

УДК 616.36-002-022.6-036.11-036.17-008.64-083.98

*Н.В. Кабанова, Е.А. Чебалина, Г.В. Головина, С.В. Савенко***ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМИ ОСТРЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Вирусные гепатиты рассматриваются ВОЗ как серьезная проблема, что обусловлено их глобальным распространением, часто длительным и тяжелым течением, неблагоприятными ближайшими и отдаленными последствиями. Цель исследования – оптимизировать методы диагностики и интенсивной терапии у пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной тяжелыми острыми вирусными гепатитами, путем изучения особенностей клинического течения, определения степени тяжести, оценки центральной и органной (печеночной и мозговой) гемодинамики. Нами обследованы 37 пациентов с печеночной недостаточностью, обусловленной острыми вирусными гепатитами А (3), вирусными гепатитами В (32), гепатитами неуточненной этиологии (2) в среднем возрасте $34,24 \pm 2,75$ лет, 46% из которых составили женщины. Средняя продолжительность желтухи составила 10,9 суток. 35 пациентов находились во II стадии острой печеночной недостаточности – выраженной (декомпенсированной), 2 пациента – в III стадии – терминальной (дистрофической). Контрольную группу составили 53 здоровых добровольца. 258 архивных историй болезни составили группу сравнения. Проводили исследование на маркеры вирусных гепатитов А, В и С, развернутый биохимический анализ крови, пробу Реберга, определение лейкоцитарного индекса интоксикации. Исследование сердечного выброса и органного кровотока проводили методом реографии. Оценивали поведение, эмоциональное состояние, уровень сознания. Пациентов обследовали до и после лечения. Для статистической обработки использовали статистический пакет «STADIA». Проведенная программа интенсивной терапии позволила у пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной острыми вирусными гепатитами В и А, снизить по сравнению с исходными величинами уровень ферментемии, билирубинемии за счет обеих его фракций, улучшить свертывающие свойства крови, уменьшить выраженность эндогенной интоксикации. Достигнуты стабильные показатели центральной гемодинамики, отмечено улучшение гемодинамики печени. Позитивные действия программы интенсивной терапии проявилось и в относительно быстрой коррекции когнитивных функций с нивелированием симптомов печеночной энцефалопатии. Тяжесть состояния пациентов с острыми вирусными гепатитами В и А обусловлена печеночно-клеточной недостаточностью (II стадия) и печеночно-клеточной несостоятельностью (III стадия), разница между которыми определяется степенью тяжести геморрагического синдрома и гипопротенемии. Несоответствие клинической картины острой печеночной недостаточности с функциональными печеночными тестами делает необходимым их многократное исследование. У пациентов с острой печеночной недостаточностью, обусловленной острыми вирусными гепатитами В и А, в разгар болезни отмечены ишемия печени, нарушение гепатопортального и мозгового кровотока, на фоне гипердинамического типа кровообращения. Проведение программы интенсивной терапии пациентам с острой печеночной недостаточностью, обусловленной острыми вирусными гепатитами В и А, позволило снизить летальность с 14,05% до 4,3%.

Ключевые слова: вирусный гепатит, печеночная недостаточность, лечение.

По данным ВОЗ, острая печеночная недостаточность (ОПечН) занимает 3 место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологии, что связано с ухудшением экологического состояния окружающей среды, снижением уровня жизни людей, ухудшением качества пищевых продуктов, увеличением потребления некачественного алкоголя, широким распространением вирусных инфекций. Обширный спектр нарушений функции печени варьирует от умеренного до фульминантного [1, 21].

Основной причиной поражения печени, в том числе, фульминантного течения, регистрируемой примерно у 2/3 пациентов (60-

70%), являются вирусные гепатиты (ВГ). Это послужило основанием выделить особую форму болезни – «фульминантный ВГ» или «фульминантную форму ВГ» с указанием его этиологии [16]. По данным ВОЗ, фульминантный ВГА развивается у 2% пациентов старше 40 лет, составляя 0,1-0,4% от всех клинически выраженных форм заболевания, с общей летальностью 0,2-0,4% [19]. Факторами, способствующими развитию фульминантного ВГА, служат сопутствующие болезни печени, почек и аллергические заболевания. ВГВ определяет практически всю летальность при вирусных гепатитах. ОПечН при ВГВ констатируют у 10%-18% пациентов, 63% женщин в среднем

возрасте 39 лет со смертностью 1% (5000 в год) [8]. Фульминантный гепатит, этиологически связанный с ВГВ, наблюдают менее чем у 1-2% заболевших, из которых умирает около 70% [20]. В США ежегодно регистрируют порядка 2000 пациентов с фульминантной ОПечН, в Германии – 150 пациентов [7]. На их долю приходится 0,1% общей смертности, 6% летальных исходов, связанных с патологией печени, и 6% трансплантаций печени. ВГ является причиной ОПечН у 95-100% пациентов в Индии [14, 18].

