

**КУПИРОВАНИЕ ФУЛЬМИНАНТНОГО ВИРУСНОГО
ГЕПАТИТА В С ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ
ПРИ ПОМОЩИ ИММУНОГЛОБУЛИНА ВНУТРИВЕННО:
ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

¹Мальцев Д.В., ²Музыка Д.П.

¹Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

²КУ «Областная инфекционная клиническая больница» ЗОР, Запорожье, Украина

dmaltsev@ukr.net

Рецензенты: проф. Бичкова Н.Г., проф. Натрус Л.В.

Резюме. В гепатологии иммуноглобулин внутривенно апробировался по ряду направлений, однако доказательная база эффективности отличается при каждой нозологии и часто недостаточна для рутинного использования препарата. Тем не менее, иммуноглобулинотерапия может быть полезной гепатологу при ведении тяжелых, нестандартных клинических случаев в рамках персонализированного лечения, в связи с чем специалисты должны быть хорошо информированы о современном опыте применения иммунотерапии по различным гепатологическим показаниям.

В данной статье приведено описание клинического случая фульминантного вирусного гепатита В с острой печеночной недостаточностью и энцефалопатией, при котором спасти жизнь пациентке удалось только после добавления к стандартной схеме терапии внутривенного введения иммуноглобулина.

Ключевые слова: вирусный гепатит, острая печеночная недостаточность, иммуноглобулин внутривенно.

Актуальность. Внутривенный (в/в) иммуноглобулин – высокоактивный биологический препарат с полимодальным терапевтическим воздействием, применяемый ныне в клинической практике по многим показаниям, включая заместительную терапию при первичных и вторичных гуморальных иммунодефицитах и иммуномодуляцию при некоторых аутоиммунных и иммуновоспалительных болезнях человека. В гепатологии препарат апробировался по ряду направлений, однако доказательная база эффективности отличается при каждой нозологии и часто недостаточна для рутинного использования препарата. Тем не менее, иммуноглобулинотерапия может быть полезной гепатологу при ведении тяжелых, нестандартных клинических случаев в рамках персонализированного лечения, в связи с чем специалисты должны быть хорошо информированы о современном опыте применения иммунотерапии по различным гепатологическим показаниям.

На данный момент нормальный в/в иммуноглобулин прошел клинические испытания как средство профилактики инфекционных и иммунозависимых осложнений у реципиентов аллогенной печени [19, 20], а специфический иммуноглобулин против вируса гепатита В – в качестве агента, обеспечивающего предотвращение заражения инфекцией в группах риска, в частности – для профилактики реинфекции пересаженной печени у пациентов с хроническим гепатитом В [7] и трансплацентарного заражения плода у инфицированных вирусом гепатита В беременных [21].

Продемонстрировано, что пациенты с гуморальными первичными иммунодефицитами, получающие долгосрочную заместительную в/в иммуноглобулинотерапию, защищены от заражения вирусным гепатитом В ввиду наличия защитных сывороточных титров специфических антител, полученных из крови иммунизированных доноров [9]. В экспериментальном исследовании показано прямое нейтрализующее воздействие антител из препарата нормального иммуноглобулина по отношению к поверхностным антигенам вируса гепатита В человека [22].

Проведено мультицентровое клиническое исследование, в котором подтвердили эффективность и безопасность в/в иммуноглобулинотерапии при гигантоклеточном гепатите с картиной гемолитической анемии [13].

Результаты сообщений о клинических случаях указывают на пользу от применения в/в иммуноглобулина в комплексной терапии гепатитов, вызванных оппортунистическими вирусами, у иммуноскомпрометированных пациентов, в частности – при инфекции печени, обусловленной вирусами простого герпеса [6], аденовирусом [10], парвовирусом В19 [3].

Кроме того, иммунотерапия должна применяться для купирования аутоиммунных осложнений вирусных гепатитов, при которых доказана ее эффективность, как показано на примере синдрома Гийена-Барре, развившегося как осложнение хронического вирусного гепатита Е [5]. В соответствии с

этим, с успехом использовали нормальный в/в иммуноглобулин для лечения аутоиммунной тромбоцитопении при остром вирусном гепатите А [18]; с целью терапии рассеянного энцефаломиелита при хроническом гепатите В [17]; в случае миастении гравис, ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом Е [2].

