

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФУЛЬМИНАНТНОМ ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В И В + D

Е.В. Волчкова¹, Е.А. Богачева², Л.Н. Кокорева¹, Е.А. Немилостива¹, С.В. Сметанина², К.Т. Умбетова¹, В.Б. Ченцов², В.П. Чуланов³

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

² Инфекционная клиническая больница № 2, Москва

³ ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Рассмотрены современные патогенетические подходы к лечению больных с фульминантным течением острого вирусного гепатита В и В + D. Приведены результаты комплексного лечения пациентов с острым вирусным гепатитом В и В + D с включением в схему лечения противовирусного препарата ламивудина, что значительно улучшило прогноз данного заболевания. Полученные данные демонстрируют необходимость назначения противовирусной терапии данной категории пациентов вне зависимости от срока их поступления в стационар.

Ключевые слова: острый гепатит, HBV, HDV, печеночно-клеточная недостаточность, печеночная энцефалопатия, ламивудин

Острый вирусный гепатит (ОВГ) В остается основной причиной развития фульминантного гепатита, несмотря на достигнутые успехи в вакцинации против этого заболевания [1]. Фульминантный гепатит характеризуется развитием печеночной недостаточности, т. е. это проявление распространенной дегенерации печеночной паренхимы, в результате чего развивается ее всесторонняя функциональная несостоятельность (синонимы: эндогенная печеночная кома, печеночно-клеточная кома), которая сопровождается развитием энцефалопатии в течение 8 недель от первых клинических проявлений у лиц, не имеющих в анамнезе поражения печени [2]. Принято считать, что печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое нарушение функции мозга, обусловленное метаболическими расстройствами вследствие печеночной недостаточности. ПЭ проявляется патологическими нервно-мышечными и нейрофизиологическими нарушениями, расстройствами сознания, поведения, речи и интеллекта.

Развитие ПЭ следует рассматривать как результат комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких патогенных факторов. Патогенез ПЭ связан с влиянием на мозг многих эндогенных нейротоксинов, среди которых основное значение отводится аммиаку [2–4].

Хотя наибольшее количество аммиака образуется в толстой кишке при гидролизе белка и мочевины кишеч-

ной флорой и в скелетной мускулатуре при физической нагрузке, нельзя не учитывать его образование, пусть и в незначительных количествах, в почках, тонкой кишке, печени. В физиологических условиях поддерживается равновесие между образованием аммиака и его обезвреживанием. При печеночной недостаточности скорость метаболизма аммиака и других токсинов в печени снижается. Гипераммониемия при заболеваниях печени обусловлена снижением синтеза в ней мочевины и глутамина. Накопление аммиака в головном мозге обуславливает нарушение синтеза белков астроцитами, снижение активности нейрональных хлорных каналов, уменьшение продукции АТФ и возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата. Аммиак усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, повышая концентрацию ароматических аминокислот, в частности триптофана, что способствует синтезу “ложных” нейротрансмиттеров и серотонина. Нарастание концентрации аммиака повышает чувствительность серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и поведения. Ведущее значение аммиака в патогенезе ПЭ подтверждается нарастанием ее симптомов при приеме аммиакпродуцирующих веществ (белков), хотя четкая взаимосвязь между концентрацией аммиака в сыворотке крови и выраженностью симптомов ПЭ не установлена.

В патогенезе ПЭ кроме аммиака участвуют и другие эндогенные нейротоксины: меркаптаны, являющиеся

причиной печеночного запаха (“foetor hepaticus”), коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы. Эти вещества имеют сходные механизмы действия, обусловленные торможением Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах нервных клеток и усилением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг [4, 6]. Меркаптаны являются продуктами бактериального гидролиза серосодержащих аминокислот в толстой кишке, они образуются из метионина вследствие нарушения в печени процесса метилирования. Представляют собой летучие вещества, которые при поражении печени экскретируются легкими и обнаруживаются в выдыхаемом воздухе. Коротко- и среднецепочечные жирные кислоты образуются из пищевых жиров под воздействием кишечных бактерий и в результате неполного распада жирных кислот в печени при печеночно-клеточной недостаточности. Механизм их нейротоксичности связывают не только с торможением нейрональной Na^+/K^+ -АТФазы, но и с угнетением синтеза мочевины в печени, что способствует гипераммониемии. Уточняется вопрос о вытеснении ими триптофана из связи с альбуминами, что приводит к увеличению потока триптофана в головной мозг. Фенолы (дериваты тирозина и фенилаланина) также образуются в толстой кишке под воздействием бактериальной микрофлоры. В экспериментах на животных показано, что высокие концентрации фенолов могут приводить к развитию печеночной комы. Следовательно,