В последние годы с проблемой острых ВГ столкнулись миллионы людей. Эти опасные инфекционные заболевания получили колоссальную распространенность по всему миру во многом из-за несоблюдения правил гигиены и отсутствия должной информации о путях распространения вируса, методах защиты и лечения. Сочетание двух и более факторов, повреждающих печень (вирусная инфекция, алкоголь, наркотики, гепатотоксичные препараты и вещества), быстро приводят к развитию ОПечН и летальному исходу [17]. По данным ВОЗ в разных странах мира ежегодно около 300 тыс. человек заболевают ВГВ, а 600 тыс. людей ежегодно умирает. В США ежегодно регистрируют более 250 тыс. новых заболеваний острыми ВГ (2,9% на 100 тыс. населения) и больше среди мужчин (3,7), чем женщин (2,2), а заболеваемость острым ВГВ составила 67% [13]. В странах Восточной Европы заболеваемость ВГА равна 250 на 100 тыс. населения в год [9, 12]. В 2001-2004 годах в России заболеваемость острыми ВГ составила 134,9 на 100 тыс. населения, острым ВГВ – 18,1-21,90/0000 [4]. В Украине среднегодовой показатель заболеваемости ВГВ равен 18,5 на 100 тыс. населения, а ВГА в 2002 – 69,59 на 100 тыс. населения [5]. В 2002 году в США выполнено 40% из 4771 трансплантаций печени пациентам с ВГВ и ВГС. На сегодняшний день 2% всех ежегодных трансплантаций печени связаны с ВГ А, В, С и D при ежегодной потребности в ней – 10-20 на 1 млн. населения (50%) [15]. Намечаются перспективы применения трансплантации печени при фульминантной ОПечН при ВГ и в России [2, 3].

Высокий уровень летальности делает актуальным поиск путей совершенствования программы интенсивной терапии ОПечН, обусловленной острыми ВГ [4, 5]. Вместе с тем, на

современном этапе, ни один метод лечения, в том числе трансплантация печени, несмотря на несомненные успехи и широкие перспективы, при фульминантной ОПечН, обусловленной острыми ВГ, в отличие от фульминантной ОПечН иного генеза, не обеспечивает радикального решения проблемы, так как успех интенсивной терапии ОПечН при ВГ находится в прямой зависимости от сроков ее проведения [3, 19].

В клинической практике нет единых подходов к оценке тяжести острых ВГ, ранней диагностике фульминантной печеночной недостаточности, особенно прогнозированию угрозы ее развития. При оценке тяжести пациентов, как правило, учитывают динамику показателей трансаминаз, билирубина, мочевины плазмы крови [6, 10]. Сложной и до конца не решенной задачей является и определение программы интенсивной терапии ОПечН у пациентов с острыми ВГ [11]. Ряд спорных и противоречивых суждений остается и в представлении об изменениях показателей центральной и органной гемодинамики у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГ. Сопоставление показателей, характеризующих кровообращение печени, с результатами биохимического и клинического обследования, позволит оптимизировать диагностику и интенсивную терапию ОПечН, обусловленной острыми тяжелыми ВГ.

Цель исследования – оптимизировать методы диагностики и интенсивной терапии у пациентов с ОПечН, обусловленной тяжелыми острыми ВГ, путем изучения особенностей клинического течения, определения степени тяжести, оценки центральной, печеночной и мозговой гемодинамики.

Материал и методы

Нами обследованы 37 пациентов с острыми ВГА, ВГВ, находившимися в отделении реанимации и интенсивной терапии для инфекционных пациентов Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка в 2007-2009 гг. Показанием для перевода пациентов в отделение реанимации была ОПечН, обусловленная острыми ВГВ, ВГА, с риском развития и развившейся фульминантной формой острого гепатита, с нарастающими симптомами интоксикации и признаками гепатогенной энцефалопатии. Средний возраст пациентов был

34,24±2,75 лет, 46% из них составили женщины. 32 пациента поступили с клиникой ОПечН, обусловленной ВГВ, 3 пациента – с ОПечН, обусловленной ВГА, у 2 пациентов ОПечН была вызвана острым ВГ неуточненной этиологии. Продолжительность желтухи у пациентов до поступления в отделение реанимации колебалась от 1 до 30 суток, в среднем составляя 10,9 суток. 35 пациентов находились во II стадии ОПечН – выраженной (декомпенсированной), 2 пациента – в III стадии – терминальной (дистрофической).

Контрольную группу составили 53 здоровых добровольца, соответствующих по полу и возрасту. Нами проанализированы 258 архивных историй болезни пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГ, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии для инфекционных пациентов ЦГКБ № 1 г. Донецка в 2002-2006 гг., которые составили группу сравнения.

Диагнозы пациентам ставили в полном соответствии с классификацией экспертов ВОЗ (Лос-Анджелес, 1996). Перечень обязательных исследований производили в полном соответствии со «Стандартами (протоколами) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» (1998). Всем пациентам проводили исследование на маркеры ВГ А, В и С. Определялись антигены гепатита В (HBsAg, HBeAg), антитела к гепатиту В (AntiHBs, AntiHBe, IgM анти HBcor, IgG анти HBcor), антитела к гепатиту С (AntiHCV) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Рош-Москва», а также полимеразной цепной реакции HCV RNA и HBV DNA с использованием наборов фирмы «Литех» (Москва). Развернутый биохимический анализ крови включал определение концентрации общего билирубина, конъюгированной и неконъюгированной его фракций, общего белка, протромбинового индекса, толерантности плазмы к гепарину, концентрации фибриногена, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартаминотрансферазы (АсАТ). Определение биохимических параметров сыворотки крови проводили унифицированным методом на аппарате фирмы «Hitachi-902» (Австрия). Унифицированными методами выполняли биохимический анализ крови и мочи из суточного диуреза (проба Реберга) с определением концен-

трации мочевины, креатинина с последующим расчетом парциальных почечных функций: скорости клубочковой фильтрации, минутного диуреза. В комплексной оценке степени эндогенной интоксикации учитывали ее клинические проявления и определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ).

