

СЪВРЕМЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ТЕЖКИ ФОРМИ НА ОСТЪР ВИРУСЕН ХЕПАТИТ ТИП В С АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА

ВЪПРЕКИ СЪЗДАДЕНАТА И ШИРОКО ПРИЛАГАНА ВАКСИНА

ВИРУСНИЯТ ХЕПАТИТ ТИП В продължава да е разпространено заболяване, поставящо все още нерешени въпроси относно патогенеза, имунология, лечение. Заболяването в повечето случаи завършва с клинично оздравяване и сероконверсия, но също така може да се стигне до остра чернодробна недостатъчност, хепатална кома и летален изход или хронифициране, развитие на чернодробна цироза или хепатоцелуларен карцином. За да не се стигне до неблагоприятен изход от заболяването, е важно да се проведе правилно лечение. Напоследък в практиката навлизат антивирусни медикаменти, за които се доказва, че повлияват благоприятно протичането на тежките форми на острия вирусен хепатит В.

с HBsAg, не участва във формирането на вириона, но се открива при активна вирусна репликация.

Острият вирусен хепатит В може да се излекува при повече от 95% от пациентите, в 5-10% вогу го хронифициране, а при 0.5-1-2% настъпва летален изход. Инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) все още е най-честата причина за хепатоцелуларен карцином и чернодробна цироза в световен мащаб^[1]. HBV не вогу го смърт клетките, които инфектира, т.е. няма директно цитопатично действие, но предизвиква Т-клетъчен отговор, благодарение на който дълги години след клинично и серологично оздравяване в кръвта се откриват ниски концентрации на HBV, но инфекцията е под контрол поради продължителната стимулация на цитотоксични Ly. Въпреки че инфекцията с вируса на хепатит В (HBV) е предотвратимо заболяване чрез ваксинация, приблизително 2 млрд. души са инфектирани с HBV, повече от 257 млн. са HBsAg положителни и се считат за носители или активно инфектирани^[2].

Диагнозата се основава на чернодробни биохимични показатели, включващи стойностите на общия серумен билирубин, аминотрансфе-



проф. г-р Ц. Дойчинова, гм¹,
проф. г-р Красимир Антонов, гмн²

¹Инфекциозна клиника,
УМБАЛ „Д-р Г. Странски“,
гр. Плевен

²Клиника по
гастроентерология,
УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, гр. София

Ключови думи:

остър вирусен хепатит, ацикловир, тенофовир

пет хепатотропни вируса причиняват вирусен хепатит и те са обозначени с първите букви от латинската азбука, както следва: хепатитен А вирус (HAV), хепатитен В вирус (HBV), хепатитен С вирус (HCV), хепатитен D вирус (HDV) и хепатитен Е вирус (HEV). Освен тях и други вируси като Цитомегаловирус (CMV) и Ебщайн-Бар (EBV) значително по-рядко могат да предизвикат вирусен хепатит наред с основното заболяване, което причиняват. Петте хепатотропни вируса HAV, HBV, HDV, HCV, HEV са представители на пет различни вирусни семейства, като основно свързващо звено е техният тропи-

зъм към черния дроб на човека, както и сходната, а в редица случаи и почти еднаква клинична симптоматика съобразно вида на инфекциозния процес (остър или хроничен). Възприемчивостта към инфекцията с HBV е всеобща, а пътищата на заразяване са парентерален, сексуален, перинатален и фамилно-семеен. Основна съставна част на обвивката на вируса е повърхностният антиген (HBsAg), кодиран от S гена, нуклеокапсид, формиран от 180 копия на протеина – HBcAg, кодиран от Сог гена, като същият ген кодира от пре-С участъка си протеин, наречен HBe антиген (HBeAg). Той е сходен по аминокиселинен състав

разна активност, азотни показатели, фактори на кръвосъсирването, а също и маркерна диагностика – HBsAg, anti-HBc IgM, HBeAg и други.

Лечението при остър вирусен хепатит В (ОВХБ) е конвенционално – венозни вливания на глюкозно-левулозни разтвори, витамини, перорални или венозни хепатопротектори, спазмолитици, жлъчкогонни, биопродукти.

