємо зупинитися на терміні "фульмінантний вірусний гепатит". "Це — найтяжчий варіант перебігу будь-якого ВГ в особи з раніше інтактною печінкою з розвитком печінково-клітинної недостатності у строк від 1-8 тижнів від початку хвороби" [5].

Однак досить часто гострі ВГ виникають на тлі фонового ураження печінки різного генезу (хронічний ВГ іншої етіології, хронічний токсичний гепатит, алкогольна хвороба печінки тощо) або виникають водночас поєднані ураження (наприклад, ВГ + токсичний гепатит). Такі спільні ураження печінки також можуть спровокувати розвиток фульмінантної печінкової недостатності. Незважаючи на певну термінологічну різницю, ці випадки потребують такої ж тактики ведення, що

й вищезгаданий "чистий" фульмінантний перебіг, тому ми вирішили і їх включити до групи "фульмінантної форми ВГ".

Ми вважаємо, що у вищезгаданій оцінці понять "фульмінантний" та "субфульмінантний" закладене протиріччя, яке не зараджує створенню ранніх дієвих методів діагностики та лікування. Значно логічнішим є трактування "фульмінантного" та "субфульмінантного" перебігу їх не з точки зору термінів виникнення, а з точки зору швидкості прогресування некрозу в печінці.

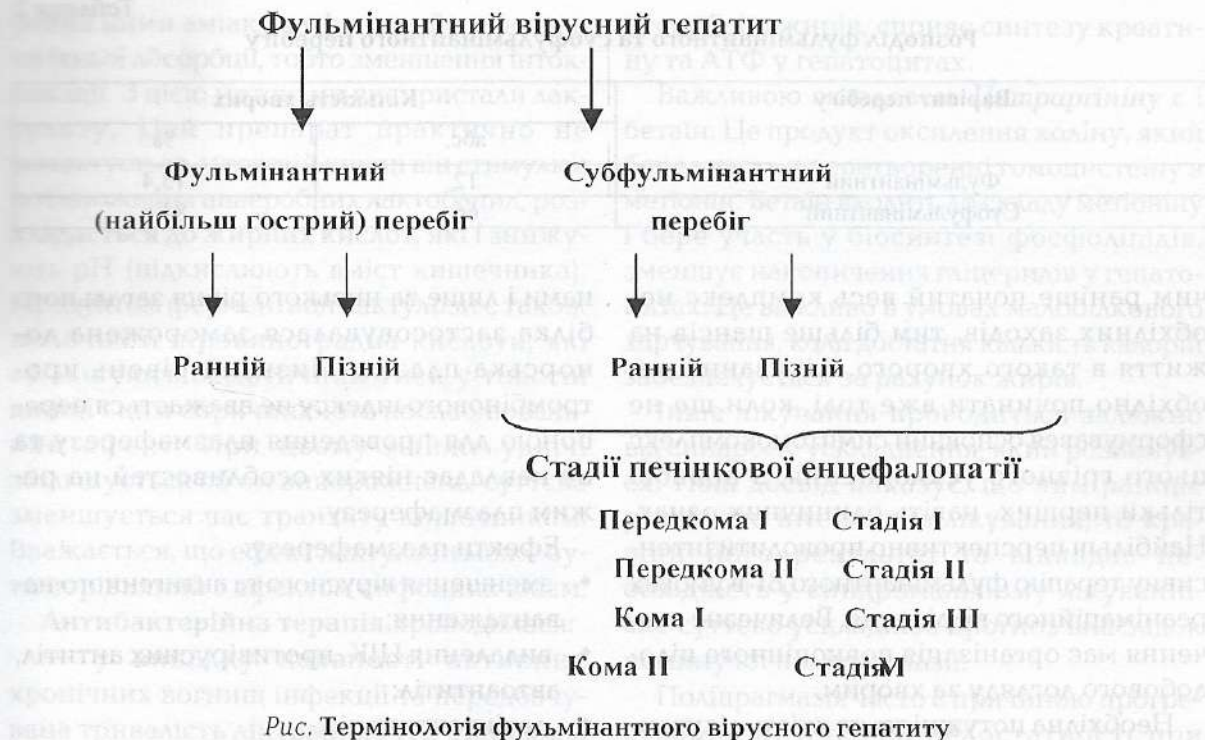
Фульмінантні ВГ за клінічною та морфологічною характеристиками досить відрізняються від гострих цитолітичних, навіть з тяжким перебігом. Клінічні ознаки можуть миттєво наростати протягом годин, досягати кардинального ступеня виразності. У цьому випадку від моменту появи перших ознак печінкової недостатності до фіналу може минати кілька діб (2-3), а інколи все закінчується навіть у межах однієї доби. Виокремлення стадій печінкової енцефалопатії практично неможливе, настільки швидкоплинним буває цей процес.