Исследование сердечного выброса (МОК) проводили методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко. Рассчитывали показатели центральной гемодинамики: ударный объем (УО), частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПС). Одновременно с общей реограммой записывали реогепаграмму (РГГ) и реоэнцефалограмму (РЭГ) с последующим расчетом показателей органного кровотока: реографического систолического индекса (РИс), реографического диастолического индекса (РИд), времени максимального систолического кровенаполнения органа (α), показателя скорости пульса (ПСР), отношения амплитуд (Ас:Ад), продолжительности диастолической волны реограммы (Тд, сек), сопротивления исследуемого участка тела (R). Оценивали форму реографической кривой.

С целью своевременной диагностики стадий печеночной энцефалопатии проводили динамический клинический контроль неврологического статуса пациентов с оценкой поведения, эмоционального состояния, сознания, неврологических симптомов. Оценка неврологического статуса включала также проверку симптома «хлопающего тремора», пробу «автографа» (письмо на нелинованной бумаге), складывание простейших геометрических фигур из спичек, правило «семерки», Raitan-тест. Применяли интегральную оценку степени выраженности угнетения сознания по шкале ком Глазго [22]. Клинический контроль дополняли повторной регистрацией реоэнцефалограммы.

Этапы исследования: первый при поступлении пациентов с острыми вирусными гепатитами в отделение инфекционной реанимации, второй – после окончания лечения. Сопоставляли показатели гомеостаза пациентов с острыми вирусными гепатитами до и после лечения и с контрольными. Для статистической обработки полученных результатов применяли статистический пакет «STADIA».

Результаты и обсуждение

Пациенты, находящиеся во II стадии ОПечН, жаловались на слабость, диспепсические расстройства, желтуху, наличие геморрагического синдрома, отеки. При поступлении печень у пациентов была увеличена (преимущественно за счет левой доли) уплотнена, с закругленным краем, ровной поверхностью, умеренно болезненна при пальпации. Увеличение селезенки наблюдали приблизительно у 50% пациентов. Повторный учет размеров печени по данным перкуссии и пальпации, проводимый через короткие интервалы времени, позволял оценить темпы прогрессирования ОПечН. Проявления геморрагического синдрома (мелкие единичные подкожные кровоизлияния в кожу, особенно на локтевых сгибах, голених, и конъюнктиву, кровоточивость десен, необильные носовые, кровотечения, микрогематурию), объясняли критическим снижением синтеза продуцируемых печенью прокоагулянтов, тромбоцитопенией, тенденцией к гипофибриногемии. Снижение протромбинового индекса менее 60% мы наблюдали у 75,6% пациентов. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы характеризовались брадикардией, артериальной гипотонией, расширением границ сердца, приглушенностью тонов сердца, систолическим шумом на верхушке и в точке Боткина, акцентом II тона над лёгочной артерией, экстрасистолами. Количество баллов по шкале Глазго снижалось во II стадии до 14-11, характеризуя фазу прекомы. В III стадии у пациентов появлялись признаки полиорганной недостаточности (гепаторенальный синдром, печеночная кома), артериальная гипотония, тахикардия. Попытки повысить артериальное давление (АД) за счет объема циркулирующей крови (инфузионная терапия) или за счет общего периферического сопротивления (вазоактивные препараты) приводили к кратковременному положительному результату. Количество баллов по шкале Глазго равнялось у них от 9-10 (сопор) до 4-8 (кома). У 6 пациентов тяжесть состояния усугубилась развитием гепаторенального синдрома со снижением клиренса креатинина до $16,44 \pm 1,38$ мл/мин (в контроле $167,7 \pm 7,9$ мл/мин, $p < 0,001$).

Таким образом, результаты клинического и биохимического обследований пациентов с

острыми ВГВ и ВГА при поступлении по сравнению с контролем выявили у них печеночно-клеточную недостаточность (II стадия) и печеночно-клеточную несостоятельность (III стадия) с наличием гепатопривного синдрома (гипопротеинемия, гипопротромбинемия, тенденция к гипофибриногемии, гипербилирубинемия за счет неконъюгированной фракции), синдромами цитолиза (повышение активности в плазме крови индикаторных ферментов (АлАТ, АсАТ) и холестаза (гипербилирубинемия за счет конъюгированной фракции), мезенхимально-воспалительным (лейкопения, дезорганизация лейкоцитарно-лимфоцитарного комплекса в виде палочкоядерного нейтрофилеза, сегментоядерной нейтропении, лимфоцитоза, моноцитоза). Синтез мочевины в печени падал, характеризуя снижение функции детоксикации в печени. После проведенной интенсивной терапии по сравнению с исходными величинами, у пациентов появилась тенденция к увеличению мочевины, фибриногена, снижался общий билирубин и его фракции, уменьшалась ферментемия, улучшались свертывающие свойства крови, сохранялась лейкопения, палочкоядерный нейтрофилез, сегментоядерная нейтропения, лимфоцитоз, моноцитоз (табл. 1.).

У пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА при поступлении по сравнению с контролем отмечено увеличение УО, МОК, УИ на фоне снижения величин систолического артериального давления (АДсисст.), диастолического артериального давления (АДдиаст.), среднего артериального давления (АДср.), ОПС, что свидетельствовало о наличии у них гипердинамического типа кровообращения (табл. 2.). В патогенезе артериальной гипотонии принимали участие сосудистый компонент (вазодилатация, снижение ОПС) при стабильных показателях объемного (объем внеклеточной жидкости) компонента.

Изучение показателей центральной гемодинамики у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА, после проведенного лечения показывает, что указанная тенденция сохраняется, за исключением величины МОК, которая после лечения не отличается от контроля.

Качественная оценка РГГ у пациентов по сравнению с контролем свидетельствовала о патологическом ее характере: уплощение, бо-

Таблиця 1.

Динамика біохімічних і клінічних показателів крові у пацієнтів с ОПечН, обумовленої ВГВ і ВГА, під впливом лікування ($M \pm m$)

Показатели крови	Пацієнти с ВГВ и ВГА, n=26		Контроль, n=53
	До лікування	Після лікування	
Мочевина, ммоль/л	4,03±0,28 ааа	4,84±0,36 ааа	6,21±0,22
Креатинин, мкмоль/л	83,70±4,15 вв	110,17±7,61 аа	82,12±1,93
Общий белок, г/л	68,58±1,45 аа	65,93±1,78 ааа	75,47±1,60
Общий билирубин, мкмоль/л	345,23±18,08 ааа, ввв	204,4±17,81 ааа	14,4±0,66
Прямая фракция билирубина, мкмоль/л	232,27±11,4 ааа, ввв	146,54±14,70 ааа	4,21±0,46
Непрямая фракция билирубина, мкмоль/л	113,71±9,06 ааа, ввв	59,74±5,75 ааа	13,13±0,44
Протромбиновый индекс, %	74,96±2,29 аа, в	82,60±1,38	85,18±3,06
Фибриноген, г/л	3,74±0,25	4,45±0,31	5,50±1,21
АлАТ, ммоль/(чл)	9,88±0,35 ааа, вв	7,27±0,64 ааа	0,74±0,16
АсАТ, моль/(чл)	4,04±0,28 ааа, вв	2,61±0,29 ааа	0,38±0,06
Время рек.плазмы, сек	181,0±14,40 ааа, в	291,67±36,07 ааа	83,39±4,00
ТПГ, мин	10,15±0,77 в	14,5±0,94 ааа	7,91±0,23
Глюкоза крови, ммоль/л	6,81±0,41 ааа	6,29±0,45 ааа	4,03±0,09
ЛИИ	1,74±0,15 ааа	1,87±0,22 аа	2,56±0,05
Тромбоциты, Г/л	202,57±11,23 ааа, в	238,32±10,85 ааа	284,33±6,90
Лейкоциты, Г/л	5,75±0,33 ааа	6,41±0,23 ааа	7,82±0,15
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,31±0,87	6,71±0,76 а	4,64±0,18
Сегментоядерные нейтрофилы, %	55,14±2,12 ааа	53,43±3,73 аа	67,06±1,93
Лимфоциты, %	29,67±1,88 а	31,62±2,57 а	24,36±0,35
Моноциты, %	7,81±0,78 ааа	6,95±0,61 ааа	2,52±0,21

Примечание: а – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,05$; аа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,01$; ааа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,001$; в – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,05$; вв – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,01$; ввв – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,001$

лее низкий вольтаж с нечеткой дифференцировкой волн, часто уплощенной, двугорбой вершиной, вплоть до появления «систолического плато», увеличение времени подъема систолической с появлением на восходящей части систолической волны дополнительных волн. Увеличивалась продолжительность диастолической части волны. Последняя деформирована, растянута, с наличием дополнительных волн на нисходящей части. Указан-

ные изменения формы РГГ характеризовали уменьшение артериального кровенаполнения печени, замедление оттока крови из печени. Пресистолическая волна встретилась у 18% наших пациентов. Появление ее связано с сокращением предсердий и возникающим в это время препятствием оттоку крови по печеночным и полым венам. Изменение количественных характеристик РГГ у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА, в исхо-

дном состоянии по сравнению с контролем свидетельствовало об уменьшении артериального кровенаполнения печени (РИС, А:В). Показатели сопротивления артериальных печеночных сосудов (α , ПСП) при поступлении свидетельствовали о снижении их тонуса. Уменьшение артериального притока могло быть следствием снижения пульсовых колебаний артериальных печеночных сосудов, что подтверждалось удлинением времени максимального подъема РГГ. Несмотря на уменьшение портального кровотока печени (РИД), увеличение продолжительности диастолической волны (Тд) свидетельствовало о застое в портальной системе печени. Отмечена тенденция к увеличению сопротивления печени. После проведенного лечения происходила только нормализация сопротивления артериальных сосудов печени (α , ПСП) по сравнению с контролем (табл. 3.).

При РЭГ у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ, ВГА, в исходном состоянии и после проведенного лечения по сравнению с контролем отмечалось преобладание артериального кровенаполнения (РИС) над венозным на фоне затрудненного оттока венозной крови из полости черепа (Тд), снижение сопротивления артериальных мозговых сосудов (α) (табл. 4.).