важной причиной функциональных нарушений астроглии при заболеваниях печени является аминокислотный дисбаланс, способствующий синтезу “ложных” нейротрансмиттеров и характеризующийся увеличением содержания в крови ароматических аминокислот (фенилаланин, триптофан, тирозин), а также снижением уровня аминокислот с разветвленной боковой цепью. Соотношение этих аминокислот (валин + лейцин + изолейцин/фенилаланин + тирозин + триптофан) отражает коэффициент Фишера. У здорового человека он составляет 3,0–3,5, но при ПЭ снижается до 1,5–1,0 и ниже. Поступление в головной мозг большого количества ароматических аминокислот, являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, вызывает торможение ферментной системы, превращающей тирозин в ДОФА (диоксифенилаланин). ДОФА преобразуется в дофамин и норадреналин. Уменьшение синтеза данных физиологических веществ приводит к неадекватной нейротрансмиссии. Увеличение в ЦНС “ложных” нейротрансмиттеров – фенилэтанолamina, октопамина, тирамина – способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию признаков ПЭ. Существует предположение, что “ложные” нейротрансмиттеры могут синтезироваться не только в ЦНС, но и кишечной микрофлорой при декарбоксилации некоторых аминокислот. Затем при печеночной недостаточности или портосистемных анастомозах они попадают в ЦНС и вызывают ПЭ. Значение аминокислотного дисбаланса в патогенезе ПЭ подтверждается повышенными концентрациями октопамина в крови и моче у больных циррозом печени с ПЭ.

В патогенезе ПЭ определенное значение имеет также увеличение уровней серотонина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и рецепторов к ним в головном мозге. Теория усиленной ГАМКергической передачи основана на повышении тонуса ингибиторной нейротрансмиттерной системы, что обусловлено снижением печеночного клиренса ГАМК, образующейся в кишечнике. Избыточное поступление ГАМК в головной мозг в условиях отека астроглии также приводит к усилению нервно-психических

нарушений, характерных для ПЭ [4].

Лечение больных ПЭ включает мероприятия, направленные на устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ, ослабление действия липополисахаридов грамотрицательных бактерий и всей совокупности патогенных агентов, поступающих по системе воротных вен из кишечника, снижение образования и абсорбции аммиака, других токсических метаболитов, улучшение их детоксикации, использование препаратов, модифицирующих соотношение нейромедиаторов.

С этой целью для лечения больных с ПЭ применяют следующие группы препаратов:

- способствующие уменьшению образования аммиака в кишечнике (лактоулоза, лактиол, антибиотики);
- связывающие аммиак в крови (натрия бензоат, натрия фенилацетат);
- усиливающие обезвреживание аммиака в печени (орнитина аспарат, орнитина α -кетоглутарат);
- с различным механизмом действия (аминокислоты с разветвленной боковой цепью, цинк).

Для санации кишечника на максимальном его протяжении применяют высокие очистительные клизмы с натриево-ацетатным буфером (рН 4,5) или лактулозой. Общий объем вводимых растворов должен быть не менее 1000 мл дважды в день. Пероральные слабительные средства при выраженной ПЭ вводят через назогастральный зонд. Применяются 10 %-ный раствор маннитола, 20–30 %-ный раствор сульфата магния (50–100 мл) или комплексный раствор, в состав которого входят гидрокарбонат натрия, хлорид натрия, хлорид калия, сульфат натрия и полиэтиленгликоль.

С целью уменьшения образования аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры назначают антибиотики широкого спектра действия в течение 5–7 дней. Препаратами выбора являются фторсодержащие хинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин), цефалоспорины III поколения, ванкомицин; все более широкое применение находит новый антибиотик с низкой резорбцией из кишечника – рифаксимин. Назначают рифаксимин в суточной дозе 1200 мг с длительностью курса 1–2 недели, метронидазол в дозе 250 мг 4 раза в сут-

ки. Ранее применявшиеся с этой целью аминоклиозиды (внутри или ректально), в частности неомицин в дозе 6–8 г/сут, используются редко вследствие их ото- и нефротоксичности.