З іншого боку, швидкоплинність ВГ далеко не завжди дотягає по-справжньому блискавичного, можливий і повільніший — субфульмінантний варіант, при якому можливе виокремлення стадій печінкової енцефалопатії, які прогресують значно повільніше. Кожна стадія печінкової енцефалопатії триває від десятків годин до доби. Проте і в цьому разі темпи прогресування некрозу печінки істотно вищі, ніж за тяжкого перебігу звичайної циклічної форми ВГ.

Ранній варіант, за нашими поглядами, означає, що розвиток фульмінантної печінкової недостатності відбувся у термін до 4-х тижнів від початку хвороби, а пізній — після 4-х тижнів.

Останнім часом до цих 4 стадій розвитку печінкової енцефалопатії деякі автори почали додавати стадію 0 (латентна або субклінічна енцефалопатія). Її можна виявити лише за допомогою тестів письма та лічби.

Метою роботи було встановити ефективність та особливості комплексного ліку-



вання фульмінантного ВГ згідно з встановленою термінологічною класифікацією.

Матеріали та методи

За 1995-2004 рр. у клініці інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця знаходилось на лікуванні 78 дорослих хворих на фульмінантний ВГ віком від 16 до 65 років. Фульмінантну форму ВГ діагностували згідно з виробленими критеріями [1], а також за допомогою комплексної експертної комп'ютерної системи, яка створена на кафедрі та проходить довірочне тестування. Загальноклінічні та біохімічні дослідження проводили на автоматичних біохімічних аналізаторах "SuperZet" і "Roche Diagnostocs", ультразвукове дослідження — на сканері "Voluson 730 Ex-

pert" (Німеччина) з наявністю доплерівського блоку. Діагноз ВГ був повністю верифікований виявленням специфічних маркерів в імуноферментному аналізі і полімеразній ланцюговій реакції.

Результати та їх обговорення

Етіологічна структура наведена в таблиці 1.

Як показує таблиця, найбільш часто зустрічався в структурі фульмінантного ВГ вірусний гепатит В.

Частота різних варіантів перебігу фульмінантного ВГ подана в таблиці 2.

Як видно з таблиці, значно частіше зустрічався субфульмінантний перебіг.

Лікування фульмінантного ВГ — надзвичайно важке завдання. Досвід показує,

Таблиця 1

Етіологічна структура хворих на фульмінантний ВГ

Етіологія	Кількість	
	абс.	%
Вірусний гепатит В	48	61,5
Вірусний гепатит В + С	19	24,4
Вірусний гепатит В + D	6	7,7
Вірусний гепатит А + токсичний гепатит	3	3,8
Вірусний гепатит неуточнений	2	2,6

Розподіл фульмінантного та субфульмінантного перебігу

Варіант перебігу	Кількість хворих	
	абс.	%
Фульмінантний	12	15,4
Субфульмінантний	66	84,6

чим раніше початий весь комплекс необхідних заходів, тим більше шансів на життя в такого хворого. Лікування необхідно починати вже тоді, коли ще не сформувався основний симптомокомплекс цього грізного ускладнення, з появою тільки перших, навіть одиничних ознак. Найбільш перспективно проводити інтенсивну терапію фульмінантного ВГ в умовах реанімаційного відділення. Величезне значення має організація повноцінного цілодобового догляду за хворим.

Необхідна потужність та якість лікування може бути досягнута при реалізації певних організаційних моментів:

- введення більшості ліків довенно, для чого катетеризація великої венозної судини, зазвичай, підключичної;
- катетеризація сечового міхура з встановленням постійного катетера;
- введення назогастрального зонда при складностях з ентеральним харчуванням;
- щоденні сифонні клізми або застосування лактувіту (лактолози).

Необхідний суворий ліжковий режим, мінімалізація енерговитрат. Зважаючи на токсичний ефект незамінних амінокислот, необхідно виключити білки тваринного походження, на 1-2 доби можливе **безбілкове годування**. Загальна енергетична цінність повинна становити не менше 2500 ккал/добу. При цьому перевагу слід надавати ентеральному харчуванню, при необхідності поєднуючи його з парентеральним — введенням 10-20% розчинів глюкози з інсуліном і жировими емульсіями, спеціальними амінокислотними сумішами.

Лікувальний плазмаферез проводився у кількості 2-3 сеансів через 24 години з видаленням від 30 до 35% об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) під час 1-го сеансу та 20-25% ОЦП під час наступних. Заміщення — переважно кристалоїдними розчи-

нами і лише за низького рівня загального білка застосовувалася заморожена донорська плазма. Низький рівень протромбінового індексу не вважається перешкодою для проведення плазмаферезу та не накладає ніяких особливостей на режим плазмаферезу.