Има пациенти обаче както в напреднала, така и в по-млада възраст, при които заболяването протича тежко, с изразени адинамичен и иктеричен синдроми, високи стойности на серумния билирубин, изразена ензимна активност и висок вирусен товар^[1,3]. Състоянието им става тревожно, когато започнат да намаляват и факторите на кръвосъсирването, което налага прецизиране на лечението. При такива пациенти се прогнозира тежко протичане на HBV инфекцията, с прояви на чернодробна недостатъчност и летален изход.

Установено е, че високата вирусна репликация е основен рисков фактор за развитието както на остра чернодробна недостатъчност, така и на хроничен хепатит, цироза и хепатоцелуларен карцином. Това доведе до ревизия на средствата за терапевтично повлияване при тежки форми на остър ВХВ. Използвани са лекарства с различни механизми за инхибиране на HBV. Някои лекарства имат антивирусен и имуномодулиращ ефект като интерферон алфа^[1]. Използвани са вещества като ацикловир, ганцикловир, а от скоро и нуклеотидни аналози (ламивудин, адефовир, ентекавир, телбивудин и тенофовир), с които се инхибира HBV полимеразата. Интересното е, че повечето антивирусни лекарства, използвани за лечение на HBV, са получени при разработване на ле-

карства за ХИВ, т.е. много от тези вещества са активни както срещу HBV, така и срещу HIV, използвайки мутации на вирусната обратна транскриптаза. Основната цел на антивирусната терапия е потискане на репликацията на HBV и по този начин предотвратяване развитието на чернодробна недостатъчност – остра или хронична, с последваща чернодробна цироза или развитие на хепатоцелуларен карцином. Потискайки репликацията на HBV се намалява и инфекциозността на чернодробното заболяване.

В момента в България като антивирусни средства за лечение на ВХВ се прилагат Ламивудин, Ентекавир и Тенофовир.

Ламивудин (Зефикс) е разработен с цел инхибиране на обратната транскриптаза на HIV. Знае се, че за жизнения си цикъл HBV също изисква функционираща обратна транскриптаза. Това е предизвикало изследването на ламивудин и при HBV и е доказано, че е ефективен и при инхибиране на HBV както *in vitro*, така и *in vivo*^[4,5].

Тенофовир е лицензиран за лечение на HIV инфекция, но има силно действие и срещу HBV. Анти-HBV активността на тенофовир е изследвана *in vitro* и *in vivo* при HIV инфектирани пациенти, коинфектирани с HBV. При тази популация пациенти приложението на тенофовир намалява значително HBV натоварването както при нелекувани с ламивудин, така и при резистентни към ламивудин пациенти.

Представяме нашия опит при лечение на пет пациенти с тежка форма на ОВХВ с нуклеотидни аналози.



Първи клиничен случай

Жена, П. Т. С., 54 г., И.З. №18387

Постъпила на 23.05.2014 г.

Изписана на 01.07.2014 г.

Окончателна диагноза: Остър вирусен хепатит тип "В" – тежка оточно-асцитна форма.

Придружаващи заболявания: АХ II ст.; ИЗЗД; ДПНП; макроангиопатия диабетика; ХАНК II б.; ЛК хипертрофия.

От анамнезата: Снета по данни на пациентката. Заболява 4-5 дни преди хоспитализацията с адинамия, анорексия, артралгия, потъмняване на урината и пожълтяване на склерите.

Епиданамнеза: многократни операции с хемотрансфузии по повод „диабетно ходило“.

От статуса: Постъпва в увредено общо състояние. Контактна. Афебрилна. Хиперстенен хабитус. Кожа и склери: иктерични. ПЛВ: неувеличени. Пулмо ет кор: б.о. Език: суховат, с бял налеп. Корем: мек. Хепар на 6-7 см под ребрена гъга, плътен, нечувствителен. Лиен: на 2 см под ребрена гъга. Крайници: в областта

на гясно стъпало е налице атрофична рана без данни за гангрена. *Sus. genitalis* *-/-* двустранно.

