

ТЕРМІНОЛОГІЯ ТА БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ФУЛЬМІНАНТНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ

А.М. Печінка, А.В. Шкурба

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Ключові слова: вірусні гепатити, фульмінантна форма та перебіг, термінологія, лікування.

Попри значні досягнення в лікуванні типової цитолітичної форми гострих вірусних гепатитів (ВГ), певний розвиток етіотропної терапії хронічних ВГ, лікування фульмінантних форм залишається проблематичним. Донині стандартом терапії вважається підтримувальна дезінтоксикаційна, протинабрякова та замісна терапія з метою подальшої трансплантації печінки [4]. За іншої тактики, як вважається, хворий має незначні перспективи для життя. При цьому не завжди враховують смерть в очікуванні трансплантації, periопераційна летальність, вартість пересадки та післяопераційного лікування, імуносупресивної терапії та лікування опортуністичних інфекцій, а зрештою — якість життя та його тривалість.

При ВГ трансплантація майже завжди супроводжується ураженням трансплантату з розвитком хронічного запалення печінки, радикальне лікування якого на тлі імуносупресивної терапії не має практичної перспективи.

На нашу думку, трансплантація печінки має незаперечні переваги лише у разі токсичних уражень печінки з розвитком печінкової коми, в усіх інших випадках ця тактика потребує уточнення.

Розмаїття термінології, яку використовують у таких випадках, не дає змоги чітко порівняти наслідки різних підходів до лікування найтяжчих форм ВГ, визначити показання та протипоказання до трансплантації печінки. Зазвичай в одну групу за єдиною термінологією і тактикою лікування об'єднують і вірусний цироз печінки, і автоімунні ураження її, і токсичний гепатит, і фульмінантний ВГ, через що не завжди можна порівняти ефективність консервативного та оперативного лікування [5]. Визначення термінологічних та лікувальних підходів особливо важливе нині, коли фіксують значний рівень летальності при захворюваності на ВГ. Неузгодженість у цьому питанні спричинює використання нерівнозначних термінів, а це утруднює взаєморозуміння між лікарями, дослідниками, унеможливорює вироблення чіткого методологічного підходу.

Так само по-різному інтерпретують строки та швидкість розвитку некротичного процесу в печінці [6].

Уперше термін «фульмінантний» використали J. Luc-ke, J. Mallory у 1940 р. для позначення блискавичних форм «епідемічного гепатиту», які закінчувалися смертю в перші 10 діб хвороби.

Потім більшість клініцистів зупинилася на терміні «фульмінантна печінкова недостатність» (S. Scherlock, 1981; J. Bouchier, 1982). Саме такий термін дав змогу виокремити дві провідні ознаки процесу — швидкість

розвитку патології та об'єм ураження печінки. Нерідко фульмінантну печінкову недостатність описували як поліетіологічний клінічний синдром з гострим початком, жовтяницею, зменшенням розмірів печінки, «печінковим» запахом із 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 гольовного процесу [3].

На сьогодні найчастіше зустрічається в публікаціях саме термін «фульмінантна печінкова недостатність».

Фульмінантний та субфульмінантний варіанти перебігу ВГ переважно трактують відповідно до розвитку печінкової недостатності в той чи той період хвороби (фульмінантний — до 2 тиж, субфульмінантний — від 2 до 12 тиж). У цьому разі враховують не стільки швидкість розвитку процесу, скільки її тривалість. Відтак подібний поділ малоефективний [2].

У ситуації з ВГ ми пропонуємо зупинитися на терміні «фульмінантний вірусний гепатит». «Це — найтяжкий варіант перебігу будь-якого ВГ у хворого з інтактною печінкою та розвитком печінково-клітинної недостатності у строк від 1—8 тиж від початку хвороби» [7].

Але доволі часто гострі ВГ виникають на тлі фонового ураження печінки різноманітного походження (хронічний ВГ іншої етіології, хронічний токсичний гепатит, алкогольна хвороба печінки тощо) або водночас виникають поєднані ураження (наприклад, ВГ і токсичний гепатит). Такі пошкодження печінки також можуть інспірувати розвиток фульмінантної печінкової недостатності. Попри певну термінологічну відмінність, ці випадки потребують такої самої тактики ведення, що й згаданий вище так званий чистий фульмінантний варіант, тому ми вирішили і їх залучити до групи «фульмінантна форма ВГ».

На нашу думку, у згаданий вище оцінці понять «фульмінантний» та «субфульмінантний» закладено протиріччя, яке не допомагає виробленню ранніх дієвих методів діагностики та лікування. Логічнішим є трактування «фульмінантного» та «субфульмінантного» перебігу їх не з точки зору термінів, а з позиції швидкості прогресування некрозу в печінці.