Таким образом, у пациентов с ОПечН, обусловленной острым ВГВ и ВГА, выявлены характерные нарушения центральной и органной (печени, мозга) гемодинамики: повышение портального сосудистого сопротивления, затруднение оттока портальной крови, с увеличением ее объема за счет расширения сосудов печени (спланхическая вазодилатация) на фоне системной вазодилатации, обусловленной развитием гипердинамического типа кровообращения. Спланхическое полнокровие, вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя, снижая эффективный объем крови, приводило в последующем к развитию артериальной гипотонии. Нарушения гепатопортальной гемодинамики обуславливали изменения центральной гемодинамики, что, в свою очередь, усугубляло расстройство не только внутривенного кровотока, замыкая тем самым порочный круг, но и циркуляцию в других органах (мозг).

Прогнозирование угрозы развития фульминантного течения ВГ представляло определенные трудности, особенно на раннем этапе, так как интенсивность желтухи, диагностически была малоинформативной для определения степени тяжести ОПечН, так как не успе-

Таблица 2.

Динамика показателей центральной гемодинамики у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА, под влиянием лечения ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с вирусным гепатитом, n = 19		Контроль, n = 53
	до лечения	После лечения	
УО, мл	121,47 ± 7,34 ааа	122,31 ± 10,61 ааа	88,94 ± 1,73
ЧСС, уд/мин	66,11 ± 3,23 ааа	60,92 ± 2,68 ааа	75,0 ± 1,70
МОК, мл/мин	7,83 ± 0,54 а	6,98 ± 0,47	6,65 ± 0,21
ОПС, дин.сек.см ⁻⁵	897,69 ± 74,17 аа	876,33 ± 73,09 ааа	1130,0 ± 32,9
СИ, л/мин/м ²	4,76 ± 0,34	4,56 ± 0,30	4,13 ± 0,13
УИ, мл/мин/м ²	68,93 ± 3,38 ааа	73,34 ± 5,76 аа	55,13 ± 1,22
Адсист., ммHg	97,11 ± 1,45 ааа	95,15 ± 1,08 ааа	115,3 ± 1,3
Аддиаст., ммHg	65,26 ± 1,24 ааа	63,08 ± 1,06 ааа	72,3 ± 1,2
Адср., ммHg	83,51 ± 1,03 ааа	82,35 ± 1,09 ааа	90,2 ± 1,0

Примечание: а – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,05$; аа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,01$; ааа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,001$

вала достигь максимального развития при фульминантном течении ВГ. Более выраженную желтуху регистрировали при субфульминантных острых ВГ. Что же касается «функциональных печеночных проб» (АлАТ, АсАТ), то их величина не коррелировала с исходом заболевания.

Объективными признаками фульминантного течения острых ВГ считали быстро про-

грессирующее уменьшение размеров печени (симптом «пустого подреберья»), уменьшение зоны печеночной тупости, отчетливый печеночный запах изо рта, короткую фазу прекомы с быстрым переходом в кому. Косвенными признаками начинающегося массивного некроза печени были спонтанная боль и болезненность при пальпации в правом подреберье, обусловленные растяжением капсулы пе-

Таблица 3.

Динамика показателей кровообращения печени у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА, под влиянием лечения ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с острым вирусным гепатитом, n=18		Контроль, n=53
	до лечения	после лечения	
РИс	0,34±0,03 ааа	0,28±0,04 ааа	1,15±0,17
РИд	0,27±0,02 аа	0,23±0,02 ааа	0,42±0,03
α, сек	0,23±0,03 а	0,16±0,02	0,17±0,01
А : В	1,36±0,13 аа	1,33±0,13 ааа	2,19±0,2
Тд, сек	0,57±0,04 ааа	0,6±0,07 ааа	0,16±0,018
ПСП, %	28,01 ±2,16 вв	18,96±2,41 аа	28,06±1,89
Соппротивление, ом	49,43±6,80	51,75±8,29	38,75±2,92

Примечание: а – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,05$; аа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,01$; ааа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,001$; в – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,05$; вв – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,01$; ввв – достоверное отличие от группы после лечения $p < 0,001$

Таблица 4.

Динамика показателей кровообращения мозга у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ и ВГА под влиянием лечения ($M \pm m$)

Показатели	Пациенты с острыми вирусными гепатитами, n=18		Контроль, n=53
	до лечения	после лечения	
РИс	0,91±0,08 а	1,05±0,14 а	0,68±0,036
РИд	0,44±0,06	0,46±0,03	0,41±0,03
Альфа, сек	0,33±0, ааа	0,26±0,06 аа	0,108±0,005
Тд, сек	1,22±0, ааа	1,09±0,10 ааа	0,46±0,017
А : В	2,14±0,20	1,90±0,16	2,08±0,18
ПСП, %	17,50±1,61	18,27±2,42 ааа	14,19±0,61
Соппротивление, ом	48,33±3,54 ааа	46,30±7,41 ааа	100,9±2,02

Примечание: а – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,05$; аа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,01$; ааа – достоверное отличие от контрольной группы $p < 0,001$.

чени в связи с ее отеком и полнокровием. Косвенные признаки большей частью предшествовали уменьшению зоны печеночной тупости и появлению печеночного запаха, соответствуя фазе прекомы. Биохимическими маркерами развития фульминантного гепатита было прогрессирующее снижение количества протромбина вплоть до неопределяемых цифр.