Клинико-лабораторни показатели при постъпването: *Er* – 4.47, *Hb* – 95, *MCV* – 67, *Hct* – 0.30, *Leuc* – 7.8, *Thr* – 253, *Sg* – 64, *Mo* – 10, *Ly* – 26, *СУЕ* – 70/84.

Чернодробно-биохимични и хемостазни показатели при постъпването: *АСАТ* – 675, *АЛАТ* – 619, *АФ* – 94, *ГГТП* – 250, *CRP* – 0.27, *Фибриноген* – 5.03, *ПИ* – 60%, *Билирубин общ:* 166, *Билирубин директен:* 100.

Хепатитни маркери: *anti-HAV IgM* *-/-*; *HBsAg* *+/+*; *anti-HBcIgM* *+/+*; *anti-HCV* *-/-*; *anti-HDV IgM* *-/-*; *anti-HBeAg* *+/+*; *HBeAg* *+/+*; *HBV DNA* кол. *PCR* 691207.5 копия/ml.

Проведено лечение: 1. *BCP*; 2. Витамини; 3. Хепат мерц, Трансметил, Карзил; 4. Спазмолитици; 5. Биопродукти: хуман албумин, нативна плазма; 6. Урзофалк; 7. Антибиотик – Мегоцеф → Уназин; 8. Инсулин – Левимира и Новорапид по схема; 9. Кардиотонични средства – Акупро, Конкор; 10. Диуретик – Фурантрил, Спиринолактон; 11. ГКС Урбазон, начална доза 240 mg/24 часа (по схема); 12. Гастропротектор: Квамател, Ранитидин; 13. Конакион.

След настъпило клинично и параклинично подобрене се регистрира параклинично решит: *АСАТ* – 216, *АЛАТ* – 376, *AP* – 104, *ГГТП* – 444, *фибриноген* – 2.49, *ПИ* – 16%; 14%, *билирубин общ* – 254, *билирубин директен* – 163.

Това наложи включването към терапията на нуклеозидния аналог Зефикс 100 mg/дневно. След престой от 39 дни в клиниката, пациентката се изписва с клинично и параклинично подобрене: *АСАТ* – 544, *АЛАТ* – 429, *фибриноген* – 4.76, *ПИ* – 90%, *билирубин общ* – 84, *билирубин директен* – 41.

Втори клиничен случай

Жена, Б. К. А., 78 г., И.З. №14480

Постъпила на: 15.04.2019 г.

Изписана на: 02.06.2019 г.

Окончателна диагноза: Остър вирусен хепатит, тип "В" – тежка клинична форма.

Придружаващи заболявания: артериална хипертония; ХСБ III ст., абсолютна аритмия, предсърдно мъждене, хипотиреоидизъм.

От анамнезата: Снета по данни на пациентката, близките и придружаващата медицинска документация. Заболява от средата на м. март с общо неразположение и постоянни тежест и болка в гясно подребрие. След холецистектомия с холедохотомия, екстракция на жл. шлага и поставяне на дренаж по Кер. От извършени параклинични изследвания установени повишени стойности на билирубин (общ и директен) и чернодробни трансаминизи.

От статуса: В силно увредено общо състояние. Контактна. Брадиписична. Език: суховат; Кожа: интензивен иктер по кожа и склери; Бял гроб и сърце: б.о. за възраст; Корем: надниво гръден кош, мек, оперативна рана с превръзка и Кер дренаж. Черен гроб: трудно се обективизира. Слезка: не се палпира увеличена.

Параклинични изследвания при постъпване: *Er* – 3.5, *Hb* – 118, *MCV* – 98, *Hct* – 0.35, *Leuc* – 10.6, *Thr* – 225, *Sg%* – 81, *Mo%* – 4, *Ly%* – 15.

Чернодробно биохимични и хемостазни показатели при постъпването: *АСАТ* – 233, *АЛАТ* – 258, *AP* – 97, *ГГТП* – 83, *CRP*, *фибриноген* – 2.08, *ПИ* – 89%, *билирубин общ* – 665, *билирубин директен* – 320.