В/в иммуноглобулин может применяться для купирования некоторых осложнений, которые связаны с препаратами, используемыми для лечения вирусных гепатитов. Так, есть сообщение об успешном лечении при помощи в/в иммуноглобулина аутоиммунного полимиозита и дилатационной кардиомиопатии, развившихся как осложнение терапии рекомбинантным интерфероном-альфа у пациента с вирусным гепатитом В [11]. Также купировали тяжелую иммунно-опосредованную тромбоцитопению с геморрагическим синдромом у ребенка после введения вакцины против гепатита В [15].

Иммуноглобулин следует назначить, если гепатит развился у пациента с гуморальным иммунодефицитом, при котором показана заместительная иммуноглобулиноterapia. Так, есть сообщение о быстром купировании тяжелого резистентного хронического активного гепатита у пациента с агаммаглобулинемией после добавления к схеме терапии в/в иммуноглобулина как средства иммунозаместительного лечения [1]. Поэтому рациональная оценка иммунного статуса может быть ключом к изысканию рациональных показаний к применению иммунотерапии в сложных, нестандартных клинических случаях.

В/в иммуноглобулин может быть полезен при лечении острой недостаточности печени ввиду противинфекционных, противовоспалительных, дезинтоксикационных и иммуномодулирующих эффектов препарата. Так, иммунотерапию на данный момент используют для лечения острой печеночной недостаточности, развившейся при неонатальном гемохроматозе [8], HELLP-синдроме [16], гемофагоцитарном синдроме [14] и тяжелой гиперчувствительности к антиконвульсантам, именуемой синдромом DIHS/DRESS [12].

Цель: информировать об успешном применении препарата нормального в/в иммуноглобулина человека при острой печеночной недостаточности и связанной с этим энцефалопатии у пациентки с фульминантным вирусным гепатитом В.

Пациентка У., 1988 г.р.

Находилась на стационарном лечении в областной инфекционной клинической больнице (ОИКБ) с 03.09.13 по 22.10.13.

Диагноз: вирусный гепатит В, фульминантная форма, тяжелое течение. Острая печеночная энцефалопатия. Кома 1 степени.

Анамнез. Заболела остро 30.08.13 с появления слабости, дискомфорта в эпигастрии, подъема тем-

пературы до 38,4 – 39,3°C. 31.08. Состояние пациентки ухудшилось, а уже 01.09 была вызвана бригада скорой медицинской помощи, и больная госпитализирована в хирургическое отделение 5 городской больницы с диагнозом «хронический гастрит, стадия обострения». Желтуха появилась со 2.09.13 на фоне нормализации температуры.

Выполнены обследования. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: хронический бескаменный холецистит; фиброгастродуоденоскопия: эрозивный дуоденит. Биохимия крови: билирубин 132 мкмоль/д, АЛТ 4,85 Ед, ПТИ 73 %. Экспресс диагностика выявила общую переменчивую гипогаммаглобулинемию. Обнаружены Anti-HAV IgG. Больная с подозрением на вирусный гепатит А переведена в ОИКБ.

Больная госпитализирована в отделение острых вирусных гепатитов ОИКБ 3.09.13 с диагнозом: «вирусный гепатит острый, желтушная форма, средней тяжести». 4.09.13 она переведена в отделение интенсивной терапии, учитывая отрицательную лабораторную динамику: развитие гипокоагуляции. Уровень протромбинового индекса (ПТИ) колебался от 49 до 51 %. Концентрация фибриногена была на уровне 1,8-2,2 г/л, а билирубина – 215,8-221,0 мкмоль/л. Содержание аланинтрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови составило 4,52 ммоль/ч.л, но в разведении 1:10 было на уровне 40-42 Ед. В общем анализе крови отмечалась умеренная лейкопения на уровне (3,3-3,6)·10⁹/л. На момент перевода признаков печеночной энцефалопатии не было. Выполнено исследование крови на маркеры гепатита В методом иммуноферментного анализа: HbsAg положительные, AntiHcv IgM положительные. AntiHAV IgM отрицательные, AntiHCV суммарные отрицательные. Таким образом, диагноз острого вирусного гепатита В был подтвержден данными лабораторного иммуноморфологического исследования.