Фульмінантні ВГ за клінічною та морфологічною характеристиками досить відрізняються від гострих цитолітичних, навіть з тяжким перебігом. Клінічні ознаки можуть наростати протягом кількох годин, досягаючи значного рівня. У такому разі від моменту появи пер-

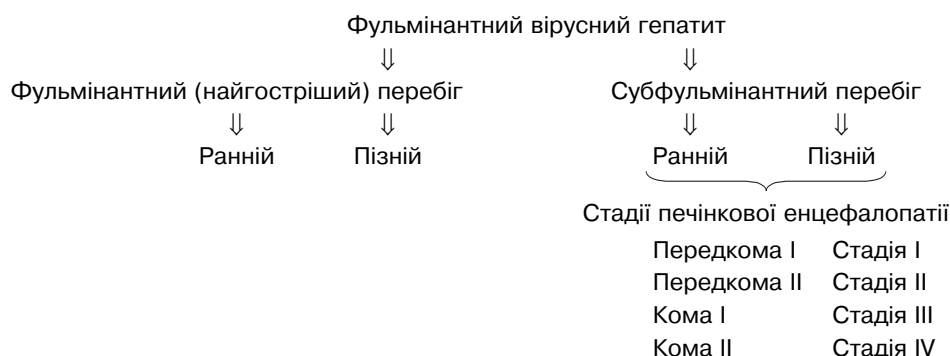


Рисунок. Трактуювання терміну «фульмінантний вірусний гепатит»

ших ознак печінкової недостатності до фіналу може минати 2—3 доби, а інколи і лише одна доба. Виокремити стадії печінкової енцефалопатії практично неможливо.

З іншого боку, ВГ далеко не завжди досягає посправжньому блискавичного характеру, можливий і повільніший — субфульмінантний, коли ймовірно виокремлення стадій печінкової енцефалопатії, які прогресують значно повільніше. Кожна стадія печінкової енцефалопатії триває від кількох годин до доби. Проте і в цьому разі темпи прогресування некрозу печінки значно вищі, ніж за тяжкого перебігу циклічної форми ВГ.

Ранній варіант, на нашу думку, означає, що розвиток фульмінантної печінкової недостатності відбувся у термін до 4 тиж від початку хвороби, а пізній — після 4 тиж.

Останнім часом до 4 стадій розвитку печінкової енцефалопатії додають стадію 0 (латентна, або субклінічна енцефалопатія). Її можна виявити лише за допомогою тестів письма та лічби.

Мета роботи — встановити ефективність та особливості комплексного лікування фульмінантного ВГ згідно з нашою термінологічною класифікацією.

Матеріали та методи дослідження

За 1995—2004 рр. у клініці інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця лікувалися 78 хворих на фульмінантний ВГ віком від 16 до 65 років. Фульмінантну форму ВГ діагностували за критеріями [1], а також за допомогою комплексної експертної комп'ютерної системи, створеної на кафедрі. Загальноклінічні та біохімічні дослідження проводили на автоматичних біохімічних аналізаторах «SuperZet» і «Roche Diagnostics», ультразвукове дослідження — на сканері «Voluson 730 Expert» (Німеччина) з доплерівським блоком. Етіологічний діагноз ВГ підтверджений результатами імуноферментного аналізу і полімеразною ланцюговою реакцією.

Результати та їхнє обговорення

Етіологічну структуру наведено в табл. 1.

Таким чином, найчастіше в структурі фульмінантного ВГ виявляли вірусний гепатит В.

Частота різних варіантів перебігу фульмінантного ВГ наведена в табл. 2.

Отже, у хворих значно частіше буває субфульмінантний перебіг.

Лікування фульмінантного ВГ є надзвичайно складною проблемою. Що раніше розпочато увесь комплекс лікувальних заходів, то більше шансів на життя. Терапію належить починати вже тоді, коли ще не сформувався головний симптомокомплекс цього ускладнення, з появою перших, навіть одиничних ознак. Перспективною є інтенсивна терапія фульмінантного ВГ в умовах реанімаційного відділення. Величезне значення має організація повноцінного цілодобового догляду за хворим.

Важливим предиктором успіху є комплексність та одночасність застосування базисної терапії. Лише за таких умов можна швидко досягти позитивного ефекту.

Встановлюють суворий ліжковий режим, мінімалізують енерговитрати. Зважаючи на токсичний ефект незамінних амінокислот, слід утриматися від вживання білків тваринного походження, на 1—2 доби припустима безбілкова дієта. Загальна енергетична цінність по-

Таблиця 1. Етіологічна структура при фульмінантному ВГ

Етіологія	Кількість хворих
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 неуточненого походження	2 (2,6%)

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за фульмінантним та субфульмінантним варіантами перебігу

Варіант перебігу	Кількість хворих
Фульмінантний	12 (15,4%)
Субфульмінантний	66 (84,6%)

винна 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 жирними емульсіями, спеціальними амінокислотними сумішами, які не містять незамінних амінокислот.