Хепатитни маркери: *HBsAg* *+/+*пол. 15.73; *anti-HBcIgM* *+/+* пол., 8.29; *anti-HCV* *-/-* отр. 0.05 *anti-HDV IgM* *-/-* отр. Количествено *PCR* изследване на *HBV DNA* – 301 334 IU/ml.

Проведено лечение: Глюкозни разтвори с начална доза 1500 ml/24 ч и.в., която постепенно се регулира; Витамини В2, В6, С. Хепатопротективна терапия с: Хепат мерц Карзил капс.; Трансметил. Спазмолитична терапия с: Но-Шпа; Бусколизин; Папаверин; Н-2 блокери, Конакион; АБ/Мегоцеф → Мегаксон; Урбазон по схема; Биопродукти – ПЗП; хуман албумин; тромбоцитен концентрат; Поради настъпило клинично и параклинично влошаване се премина към антивирусна терапия със Зефикс (*Lamivudin*) x 1 табл. (100 mg)/24 h p.o.

След 48-дневен престой в клиниката се изписа по собствено желание в подобрене клинично и параклинично състояние по отношение на основното заболяване: *АСАТ* – 108, *АЛАТ* – 207, *AP* – 582, *ГГТП* – 1110, *фибриноген* – 1.96, *ПИ* – 113%, *билирубин общ* – 183, *билирубин директен* – 164.

Трети клиничен случай

Жена, И. Н. В., 74 г. И.З. №33193

Постъпила на 22.11.2021 г. 20:30 ч.

Изписана на 27.12.2021 г.

Окончателна диагноза: В16.9 Остър вирусен хепатит В, без делта агент и без хепатална кома.

Придружаващи заболявания: ИБС, захарен диабет.

От анамнезата: Снета по данни на пациентката. Заболява 4-5 дни преди хоспитализацията с адинамия, анорексия, потъмняване на урината и пожълтяване на склерите.

От статуса: В увредено общо състояние. Контактна, адекватна. Изразен иктер по кожа и склери. Език: суховат, белезникаво обложен. Пулмо ет кор: б.о. Корем: мек, палпаторно неболезнен. Хепар: на 4-5 см под ребрена гъга, мекоеластична консистенция, нечувствителен палпаторно и перкуторно. Лиен: на 2-3 см под ребрена гъга.

Параклинични изследвания при постъпване: Eг – 4.1, Hб – 122, MCV – 95, Hct – 0.40, Leuc – 7.5, Thр – 169, Sg – 53%, Мо – 13%, Ly – 23%.

Чернодробно биохимични и хемостазни показатели при постъпването: АСАТ – 1465, АЛАТ – 1436, АР – 125, ГГТП – 122, CRP – 24.52, фибриноген – 2.8, ПИ – 60%, билирубин общ – 230, билирубин директен – 204.

Хепатитни маркери: anti-HAV IgM /-/-; HBsAg /+/-; anti-HBcIgM /+/-; anti-HCV /-/-; anti-HEV IgM /-/-; HBV DNA кол. PCR по финансови съображения не е изследвана.

Проведено лечение: VCP 1500 ml; Vit. B2, B6, C; Лактулоза; Хепатопротектори: Хепамерц, Трансметил; Карзил 0.090; Урзофалк; Цинарикс; Спазмолитици: Бусколизин; Но-шпа; Папаверин; АБ: Медоцеф; Биопродукти: ПЗП; хуман албумин фл. 20% 100 ml.

Поради влошаване на параклиничните показатели (билирубин общ – 523.67; директен – 440.02; АСАТ – 821.75; АЛАТ – 842.37) към терапията се включва Зефикс х 1 таб. (100 mg)/дн.

След престой от 35 дни в клиниката се изписва по собствено желание, срещу подпис, в задоволително общо състояние и подобрени параклинични показатели: АСАТ – 113, АЛАТ – 65, Фибриноген – 2.9, ПИ – 51%, Билирубин общ – 158, Билирубин директен – 143.

Четвърти клиничен случай

Мъж, Г. В. В., 32 год. И.З. №18786
Постъпил на 27.06.2022 г.
Изписан на 29.07.2022 г.

Окончателна диагноза: Остър вирусен хепатит В, без делта агент и без хепатална кома.