Для уменьшения поступления аммиака и других токсических метаболитов в кровеносное русло, а также с целью коррекции нарушения моторики тонкой кишки, избыточного бактериального роста как основных факторов гипераммониемии применяется неадсорбируемый дисахарид лактулоза. Данный препарат снижает внутрикишечный рН, ингибирует размножение бактерий-аммониепродуцентов, нарушает всасывание аммиака и аминокислотных соединений, способствует их утилизации и быстрому выведению из кишечника с калом, а также препятствует расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Выведение связанных ионов аммония происходит при развитии слабительного эффекта.

Лечение больных с острой ПЭ рекомендуется начинать с введения очистительных клизм (300 мл лактулозы на 700 мл воды) 2–3 раза в день. Для приема внутрь лактулоза может назначаться длительно в виде порошка по 20–30 г 3 раза в сутки или сиропа по 15–30 мл 3–5 раз в день после еды. Дозу лактулозы для больных подбирают индивидуально до появления послабляющего эффекта (стул мягкой консистенции – 2–3 раза в сутки). При тяжелой ПЭ препарат применяют и внутрь (через зонд), и в виде клизм. Побочные эффекты лактулозы включают тошноту, рвоту, потерю аппетита, вздутие живота, диарею, тенезмы.

Лактиол относится ко второму поколению дисахаридов, он не инактивируется и не абсорбируется в тонкой кишке, расщепляется бактериями в толстой кишке. Лактиол применяется в суточной дозе 30 г, он в меньшей степени вызывает диарею и метеоризм.

Натрия бензоат и натрия фенилацетат связывают токсические метаболиты в кровеносном русле и используются для лечения пациентов с врожденными дефектами ферментов орнитинового цикла.

К группе промежуточных метаболитов цикла мочевины относятся орнитина аспарат, орнитина α -кетоглутарат и

аргинина малат. Механизмы действия данных соединений определяются включением в орнитинный цикл в качестве субстратов, а также стимуляцией активности ферментов орнитинового цикла. В России наибольшее распространение получил препарат, состоящий из комбинации естественных для человеческого организма аминокислот L-орнитина и L-аспартата (Гепа-Мерц). Он эффективно контролирует гипераммониемию за счет прямого взаимодействия с аммиаком, способствуя детоксикации аммиака в печени путем стимуляции нарушенного синтеза мочевины и глутамина. Орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах активность карбамоилфосфатсинтетазы I — основного фермента орнитинового цикла, следствием чего являются детоксикация аммиака и синтез мочевины. Аспартат стимулирует в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге глутаминсинтетазу, что также способствует связыванию избытка аммиака. Орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины: орнитин включается в цикл мочевины, а аспартат — на этапе синтеза аргининсукцината. К положительным эффектам препарата Гепа-Мерц при ПЭ следует отнести угнетение катаболизма белка в мышцах, нормализацию соотношения аминокислот в крови и антиоксидантное действие. По данным рандомизированных клинических исследований, эффективность различных форм препарата варьировалась от 40 % при выраженных стадиях ПЭ до 70–100 % при ее начальных признаках. Гепа-Мерц выпускается как в виде раствора для внутривенной инфузии (5 г активного вещества в ампуле), так и в форме гранулята (3 г активного вещества в одном порошке) для перорального приема. Его можно применять на любой стадии ПЭ: от латентной до коматозной. Используемые схемы введения предусматривают внутривенное капельное введение 20–30 г препарата в 500 мл изотонического раствора по 55 капель в минуту ежедневно в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием по 9–18 г в сутки. Комбинация внутривенного и перорального способов применения препарата возможна для достижения более быстрого и стойкого эффекта. Комбинированное лечение

препаратом Гепа-Мерц и лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов. Включение препаратов Гепа-Мерц и лактулозы в комплексную терапию ПЭ при фульминантном течении ОВГ В благоприятно влияет на дезинтоксикационную функцию печени. Из побочных эффектов препарата Гепа-Мерц при внутривенном введении иногда возможны тошнота и в редких случаях рвота, которые имеют преходящий характер и исчезают при уменьшении скорости инфузии. Препарат Гепа-Мерц не следует назначать при выраженной почечной недостаточности.