Лікувальний плазмаферез: проводили 2—3 сеанси через 24 год. Під час 1-го сеансу видаляли від 30 до 35% об'єму циркулюючої плазми (ОЦП), під час наступних — 20—25%. Заміщення — переважно кристалоїдними розчинами. Лише за низького рівня загального білка застосовували заморожену донорську плазму. Низький протромбіновий індекс не є перешкодою для плазмаферезу і не вимагає особливого режиму.

Ефекти плазмаферезу:

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

Інгібітори протеаз призначали внутрішньовенно в дозі не менше 1—2 тис. МО/кг/добу в перерахунок на контрикал. Разом із плазмаферезом призначення інгібіторів протеолітичних ферментів є основою профілактики та лікування ДВЗ-синдрому.

Глюкокортикостероїди (ГКС) — ще один важливий компонент комплексного лікування фульмінантного ВГ. Їх вводили із розрахунку 4—5 мг/кг внутрішньовенно по преднизолону, середня тривалість курсу становила 5—7 діб.

Дезінтоксикаційну терапію проводили «Реосорбілаком», кристалоїдними розчинами (глюкозо-інсуліно-калієва суміш, полііонні сольові розчини) з форсуванням діурезу салуретичними засобами.

Водночас призначали спіронолактон до 200 мг на добу.

Кисле середовище несприятливе для бактероїдів, які вважаються головним джерелом аміаку. Підкислення вмісту кишечника супроводжується пригніченням росту мікроорганізмів, які є головною причиною вторинних гнійних ускладнень при фульмінантному ВГ. Наслідком цього є також пригнічення утворення ними аміаку та фенолу й зменшення їхньої абсорбції, що неодмінно супроводжується зменшенням інтоксикації. З цією метою ми використали лактулозу. Вона практично не всмоктується, у товстій кишці стимулює розмноження анаеробних лактобацил, розкладається до жирних кислот, які й знижують рН (підкислюють вміст кишечника). Продуктом ферментації лактулози є також молочна й піровиноградна кислоти, які збільшують осмотичний тиск у товстій кишці, зумовлюючи послаблювальний ефект. При цьому майже вдвічі збільшується об'єм випорожнень, значно зменшується тривалість транзиту кишечником. Ефект лактулози можна порівняти з ефектом сифонної клізми.

Антибактерійну терапію проводили за наявності активних хронічних осередків інфекції та тоді, коли передбачувана тривалість лікування ГКС становила понад 2—3 доби.

Застосовували напівсинтетичні пеніциліни, аміноглікозиди II—III генерації, метронідазол, фторхінолони.

Метаболічна терапія — один з провідних методів патогенетичного лікування фульмінантного ВГ. Однак

ми не вважаємо за можливе застосовувати кілька засобів одночасно, навіть високоефективних (важливо утримуватися від поліпрагмазії, пам'ятати про тяжкі порушення метаболізму). Потрібен засіб із синергійною дією відносно згаданих вище лікувальних заходів. Таким лікарським засобом став «Цитраргінін» (сполука L-аргініну та бетаїну). Його призначають по 1—2 ампули 3 рази на добу всередину, часто через назогастральний зонд. Механізм дії цього препарату включає індукцію в печінці синтезу NO, який підвищує стійкість гепатоцитів до ішемії, запобігає агрегації та адгезії тромбоцитів (а водночас і ДВЗ-синдрому), зменшує перекисне окиснення ліпідів, гіпоксію, поліпшує мікроциркуляцію, захищає клітинні мембрани. Аргінін також ослаблює вторинне токсичне ураження печінки завдяки нейтралізації аміаку в циклі Кребса, тобто 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 окиснення холіну, який бере участь у перетворенні гомоцистеїну на метіонін. Бетаїн є попередником метіоніну й бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, зменшує нагромадження гліцеридів у гепатоцитах. Це важливо в умовах малобілкового харчування, коли достатня кількість калорій забезпечується за рахунок жирів.

Лікування проводиться і з урахуванням ускладнення. Наш досвід свідчить: що раніше розпочати інтенсивне лікування, то ліпший буде його наслідок. Відпадає потреба в синдромальній терапії, яка істотно ускладнює прогноз унаслідок неминучої поліпрагмазії.

Поліпрагмазія часто є причиною прогресування печінкової недостатності при фульмінантних ВГ. Призначення 10—15 препаратів, які діють на різні ланки патогенезу, в умовах спотвореного й порушеного метаболізму може призвести до непередбачуваних ефектів. Неможливо прогнозувати дію такої суміші препаратів на печінку й інші органи та системи. Тому, призначаючи якийсь засіб, треба вилучити якийсь із тих, що хворий уже отримує.