От анамнезата: снета по данни на пациента. Заболява от 6 дни с адинамия, анорексия, гадене, сърбеж по тялото. Епидемиологична анамнеза: 7 месеца по-рано е претърпял височинна травма → перихепатален абсцес → холецистектомия → перитонит → интервенции.

Обективен статус: В увредено общо състояние. Контактен. Средно изразен иктер по кожа и склери. Пулмо ет кор: б.о. Хепар: на 2 см под ребрена гъга, мекоеластична консистенция, нечувствителен палпаторно и перкуторно. Лиен: на 2 см под ребрена гъга.

Клинико-лабораторни изследвания при постъпване: WBC – 3.8; RBC – 4.72; HGB – 140.0; HCT – 0.413; PLT – 148.0; Лут – 30.3%; Мо – 10.4%; Гран – 59.3%.

Чернодробно-биохимични и хемостазни показатели при постъпването: билирубин общ – 81.1; билирубин директен – 58.8; АСАТ – 1207.6; АЛАТ – 2473.1; GGT – 227.0; алкална фосфатаза – 283.0; CRP – 3.45.

Хепатитни маркери: anti-HAV IgM /-/-; HBsAg /+/-; anti-HBcIgM /+/-; anti-HCV /-/-; anti-HEV IgM /-/-.

Проведено лечение: 1. VCP; 2. Витамини; 3. Хепамерц, Трансметил, Карзил; 4. Спазмолитици; 5. Биопродукти – хуман албумин, нативна плазма, имуновенин.

Поради задържане на висока ензимна

активност се изследва допълнително HBV DNA quantitative PCR – 2 148 842 IU/ml.

Включена специфична антивирусна терапия със Zefix 100 mg x 1 табл./дн. и нуклеотиден аналог Tenofovir disoproxil 245 mg x 1 табл./дн.

След престой от 32 дни в клиниката се изписва с клинично и параклинично подобрене (билирубин общ – 23.8; АСАТ – 106.2; аланин АЛАТ – 281.5).

Пети клиничен случай

Мъж, Г. К. Д., 37 год., И.З. № 24764
Постъпил на 25.08.2022 г.
Изписан на 14.09.2022 г.

Окончателна диагноза: Остър вирусен хепатит В, без делта агент и без хепатална кома.

От анамнезата: снета по данни на пациента. Заболява от 5 дни с обща отпадналост, гадене, повръщане, болка в корема, температура до 37.8°C, потъмняване на урината и пожълтяване на склерите. Минали заболявания – ОБХА. Епиданамнеза: необременена.

От статуса: среднотежко общо състояние. Афебрилен. Кожа и видими лигавици – иктерични. Пулмо ет кор: б.о. Черен гроб се палпира на 4 см под ребрена гъга, мекоеластична консистенция, заоблен ръб, гладка повърхност. Слезка на 2-3 см.

Клинико-лабораторни изследвания при постъпване: WBC – 5.8; RBC – 5.6; HGB – 148.0; HCT – 0.463; MCV – 82.8; PLT – 249.0; Лут – 31.8%; Мо – 8.7%; Гран – 59.5%.

Чернодробно-биохимични и хемостазни показатели при постъпване: Били-

рубин общ – 168.97; билирубин директен – 132.28; ASAT – 1490.94; ALAT – 3765.8 ; GGT – 71.68 ; CRP – 8.16.

Хепатитни маркери: anti-HAV IgM +/-; HBsAg +/-; anti-HBcIgM +/-; anti-HCV +/-.

Проведено лечение: 1. ВСП; 2. Витамини; 3. Хепат мерц, Трансметил, Карзил; 4. Спазмолитици; 5. Биопродукти – хуман албумин, нативна плазма, имуновенин. Настъпни влошаване на параклиничните показатели; билирубин общ – 435.53; билирубин-директен – 268.43; ASAT – 3679.57; ALAT – 4700.05; алкална фосфатаза – 148.55; GGT – 48.02. HBV DNA quantitative PCR/ – 81 128 IU/ml. Включена специфична антивирусна терапия със Zefix 100 mg x 1 табл./дн. След престой от 20 дни в клиниката пациентът се изписва по негово настояване с подобрени параклинични показатели: билирубин общ – 198.2; билирубин директен – 152.03, ASAT – 50.4; ALAT – 326.0.