Патологоанатомические исследования позволили провести некоторые клиничко-патоморфологические параллели. Так, независимо от возбудителя (ВГВ и ВГА), в печени возникали однотипные морфологические изменения, лежащие в основе реактивного гепатита, характерными общими морфологическими признаками которого были острое воспаление печени с очагами некроза гепатоцитов в различных отделах долек, сопровождавшимся лейкоцитарной и гистиоцитарной реакцией и инфильтрацией портальной и внутридольковой стромы, желчных протоков, портальных трактов макрофагами, лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами. Дегенерировавшие печеночные клетки и продукты распада захватывались макрофагами. Скопление макрофагов в центре печеночной дольки служило характерным морфологическим признаком острого гепатита В. В очагах некроза происходило разрастание соединительной ткани, ведущее к фиброзу, смещение желчных канальцев – к застою желчи и отеку.

Выживаемость пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ, ВГА, зависела от своевременного проведения адекватного комплекса интенсивной терапии, основным принципом которой был принцип сдержанности, предполагавший защиту печени от дополнительных энергетических затрат, медикаментов с сомнительной или недоказанной эффективностью:

1. Мероприятия, направленные на элиминацию триггерных, разрешающих и отягощающих факторов ОПечН состояли из: устранения повышенного катаболизма белка (профилактика инфекции, гематом, травм, гипоксии, дефицита альбумина; профилактики желудочно-кишечных кровотечений; устранения дополнительной интоксикации (прием алкоголя, лекарств, инфекция, запор); недопустимости стимуляции ГАМК-рецепторов (отказ от приема барбитуратов, фенотиазин, бензодиазепинов); про-

филактики метаболических нарушений (гипогликемии, ацидоза); электролитного дисбаланса (дефицита натрия, калия, кальция, фосфора); профилактики гипоксии, гиповолемии, гипотонии; профилактики подавления факторов синтеза мочевины (прием дуретиков, дефицит цинка).

2. Пациенты соблюдали диету с достаточным количеством калорий (1,5-2 тыс. кал), так как все процессы детоксикации аммиака являются энергозависимыми. Диетотерапия ограничивала поступления белка с пищей с увеличением потребления пищевых волокон. Временно ограничивали количество белка в сутки: при латентной печеночной энцефалопатии (ПЭ) до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), при I-II стадии ПЭ – до 30 г/сут (0,4 г/кг), при III-IV стадиях ПЭ 20 г/сут. В рационе пациентов белок был представлен преимущественно протеинами растительного происхождения ввиду их лучшей переносимости. Растительные белки богаты орнитином и аргинином и содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. Однако, помня о том, что длительное и резкое ограничение белка способствует распаду эндогенных протеинов и повышению концентрации азотсодержащих соединений в крови, с уменьшением клинических признаков ОПечН, количество белка увеличивали до 80-100 г/сут (1-1,5 г/кг), вводя его легко усваиваемую форму.
3. С целью уменьшения образования кишечных токсинов, аммиака в кишечнике и поступления их в кровеносное русло, коррекции нарушения моторики тонкой кишки применяли неадсорбируемый дисахарид (1,4-β-галактозид-фруктоза) – лактулозу (Дуфалак®, Нормазе®). Лактулоза снижала внутрикишечный рН, ингибировала размножение бактерий-аммониепродуцентов, нарушала всасывание аммиака и аминокислотсодержащих соединений, способствовала их утилизации и быстрому выведению из кишечника с калом, а также препятствовала расщеплению глутамина в слизистой оболочке кишки. Препарат дозировали индивидуально, но в качестве доступного критерия оценки эффективности принимали критерий – увеличение кратности стула до 2-3 раз в сутки, что отражало снижение рН

толстой кишки менее 6,0. Из побочных эффектов лактулозы отметили тошноту, рвоту, потерю аппетита, вздутие живота, диарею, тенезмы. С этой же целью применяли маннит, сернокислую магнезию; назначали антибиотики, подавляющие аммониепродуцирующие кишечную микрофлору. Предпочтение отдавали препаратам с минимальным побочным действием – фторсодержащим хинолонам (норфлоксацин, ципрофлоксацин), назначаемым в течение 5 сут., а также рифаксимину в суточной дозе 1200 мг с длительностью курса 1-2 нед. Метронидазол назначали в дозе 250 мг 4 раза в сутки.

4. Отдавали предпочтение гепатопротекторам: глутаргину, гепамерцу, урсофальку.
5. Антигипоксанты (актовегин, рибоксин), гемостатики (викасол, дицинон), мочегонные (верошпирон), блокаторы H_2 -гистаминных рецепторов 2 поколения (ранитидин), пищеварительные ферменты (Мезим-форте®), средства, влияющие на метаболические процессы (Диалипон®).
6. Детоксикационная инфузионная терапия растворами глюкозо-новокаиновой смеси, 5% раствором альбумина.
7. Симптоматическая терапия полиорганной недостаточности.

Проведенная программа интенсивной терапии позволила у пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ, ВГА, снизить по сравнению с исходными величинами уровень ферментемии, билирубинемии за счет обеих его фракций, улучшить свертывающие свойства крови, уменьшить выраженность эндогенной интоксикации. Появилась тенденция к увеличению уровня мочевины. Достигнуты стабильные показатели центральной гемодинамики, отмечено улучшение гемодинамики печени. Позитивное действие программы интенсивной терапии проявилось и в относительно быстрой коррекции когнитивных функций с нивелированием симптомов печеночной энцефалопатии. Летальность с 14,05% снизилась до 4,3%.

Выводы

1. Тяжесть состояния пациентов с острыми ВГВ и ВГА обусловлена печеночно-клеточной недостаточностью (II стадия) и печеночно-клеточной несостоятельностью (III стадия),

разница между которыми определяется степенью тяжести геморрагического синдрома и гипопротенемии.