Инфузионный препарат Гепасол А, в состав которого входят L-аргинин, L-аспарагиновая кислота, L-яблочная кислота, сорбит и витамины группы В, является средством для парентерального питания больных с гипераммониемией и заболеваниями печени. Он обладает метаболическим, гепатопротекторным, дезинтоксикационным и умеренным иммуномодулирующим действиями. Эффект Гепасола А основан на введении в организм важных продуктов метаболизма, участвующих в цикле трикарбоновых кислот при синтезе мочевины и других биохимических процессах. L-аргинин способствует превращению аммиака в мочевину, связыванию токсичных ионов аммония, образующихся при катаболизме белков в печени. L-яблочная кислота участвует в образовании АТФ (цикл Кребса), являясь предшественником аспартата, который активно связывает аммиак. Вместе с сорбитом L-яблочная кислота обеспечивает организм энергией. Гепасол А способствует уменьшению интоксикации за счет усиления метаболизма аммиака как в печени, так и в головном мозге. Гепасол А повышает антиоксидантный потенциал сыворотки крови. Препарат вводят внутривенно капельно в дозе 500 мл со скоростью 40 капель в минуту 2 раза в сутки. Гепасол А удовлетворительно переносится больными. Противопоказаниями к его применению являются непереносимость сорбита, фруктозы, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы, проявления алкалоза, отравление метанолом, тяжелая почечная недостаточность. Положительный клинический эффект инфузий аминокислот с разветвленной цепью связан с уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшением обменных процессов в головном мозге. Аминокислоты с разветвленной цепью являются важным источником белка для пациентов с ПЭ, которым показано ограничение пищевого белка.

Повышение уровня бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга служит основанием для использования в терапии ПЭ флумазенила — антагониста бензодиазепиновых рецепторов. Препарат назначают внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно по 5 мг/ч с последующим переходом на пероральный прием в дозе 50 мг/сут. На фоне лечения отмечается уменьшение выраженности церебральной дисфункции у больных циррозом печени. Эффективность препарата выше при ПЭ, спровоцированной приемом барбитуратов или бензодиазепинов. Для лечения пациентов с латентной ПЭ флумазенил не применяется.

При развитии ПЭ важно обеспечить больных полноценной диетой за счет временного ограничения поступления белка с пищей и увеличения потребления пищевых волокон. При латентной ПЭ белок рекомендовано ограничить до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I–II стадиях ПЭ — до 30 г/сут (0,4 г/кг). При III–IV стадиях ПЭ больных переводят на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Белок должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости. Растительные белки богаты орнитином и аргинином, содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. Длительное и резкое ограничение белка в питании больных с ПЭ нецелесообразно, т. к. способствует катаболизму эндогенных протеинов и повышению концентрации азотсодержащих соединений в крови. После улучшения клинического состояния больного содержание белка в диете увеличивают в среднем на 10 г каждые три дня до ежедневного потребления 1–1,5 г/кг массы тела (80–100 г/сут).

Коагуляционные расстройства купируются с помощью адекватного введения свежемороженой плазмы до нормализации лабораторных показателей.

В последние годы появилось большое количество сообщений о целесообразности введения в схему лечения больных с фульминантным течением ОВГ В противовирусного препарата ламивудин [7, 8]. Основываясь на всех выше приведенных принципах, было проанализировано лечение 18 больных (группа I), в т. ч. 11 с ОВГ В и 7 с ОВГ В + D, поступивших на лечение в ИКБ № 2 с 2006 по 2009 г. Диагноз устанавливался на основании анамнестических, эпидемиологических и клинико-лабораторных данных, включая ПЦР. Средний возраст больных составил 24 года (от 15 до 30 лет), в группу входили 16 мужчин и 2 женщины. Основным фактором риска инфицирования была наркомания. Шесть пациентов были госпитализированы на 10-й день и 12 больных — с 11-го по 15-й день заболевания. В данной группе пациентов помимо всего комплекса перечисленных препаратов был назначен ламивудин. Показанием к его назначению в суточной дозе 150 мг послужили признаки развития острой печеночной недостаточности (ПЭ