Признаки печеночной энцефалопатии появились 5.09.13 в виде сонливости, слабости, снижения памяти, головной боли. 6.09.13 сознание угнетается до уровня сопора, больная переводится превентивно на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ). Диагноз изменили следующим образом: «вирусный гепатит В, фульминантная форма, острая печеночная энцефалопатия (отек мозга), острая печеночная недостаточность, ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови)».

7.09.13 и 8.09.13 состояние пациентки прогрессивно ухудшалось и расценивалось как крайне тяжелое. Уровень сознания – кома 1 степени: до 7-8 баллов по шкале комы Глазго.

9.09.13 проведен консилиум, на котором констатировано прогрессирование печеночной недостаточности, состояние расценено как прогрессивно ухудшающееся, несмотря на проводимую стандарт-

Динамика результатов биохимических тестов пациентки

Дата	Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, ммоль/ч.л	Тимоловая проба, Ед.	ПТИ, %	Фибриноген, г/л
8.09.13	231,6	5,32/21	9,3	83	1,88
9.09.13	194,7	5,58/18	10,2	65	1,88
10.09.13	165,8	4,58/10	10,2	86	1,88
11.09.13	147	2,92/8	10,6	100	2,6
12.09.13	226	4,12/8	9,7	83	2,6
13.09.13	254	3,7/5	10,2	93	2,6
17.09.13	363	2,79/3	14,2	88	3,55
21.09.13	315,8	2,3/2	11,8	100	2,2
24.09.13	263,2	3,32/-	5,7	100	2,2

ную терапию, которая включала следующие компоненты:

1. глюкокортикоиды 10 мг/кг/сут по преднизолону;
2. гепа мерц 80 мл/сут;
3. гемостатическая терапия: гордокс микро-струйно на постоянном введении 20-40 тыс ед/час + этазилат + викасол;
4. гастропротективная терапия: ранитин в/в + альмагель внутрь;
5. лактулоза до 100 мл/сут;
6. инфузионная терапия: кристаллоиды + гдюкозо-инсулиновая смесь + коллоиды;
7. энтеросорбция: атоксил;
8. диуретики: фуросемид, верошпирон;
9. противовирусная терапия: зеффикс 150 мг/сут;
10. энтеральное питание;
11. продленная инвазивная ИВЛ;
12. антибиотикотерапия: ампициллин, цефтазидим.

Ввиду прогрессивного ухудшения состояния и угрозы смерти, с целью подавления предполагаемых иммуновоспалительного и аутоиммунного компонентов патогенеза острой печеночной недостаточности было принято решение о в/в введении препарата нормального иммуноглобулина человека.

Методика введения в/в иммуноглобулина состояла в медленной 24-часовой инфузии 500 мл 5 % препарата (10 флаконов по 50 мл). Осложнений во время такой инфузии препарата не отмечено.

Введение препарата окончено 10.09.13 в 12 часов, и уже спустя 48 часов глубина печеночной энцефалопатии уменьшилась до оглушения; больная экстубирована 12.09.13 в 8 часов 30 минут в связи с улучшением деятельности мозга и общего состояния.

Динамика результатов биохимических тестов приведена в таблице.

Проведенная комплексная терапия фульминантного острого вирусного гепатита В, дополненная в/в нормальным иммуноглобулином человека в рамках персонифицированного лечения по жизненным показаниям, оказалась более эффективной, чем используемая ранее стандартная схема терапии. Эффект выразался клинически в виде купирования яв-

лений печеночной энцефалопатии. Причем имело место стойкое устранение симптомов, так как дальнейшего прогрессирования острой печеночной энцефалопатии не отмечено, а пациентка все оставшееся время в стационаре находилась в ясном сознании. По нашему мнению, именно добавление в/в иммуноглобулина было переломным моментом при ведении этой пациентки.