Найбільшу проблему в лікуванні створюють фульмінантні гепатити у осіб, що вживають наркотики, внаслідок виявів «синдрому скасування», які імітують симптоми печінкової енцефалопатії. Великою проблемою є розвиток гострої печінкової недостатності при гепатитах В + С з огляду на різну спрямованість патогенезу гепатитів В та С. Тому в одних випадках слабким був ефект ГКС, а в інших — недостатнім плазмаферез. А відтак у лікуванні змінювався провідний вектор втручання (на перший план — інгібітори протеаз, метаболічні засоби, детоксикаційні препарати).

Таким чином, унаслідок проведеної нами комплексної терапії фульмінантного ВГ отримано такі результати (табл. 3).

Отже, найсприятливіший ефект отримано у пацієнтів із субфульмінантним перебігом ВГ.

Усі хворі виписані додому з одужанням, у жодного з них не розвинувся цироз печінки.

Наведені дані свідчать, що з огляду на периопераційну летальність, тривалість та якість життя альтернативою консервативному лікуванню трансплантація печінки може бути лише за справжнього фульмінант-

Таблиця 3. Летальність при фульмінантній формі ВГ

Патологія	Кількість хворих	Загинули
Фульмінантний перебіг ВГ	12	10 (83,3%)
Субфульмінантний перебіг ВГ	66	7 (10,6%)
Взагалі при фульмінантній формі ВГ	78	17 (21,8%)

ного перебігу. Однак це потребує серйозних організаційних та фінансових витрат на державному рівні.

У майбутньому, після створення в нашій країні сприятливого законодавства, можна буде поліпшити результати завдяки впровадженню в практику термінової трансплантації донорської печінки, підбір якої може бути здійснений за час терапії фульмінантного ВГ.

Висновки

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

Комплексна базисна терапія фульмінантної форми ВГ сприяє виживанню та одужанню лише в разі одночасного застосування головних методів лікування (плазмаферез, ГКС, інгібітори протеаз, метаболічні засоби, детоксикаційна терапія). Найліпші наслідки зафіксовано у разі субфульмінантного перебігу фульмінантної форми ВГ.

Комплексна терапія фульмінантної форми ВГ може бути дієвою альтернативою трансплантації печінки. Саме вона дасть змогу виробити чіткі показання до цього методу лікування та визначити його справжню ефективність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Печінка А.М.* Порівняльне діагностичне значення біохімічних показників для раннього розпізнавання фульмінантної форми вірусних гепатитів // Лаб. діагност.— 2002.— № 2.— С. 3—8.
2. *Возіанова Ж.І., Шкурба А.В., Печенка А.М.* Клинико-лабораторные особенности и лечение фульминантной формы вирусных гепатитов // Врач. практ.— № 3.— 1998.— С. 13—17.
3. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты.— СПб: Теза, 1997.— 325 с.
4. *Bader, Teddy F.* Viral hepatitis: practical evaluation and treatment.— 3rd ed.— Seattle: Hogrefe & Huber, 2003.— 265 p.
5. *Hepatology. A Textbook of Liver Disease, 2-Volume Set.*— 4th ed. By D. Zakim, T.D. Boyer.— Elsevier, 2003.— 1535 p.
6. *Mele A.* Hot topics on acute viral hepatitis.— Roma: Istituto Superiore di Sanita, 2006.— 39 p.
7. *Thomas H.C., Lemon S.M., Zuckerman A.J.* Viral hepatitis.— 3rd ed.— Malden, Mass.: Blackwell Pub, 2006.— 876 p.

ТЕРМИНОЛОГІЯ І БАЗИСНА ТЕРАПІЯ ФУЛЬМІНАНТНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТА

А.М. Печинка, А.В. Шкурба

Несмотря на достигнутые значительные успехи в лечении типичной цитолитической формы острых вирусных гепатитов, лечение фульминантных форм остается проблематичным. В статье изложены предложения относительно терминологии и классификации фульминантного вирусного гепатита, а также опыт по тактике ведения этой формы заболевания. Комплексное лечение (плазмаферез, глюкокортикостероиды, ингибиторы протеаз, метаболитические средства, детоксикационная терапия) может быть действенной альтернативой трансплантации печени.

TERMINOLOGY AND BASIC THERAPY OF FULMINANT VIRAL HEPATITIS

A.M. Pechinka, A.V. Shkurba

Though the great achievements have been gained in the treatment of the typical cytolytic form of acute viral hepatitis, the management of its fulminant forms is still problematic. The article presents the proposals for the terminology and classification of the fulminant viral hepatitis, as well as the experience on the tactics of this disease form. Complex therapy (plasmapheresis, glucocorticoids, proteases inhibitors, metabolic preparations, detoxification therapy) can be the effective alternative to liver transplantation.