II–III ст.) и снижение протромбинового индекса < 40 отн. % (минимально — до 29 %) на 9–19-й день госпитализации [8]. Группой сравнения послужили 8 пациентов (группа II), находившихся на лечении с 2000 по 2006 г. в ИКБ № 2 с диагнозом ОВГ В (2 пациента) и В + D (6 больных), в возрасте от 19 до 31 года (средний возраст — 25 лет), в группу входили 6 мужчин и 2 женщины. Двое больных были госпитализированы на 3-й день болезни, трое — с 6-го по 8-й, двое — на 14-й и один — на 21-й день. У всех пациентов группы II на 3–9-й день госпитализации развились признаки острой печеночной недостаточности (ПЭ II–III ст.) и снижение протромбинового индекса < 40 отн. %. Всем больным II группы проведена интенсивная медикаментозная терапия с включением перечисленных в данной статье групп препаратов (свежезамороженная плазма, антибиотикотерапия внутрь и в клизмах, дезинтоксикационная терапия + орнитина аспартат, лактулоза и т. д.), за исключением ламивудина.

В группе I после назначения ламивудина у 16 больных на 5-е сутки полностью

исчезли симптомы острой ПЭ, к 10-м суткам биохимические показатели имели выраженную положительную динамику: уровень общего билирубина снизился с 880 ± 350 до 350 ± 150 мкмоль/л, АЛТ — с 2644 ± 764 до 984 ± 534 МЕ, протромбиновый индекс превысил 60 отн. %. Шестнадцать больных были выписаны с клиническим выздоровлением, двое пациентов скончались на 4-й и 5-й дни развития признаков ПЭ, несмотря на весь комплекс проводившихся лечебных мероприятий. Во II группе 7 больных скончались, а 1 пациент с диагнозом ОВГ В тяжелого течения был выписан с клиническим выздоровлением.

Таким образом, результаты исследования по включению ламивудина в суточной дозе 150 мг в комплексную терапию больных ОВГ В и ОВГ В + D с клинической картиной острой печеночной недостаточности и снижением протромбинового индекса < 40 отн. % демонстрируют необходимость назначения противовирусной терапии данной категории пациентов вне зависимости от срока поступления в стационар, что значительно улучшает прогноз заболевания.

Гепат-Мерц®

Эффективен при
острых и хронических гепатитах ■ токсических поражениях печени
жировой дистрофии печени ■ циррозах печени

Гепат-Мерц
гранулят



Гепат-Мерц
Инфузионный
концентрат

Гепат-Мерц (L-орнитин-L-аспартат)

Производитель: «Мерц Фарма ГмБХ и Ко. КГаА», Германия, Франкфурт-на-Майне
Представительство в России: (495) 257-38-10 www.merz.ru

Рег. удостоверение П №015093/01, П №015093/02 от 22.03.2007

ЛИТЕРАТУРА

1. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832–38.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЕОТАР Медицина, 1999. 864 с.
3. Conn HO, Bircher J. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies. Bloomington. Illinois: Medi Ed Press, 1994;243.
4. Fitz GJ. Hepatic Encephalopathy, Hepatopulmonary Syndromes, Hepatorenal Syndrome, Coagulopathy, and Endocrine Complications of Liver Disease. *Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed. 2002;1543–49.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: Вести, 2002. 416 с.
6. Цодиков Г.В., Богомолов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2003. № 5. С. 76–80.
7. Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 2008;47(14):1293P99.
8. Wang Y-M, Tang Y-Z. Antiviral therapy for hepatitis B virus associated hepatic failure. *Hepatobil Pancreat Dis Int* 2009;8(1):17–24.

Информация об авторах:

Волчкова Е.В. — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (916) 109-20-27, e-mail: antononina@rambler.ru;

Богачева Е.А. — заведующая отделением КИБ № 2.

Тел. 8 (495) 365-18-22;

Кокорева Л.Н. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инф. болезней, ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (495) 365-27-77;

Немилюстива Е.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инф. болезней, ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (495) 365-27-77;

Сметанина Светлана Васильевна — кандидат медицинских наук, зам. главного врача КИБ № 2.

Тел. 8 (916) 126-79-64;

Умбетова К.Т. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инф. болезней, ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.

Тел. 8 (495) 365-27-77;

Ченцов В.Б. — доктор медицинских наук, заведующий ОРИТ КИБ № 2.

Тел. 8 (495) 365-51-01;

Чуланов В.П. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Тел. 8 (495) 748-88-74