Ефекти плазмаферезу:

- ♦ зменшення вірусного та антигенного навантаження;
- ♦ видалення ЦІК, противірусних антитіл, автоантитіл;
- ♦ дезінтоксикація;
- ♦ попередження розвитку та лікування ДВЗ-синдрому;
- ♦ ліквідація блокади макрофагів, підвищення "чутливості" ефекторних клітин до дії лікарських засобів.

Інгібітори протеаз призначалися довенно в дозі не менше 1000 МО/кг маси тіла на добу в перерахунку на контрикал. Разом з плазмаферезом інгібітори протеолітичних ферментів становлять основу профілактики та лікування ДВЗ-синдрому.

Глюкокортикостероїди (ГКС) є ще одним важливим компонентом комплексного лікування фульмінантного ВГ. ГКС вводилися із розрахунку 4-5 мг/кг маси тіла довенно по преднізолону, середня тривалість курсу становила 5-7 дб.

Дезінтоксикаційна терапія проводилася *реосорбілактом*, кристалоїдними розчинами (глюкозо-інсулін-калієва суміш, полійонні сольові розчини) з форсуванням діурезу салуретиками.

Водночас призначався *спіронолактон* до 200 мг на добу.

Кисле середовище є несприятливим для бактероїдів, які вважаються основним джерелом аміаку. Підкислення вмісту кишечника пригнічує ріст цих мікроорганізмів, які є основною причиною розвитку вторинних гнійних ускладнень при ФВГ. Наслідком цього є також пригнічення утво-

аміаку та фенолу й зменшення абсорбції, тобто зменшення інтоксикації. З цією метою ми використали лактулозу. Цей препарат практично не всмоктується, у товстій кишці він стимулює розмноження анаеробних лактобацил, розкладається до жирних кислот, які і знижують рН (підкислюють вміст кишечника). Продуктом ферментації лактулози є також молочна й піровиноградна кислоти, які збільшують осмотичний тиск у товстій кишці і цим спричинюють послаблювальний ефект. При цьому майже удвічі збільшується об'єм випорожнень, суттєво зменшується час транзиту кишечником. Вважається, що ефект лактулози може бути порівняний з ефектом сифонних клізм.

Антибактерійна терапія проводилася:

— у випадку наявності активних хронічних вогнищ інфекції та передбачувана тривалість лікування ГКС становила понад 2-3 доби.

Застосовувалися напівсинтетичні пеніциліни, аміноглікозиди II-III генерації, метронідазол, фторхінолони.

Метаболічна терапія є однією з провідних патогенетичного лікування фульмінантного ВГ. Однак ми не вважаємо можливим застосування кількох засобів одночасно, навіть вискоєфективних (важливо утримуватися від поліпрагмазії, пам'ятати про важкі порушення метаболізму). Необхідний засіб із синергійною дією відносно вказаних вище лікувальних заходів. Таким лікарським засобом став **Цитраргінін** (сполука L-аргініну та бетаїну) по 1-2 ампули тричі на день внутрішньо, часто у назогастральний зонд. Механізм дії цього препарату включає індукцію в печінці синтезу NO, який підвищує стійкість гепатоцитів до ішемії, попереджує агрегацію та адгезію тромбоцитів (одночасно відбувається профілактика ДВЗ-синдрому), зменшує перекисне окислення ліпідів, гіпоксію, покращує мікроциркуляцію, захищає клітинні мембрани. Аргінін також ослаблює вторинне токсичне ураження печінки завдяки нейтралізації аміаку в циклі Кребса, тобто він діє синергійно із заходами, які зменшують аміачну інтоксикацію (специфічна дієта, лактулоза, очищення кишечника). Зменшує

абсорбцію жирів, сприяє синтезу креатину та АТФ у гепатоцитах.

Важливою складовою **Цитраргініну** є і бетаїн. Це продукт окислення холіну, який бере участь у перетворенні гомоцистеїну в метіонін. Бетаїн входить до складу метіоніну і бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, зменшує накопичення гліцеридів у гепатоцитах. Це важливо в умовах малобілкового харчування, коли достатня кількість калорій забезпечується за рахунок жирів.

Інше лікування проводиться залежно від синдрому ускладнення, який розвинувся. Наш досвід показує, що чим раніше розпочате інтенсивне лікування, то кращий його результат та відпадає необхідність у синдромальному лікуванні, яке суттєво ускладнює прогноз внаслідок неминучої поліпрагмазії.