2. Несоответствие клинической картины ОПечН с функциональными печеночными тестами делает необходимым их многократное исследование.

3. У пациентов с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ, ВГА в разгар болезни отмечены ишемия печени (уменьшение общего печеночного кровотока за счет артериальной и портальной его фракций), нарушение гепато-портального (замедление скорости портального кровотока, застой крови в портальной системе печени) и мозгового кровотока, на фоне гипердинамического типа кровообращения (увеличение сердечного выброса и снижение общего периферического сопротивления). Уже в остром периоде болезни у пациентов отмечены признаки портальной гипертензии.

4. Проведение программы интенсивной терапии пациентам с ОПечН, обусловленной острыми ВГВ, ВГА позволило снизить летальность с 14,05% до 4,3%.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ГОСТРОЇ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ТЯЖКИМИ ГОСТРИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

Н.В. Кабанова, О.А. Чебаліна, Г.В. Головіна, С.В. Савенко

Вірусні гепатити розглядаються ВОЗ як серйозна проблема, що обумовлено їх глобальним розповсюдженням, часто тривалим й тяжким перебігом несприятливими близькими і віддаленими наслідками. Мета дослідження – оптимізувати методи діагностики та інтенсивної терапії у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, яка обумовлена гострими вірусними гепатитами, шляхом вивчення у пацієнтів особливостей клінічного перебігу, визначення ступеня тяжкості, оцінки центральної та органної (печінки, мозку) гемодинаміки. Нами обстежено 37 пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, яка обумовлена гострими вірусними гепатитами А (3), вірусними гепатитами В (32), невідомої етіології (2) в середньому віці $34,24 \pm 2,75$ років, 46% з яких склали жінки. Середня тривалість жовтяниці склала 10,9 дб. 35 пацієнтів знаходилися в II стадії гострої печінкової недостатності (виражена, декомпенсована), 2 пацієнти – в III стадії – (термінальна, дистрофічна). Контрольну групу склали 53 здорових добровольця. 258 архівних історій хвороби склали групу порівняння. Проводили дослідження на маркери вірусних гепатитів А, В і С, розгорнутий біохімічний аналіз крові, пробу Реберга, визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації. Дослідження серцевого викиду і органного кровообігу (печінки, мозку) проводили мето-

дом реографії. Оцінювали поведінку, емоційний стан, рівень свідомості пацієнтів. Пацієнтів обстежували до і після лікування. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовували статистичний пакет «STADIA». Проведена програма інтенсивної терапії дозволила у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, обумовленою гострими вірусними гепатитами В і А, знизити у порівнянні з вихідними значеннями рівень ферментів, білірубінемії за рахунок обох його фракцій, поліпшити згортаючи властивості крові, зменшити вираженість ендогенної інтоксикації. Досягнуто стабільних показників центральної гемодинаміки, відзначено поліпшення гемодинаміки печінки. Позитивна дія програми інтенсивної терапії визначилася і у відносно швидкій корекції когнітивних функцій з нівелюванням симптомів печінкової енцефалопатії. Тяжкість стану пацієнтів з гострими вірусними гепатитами В і А зумовлена печінково-клітинною недостатністю (II стадія) і печінково-клітинною неспроможністю (III стадія), різниця між якими визначається ступенем тяжкості геморагічного синдрому та гіпопротеїнемії. Невідповідність клінічної картини гострої печінкової недостатності з функціональними печінковими тестами чинить за необхідне їх багаторазове дослідження. У пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, яка обумовлена гострими вірусними гепатитами В і А, в розпал хвороби відзначені ішемія печінки, порушення гепатопортального і мозкового кровообігу, на тлі гіпердинамічного типу кровообігу. Проведення програми інтенсивної терапії пацієнтам з гострою печінковою недостатністю, яка обумовлена гострими вірусними гепатитами В і А дозволило знизити летальність з 14,05% до 4,3%.

Ключові слова: вірусний гепатит, печінкова недостатність, лікування.

THE COURSE AND INTENSIVE CARE OF ACUTE HEPATIC INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE VIRAL HEPATITIS

N.V. Kabanova, E.A. Chebalina, G.V. Golovina, S.V. Savenko

Viral hepatitis is considered by World Health Organization as a serious problem because of their global spread, often prolonged and with severe course, unfavourable imminent long-term consequences. The aim of investigation is to optimize the methods of diagnostics and intensive therapy in patients with acute liver failure due to severe acute HV, by studying the patients' clinical course, determination of its severity, assessment of central and organ (liver, brain) hemodynamics. We examined 37 patients with acute liver failure due to acute HAV (3), HBV (32) of unknown etiology (2) the average age of 34.24±2.75 years, 46% of whom were women. The average duration of jaundice was 10.9 days. 35 patients had stage II of acute liver failure – pronounced (decompensated), 2 patients – stage III – terminal (dystrophic). The control group included 53 healthy volunteers. 258 archival histories composed a comparison group. We researched markers of viral hepatitis A, B and C, detailed biochemical blood analysis, Rehberg test, the definition of leukocyte index of intoxication (LII). The investigation of cardiac output and organ blood flow (liver, brain) was performed by rheography. We evaluated behavior, emotional state, and the level of consciousness. The