В контексте настоящего клинического сообщения интерес представляют результаты исследования Galal N.M. [4]. В/в иммуноглобулин применяли в реанимационной практике по жизненным показаниям в случае неэффективности альтернативных лечебных вмешательств, однако – при патогенетической обоснованности иммунотерапии. Болезни нервной системы отмечались в 35 %, специфическая неонатологическая патология в 16 %, гематологические расстройства в 11 %, аутоиммунные синдромы в 11 %, иммунодефицитные болезни в 11 %, инфекционные поражения в 9 % и кардиологические болезни в 6,5 % случаев. Доказательная база применения иммуноглобулина находилась на уровне Ia/Ib в 62 % случаях, тогда как в остальных 38 % случаев доказательность назначения иммунотерапии не превышала уровней II и III. Выбор иммуноглобулина был обусловлен неэффективностью традиционных терапевтических подходов с высшей доказательной базой в 46,5 %, отсутствием альтернативных терапевтических подходов в 15,5 % и необходимостью достижения ургентного ответа в 38 % случаев. Было засвидетельствовано высокую эффективность иммунотерапии при малом количестве побочных эффектов. Такие сообщения и исследования весьма полезны для поиска дополнительных показаний для назначения в/в иммуноглобулина, которые в дальнейшем могут быть предметом контролируемых клинических испытаний.

ВЫВОД

По нашему мнению, именно добавление иммуноглобулина внутривенно (на фоне стандартной терапии) было переломным положительным момен-