Четирима от представените пациенти са постигнали нормализиране на чернодробните показатели в рамките на 30 дни след дехоспитализацията. По финансови съображения от страна на пациентите не са направени изследвания, удостоверяващи настъпила ли е сероконверсия.

Обсъждане

Няма добре установени алгоритми за прогнозиране на тежестта на острия хепатит В. Предполага се, че значение има възрастта, придружаващите заболявания, високите стойности на серумния билирубин, високата ензимна активност и особено високите нива на HBVDNA^[6,7]. Според някои автори жълтеницата е по-характерна при възрастни пациенти, но въпреки малкия брой

на разглежданите случаи изразен иктер има и при млади болни. При направено проучване в Индия върху 31 болни с тежък остър В хепатит (тежестта на заболяването е определена върху три критерия – енцефалопатия, коагулопатия и висок билирубин), лекувани с Ламивудин, е установено по-бързо възстановяване в сравнение с контролна група от 40 болни с плацебо^[8]. Подобни изводи са направени и при проучване в Китай, обхващащо по-голяма група пациенти^[9].

Това са доказателства в подкрепа на антивирусната терапия при пациенти с тежък остър хепатит В с признаци на влошаваща се чернодробна функция. Наблюдаваните от нас болни показаха сравнително бързо подобряване в общото състояние и чернодробните показатели след включването на антивирусните медикаменти, каквото не беше постигнато с конвенционалната гезинтоксикараща терапия.

Няма прието становище трябва ли да се изисква праг на вирусно натоварване за започване на антивирусна терапия, но имайки предвид безопасността на настоящите перорални антивирусни средства, може да се препоръча приложението им при всички тежко протичащи случаи на остър ВХВ. Като се вземе предвид и ефикасността им, те биха били предпочитаният избор за лечение при тежка остра чернодробна недостатъчност^[10].

Антивирусното лечение трябва да продължи поне до изчистване на HBsAg. Дадени са препоръки на пациентите, които са разглеждани в настоящата публикация, за продължителен прием на Ламивудин, а при единия и на Тенофовир поради високата вирусен товар и опасността от

поява на резистентност към Ламивудин, ежесечно проследяване на параклиничните показатели, установяване дали е настъпила сероконверсия на 6^{ти} месец след дехоспитализацията и при нужда консултация с гастроентеролог. ■

Книгопис:

1. Hans L Tillmann World J Gastroenterol. 2007 Jan 7; 13(1): 125–140. Antiviral therapy and resistance with hepatitis B virus infection
2. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whoocscsry02002_2.pdf World Health Organization.Available
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006;295:65–73.
4. Xie H, Voronkov M, Liotta DC, Korba BA, Schinazi RF, Richman DD, Hostetler KY. Phosphatidyl-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine: synthesis and antiviral activity in hepatitis B-and HIV-1-infected cells. Antiviral Res. 1995;28:113–120.
5. van Leeuwen R, Lange JM, Hussey EK, Donn KH, Hall ST, Harker AJ, Jonker P, Danner SA. The safety and pharmacokinetics of a reverse transcriptase inhibitor, 3TC, in patients with HIV infection: a phase I study. AIDS. 1992;6:1471–1475.
6. Michitaka K, Horiike N, Chen Y, Yatsuhashi H, Yano M, Kojima N, Ohkubo K, Tanaka Y, Yamamoto K, Ohno N, Onji M: Infectious source factors affecting the severity of sexually transmitted acute hepatitis due to hepatitis B virus genotype C. Intervirology 2005;48:112–119.
7. Oliphant JW: Jaundice following administration of human serum. Bull NY Acad Med 1944;20:429–445.
8. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, Sharma BC, Sarin SK: A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. Hepatology 2007;45:97–101.
9. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC: The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. Dig Dis Sci 2010;55:775–783.
10. Tillmann H.L.- Patel K. Therapy of Acute and Fulminant Hepatitis B Intervirology 2014;57:181–188.