patients were examined before and after treatment. For the statistical analysis of the results we used statistical package «STADIA». The carried out program of intensive therapy has allowed the patients with acute liver failure caused by acute HBV, HAV to lower the level of enzymes in blood in comparison with the original values and bilirubinemia due to its both fractions, to improve clotting properties of blood, to reduce the degree of endogenous intoxication. A stable central hemodynamics, the improvement in hemodynamics of the liver have been achieved. Positive action of the program of intensive therapy manifested itself in relatively rapid correction of cognitive functions with the decreasing of symptoms of hepatic encephalopathy. The severity of the patients' condition with acute HBV and HAV is due to hepatocellular failure (II stage) and hepatocellular failure (III stage), the difference between them is determined by the severity of hemorrhagic syndrome and hypoproteinemia. The disagreement between clinical picture of acute liver failure and functional liver tests makes it necessary to conduct the repeated study. In patients with acute liver failure due to acute HBV, HAV in the height of the disease ischemia of the liver, violations of hepatoportal and cerebral blood flow, against the background of hyperdynamic type of circulation were marked. The program of intensive therapy for patients with acute liver failure caused by acute HBV, HAV allowed to decrease the mortality from 14.05% to 4.3%.

Key words: viral hepatitis, hepatic insufficiency, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова И.В. Острая печеночная недостаточность, комплексная коррекция / И.В. Александрова, В.И. Первакова, И.В. Васина, С.И. Рей // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1 (прил. 27). – С. 4-11.
2. Журавель С.В. Прогнозирование и трансплантация печени при острой печеночной недостаточности / С.В. Журавель, О.И. Андрейцева, М.С. Новрузбеков [и др.] // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7 (приложение 1). – С. 80-82.
3. Журавлев В.А. Анатомическая резекция печени - операция выбора / В.А. Журавлев // Анналы хирургической гепатологии. – 2003. – Т. 8 – № 2. – С. 43-47.
4. Маевская М.В. Острая печеночная недостаточность // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом «М-Вести» – 2005. – С. 85-94.
5. Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюсин, А.П. Васильев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18 – № 2. – С. 18-27.
6. Bernal W. Intensive care support therapy / W. Bernal // Liver Transplantation. – 2003. – Vol. 9. – № 9. – P. 15-22.
7. Blei A.T. The pathophysiology of brain edema in acute liver failure / A.T. Blei // Neurochemistry International. – 2005. – Vol. 47. – № 1-2. – P. 71-78.
8. Chayama K. Etiology and Outcome of Acute Liver Failure: Retrospective Analysis of 50 Patients Treated at a Single Center / K. Chayama // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Vol. 23. – № 8. – P. 1216-1222.
9. Hooper J. Overview of Hepatitis B and C Management / J. Hooper, A. Martin // US Pharmacist. – 2009. – Vol. 34. – № 12. – P. 42-44.
10. Iwarson P., Lundin S., Hermodsson S. Liver morphology in acute viral hepatitis related to the hepatitis B antigen / P. Iwarson, S. Lundin, S. Hermodsson // Journal of Clinical Pathology. – 1972. – Vol. 25. – № 10. – P. 850-855.

11. Jalan R. Acute liver failure: current management and future prospects / R. Jalan // *Journal of Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, suppl. 1. – P. 115-123.
12. Jiang W. Hypothermia attenuates oxidative/nitrosative stress, encephalopathy and brain edema in acute (ischemic) liver failure / W. Jiang, P. Desjardins, R.F. Butterworth // *Neurochemistry International*. – 2009. – Vol. 55. – № 1-3. – P. 124-132.
13. Larson A.M. Diagnosis and Management of Acute Liver Failure / A.M. Larson // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 26. – № 3. – P. 214-221.
14. Ostapowicz G., Lee W.M. Acute Hepatic Failure: A Western Perspective / G. Ostapowicz, W.M. Lee // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2000. – № 15. – P. 480-488.
15. Outcome of orthotopic liver transplantation in the aetiological and clinical variants of acute liver failure. / J.G. O'Grady, G.J. Alexander, M. Thick [et al.] // *Oxford Journals of Medicine*. – 1988. – Vol. 68. – № 258. – P. 817-824.
16. Pereira S.P. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure / S.P. Pereira, P.G. Langley, R. Williams // *Seminars in Liver Disease*. – 1996. – Vol.16. – № 4. – P. 403-414.
17. Polson J. AASLD position paper: the management of acute liver failure / J. Polson, W.M. Lee // *Hepatology*. – 2005. – Vol.41. – № 5. – P. 1179-1197.
18. Sass D.A. Fulminant hepatic failure / D.A. Sass, A.O. Shakil // *Liver Transplantation*. – 2005. – Vol.11. – № 6. – P. 594-605.
19. Scott K.F. Update on Viral Hepatitis in 2004 / K.F. Scott, S. Anna // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 21. – № 3. – P. 300-307.
20. Schiodt F.V. Fulminant liver disease / F.V. Schiodt, W.M. Lee // *Clinics in Liver Disease*. – 2003. – Vol. 7. – № 2. – P. 331-349.
21. For the Acute Liver Failure Study Group. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the US Acute Liver Failure Study Group / R.T. Stravitz, A.H. Kramer, T. Davern [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2007. – Vol.35. – № 11. – P. 2498-2508.
22. Teasdale G. Assessment of coma and impaired consciousness / G. Teasdale, B. Jennett // *A practical scale. Lancet*. – 1974. – № 2. – P. 81- 84.

Стаття надійшла 06.10.2010