Поліпрагмазія часто є причиною прогресування печінкової недостатності при фульмінантних ВГ. Призначення 10-15 препаратів, які впливають на різні ланки патогенезу, в умовах спотвореного й порушеного метаболізму, може призвести до непередбачуваних ефектів. Неможливо прогнозувати дію такого "коктейлю" препаратів на печінку й інші органи й системи. Тому бажання призначити черговий лікарський засіб повинно спонукати до відміни одного з тих, що хворий уже отримує.

Найбільшу проблему в лікуванні спричинювали мікст-гепатити В + С, які виявляли переважно в осіб, що вживали наркотики. Причини такого утруднення:

- прояви "синдрому відміни" імітували симптоми печінкової енцефалопатії;
- різна спрямованість патогенезу вірусних гепатитів В і С.

Тому в таких випадках слабким був ефект ГКС та недостатнім — плазмаферезу. Відтак у лікуванні змінювався провідний вектор втручання (на перший план — інгібітори протеаз, метаболічні засоби, детоксикаційна терапія).

Таким чином, внаслідок проведеної нами комплексної терапії фульмінантного ВГ отримані результати, які наведені в таблиці 3.

Як видно з таблиці, найбільш сприятливий результат отриманий у групі пацієнтів із субфульмінантним перебігом.

Летальність при фульмінантній формі ВГ

	Кількість хворих		
	усього було	загинуло	у %
Фульмінантний перебіг ВГ	12	10	83,3
Субфульмінантний перебіг ВГ	66	7	10,6
Взагалі при фульмінантній формі ВГ	78	17	21,8

Наведені дані свідчать, що, з огляду на періопераційну летальність, тривалість та якість життя, альтернативою консервативному лікуванню трансплантація печінки може бути лише при справжньому фульмінантному перебігу. У майбутньому, при створенні в нашій країні сприятливого трансплантаційного законодавства, можливим є покращення отриманих нами результатів через впровадження, як це відбувається у розвинених країнах, термінової трансплантації донорської печінки, підбір якої може бути здійснений за термін проведення терапії фульмінантного ВГ.

Висновки

Таким чином, уніфікація термінології фульмінантного ВГ сприятиме виробленню єдиної тактики ведення хворих з фульмінантними формами вірусних гепатитів.

Комплексна терапія фульмінантної форми ВГ сприяє виживанню та одужанню лише при одночасному комплексному застосуванні основних методів лікування (плазмаферез, ГКС, інгібітори протеаз, метаболічні засоби, детоксикаційна терапія). Найкращі результати отримані у випадку субфульмінантного перебігу фульмінантної форми ВГ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Печінка А.М. Порівняльне діагностичне значення біохімічних показників для раннього розпізнавання фульмінантної форми вірусних гепатитів // Лабораторна діагностика. — 2002. — №2. — С. 3-8.
2. Возіанова Ж.И., Шкурба А.В., Печенка А.М. Клинико-лабораторные особенности и лечение фульминантной формы вирусных гепатитов // Врачебная практика. — №3. — 1998. — С. 13-17.

3. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. — Санкт-Петербург: "Теза", 2-е изд., 1997. — 325 с.

4. Mele A. Hot topics on acute viral hepatitis. — Roma: Istituto Superiore di Sanita, 2006. — 39 p.

5. Thomas, H C., Lemon S. M., Zuckerman A. J. Viral hepatitis. — 3rd ed. — Malden, Mass.: Blackwell Pub., 2006. — 876 p.

УДК: 616.36-002-036.111-022:578.891]-08
А.М. Печенка, А.В. Шкурба

Фульминантний вірусний гепатит: термінологічні та лікувальні особливості

В роботі обговорені проблеми термінології фульмінантної печеночної недостатності при вірусних гепатитах. Обсуджені етапи становлення термінології, недостатки та несовпадіння сучасних визначень і термінів, пропонується оригінальна термінологічна концепція. Визначено оптимальну схему лікування фульмінантних вірусних гепатитів, охарактеризовано всі її складові компоненти. Виявлені особливості застосування препаратів та лікувальних засобів у різних категоріях хворих фульмінантним вірусним гепатитом.

UDC: 616.36-002-036.111-022:578.891]-08
A.M. Pechinka, A.V. Shkurba

Fulminant viral hepatitis: the questions of terminology and principle of treatment

In work are discussed problems of terminology of fulminant hepatic failure at viral hepatitis. Stages of becoming of terminology, lacks and imperfections of modern definitions and terms are discussed, the original terminological concept is offered. The optimum scheme of treatment of fulminant viral hepatitis is certain, its making components are characterized all. Features of application of preparations and medical means in various categories sick are revealed by fulminant viral hepatitis.