том при ведении пациентки с фульминантным острым вирусным гепатитом В. Эффект выражался клинически в виде купирования явлений печеночной энцефалопатии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Эта статья не получила финансовой поддержки от государственной, общественной или коммерческой организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bejaoui M., Gharbi A., Bouguerra A. et al. Successful treatment of chronic active hepatitis with high-dose intravenous immunoglobulins in agammaglobulinemia // *Arch. Pediatr.* 1994. Vol. 1, No. 2. – P. 158-161.
2. Belbezier A., Deroux A., Sarrot-Reynauld F. et al. Myasthenia gravis associated with acute hepatitis E infection in immunocompetent woman // *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20, No. 5. – P. 908-910.
3. Cao Y.H., Zhang G.Y., Zhang G.C. Successful treatment with high-dose intravenous immunoglobulin for parvovirus b19 infection associated with acute fulminant hepatitis in a chinese child // *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2009. Vol. 48, No. 6. – P. 674-676.
4. Galal N.M. Pattern of intravenous immunoglobulins (IVIg) use in a pediatric intensive care facility in a resource limited setting // *Afr. Health Sci.* 2013. Vol. 13, No. 2. – P. 261-265.
5. Higuchi M.A., Fukae J., Tsugawa J. et al. Dysgeusia in a Patient with Guillain-Barré Syndrome Associated with Acute Hepatitis E: A Case Report and Literature Review // *Intern. Med.* 2015. Vol. 54, No. 12. – P. 1543-1546.
6. Hirschi S., Biondini D., Ohana M. et al. Herpes simplex virus 2 hepatitis in a lung transplant recipient: a diagnostic challenge // *Transpl. Infect. Dis.* 2015. Vol. 17, No. 6. – P. 904-908.
7. Hulstaert E., Verhelst X., Geerts A., Van Vlierberghe H. Intramuscular hepatitis B immunoglobulins for reinfection control after liver transplantation: a cost-saving alternative // *J. Comp. Eff. Res.* 2015. Vol. 8. P. 1-7.
8. Jimenez-Rivera C., Gupta A., Feberova J. et al. Successful treatment of neonatal hemochromatosis as gestational alloimmune liver disease with intravenous immunoglobulin // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* 2014. Vol. 7, No. 4. P. 301-304.
9. Joanna G., Slawomir Z., Barbara R., Barbara R. Does the proper intravenous immunoglobulin substitution in primary immunodeficiency protect against HBV infections?: a description of a case series // *Med. Microbiol. Immunol.* 2008. Vol. 197, No. 3. – P. 325-328.
10. Kerensky T., Hasan A., Schain D. et al. Histopathologic resolution of adult liver transplantation adenovirus hepatitis with cidofovir and intravenous immunoglobulin: a case report // *Transplant. Proc.* 2013. Vol. 45, 1. P. 293-296.
11. Lee S.W., Kim K.C., Oh D.H. et al. A case of polymyositis with dilated cardiomyopathy associated with interferon alpha treatment for hepatitis B // *J. Korean. Med. Sci.* 2002. Vol. 17, No. 1. P. 141-143.
12. Li A.M., Nelson E.A., Hon E.K. et al. Hepatic failure in a child with anti-epileptic hypersensitivity syndrome // *J. Paediatr. Child. Health.* 2005. Vol. 41, No. 4. P. 218-220.
13. Marsalli G., Nastasio S., Sciveres M. et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in giant cell hepatitis with autoimmune hemolytic anemia: A multicenter study // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2016. Vol. 40, No. 1. P. 83-89.
14. Pйrard L., Costedoat-Chalumeau N., Limal N. et al. Hemophagocytic syndrome in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus, complicated with preeclampsia and cerebral hemorrhage // *Ann. Hematol.* 2007. Vol. 86, No. 7. P. 541-544.
15. Polat A., Akca H., Dagdeviren E. Severe thrombocytopenia after hepatitis B vaccine in an infant from Turkey // *Vaccine.* 2008. Vol. 26, No. 51. P. 6495-6496.
16. Pourrat O., Ducroz B., Magnin G. Intravenous immunoglobulins in postpartum, persistently severe HELLP syndrome: a safe alternative to plasma exchange? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. Vol. 166, No. 2. P. 766.
17. Santos-Garcнa D., Arias-Rivas S., Dapena D, Arias M. Past hepatitis B virus infection and demyelinating multiphasic disease: casual or causal relationship? // *Neurologia.* 2007. Vol. 22, No. 8. P. 542-546.
18. Сmнльковб D., Blechovб Z., Polaneckб L. et al. Immune thrombocytopenia as a complication of acute infectious diseases – case reports // *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.* 2013. Vol. 19, No. 1. P. 15-18.
19. Urbani L., Mazzoni A., De Simone P. et al. Treatment of antibody-mediated rejection with high-dose immunoglobulins in ABO-incompatible livertransplant recipient // *Transpl. Int.* 2007. Vol. 20, No. 5. P. 467-470.
20. Yi N.J., Lee K.W., Kong S.Y. et al. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence // *World J. Surg.* 2013. Vol. 37, No. 4. P. 812-819.
21. Zhang L., Ko S., Lv J. et al. Perinatal hepatitis B prevention program in Shandong Province, China. Evaluation and progress // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. Vol. 10, No. 9. P. 2755-2760.
22. Zubkova N.V., Anastasiev V.V., Moiseeva M.A., Zubov S.V. Neutralization of hepatitis B virus surface antigen with immunoglobulin preparations // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2006. Vol. 2. P. 50-53.

Отримано 21.07.2017

КУПИРУВАННЯ ФУЛЬМИНАНТНОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТУ В З ГОСТРОЮ ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНОГЛОБУЛІНУ ВНУТРІШНЬОВЕННО: ПРЕЗЕНТАЦІЯ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

¹Мальцев Д.В., ²Музыка Д.П.

¹ Інститут експериментальної і клінічної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» ЗОР, Запоріжжя, Україна

Резюме. В гепатології імуноглобулін внутрішньовенно апробувався по ряду напрямків, однак доказова база ефективності відрізняється при різних нозологіях і часто недостатня для рутинного застосування препарату. Проте імуноглобулінотерапія може бути корисною для гепатолога при веденні важких, нестандартних клінічних випадків в рамках персоніфікованого лікування, в зв'язку з чим фахівці повинні бути добре поінформовані щодо сучасного досвіду застосування імунотерапії за різними гепатологічними показаннями.

У даній статті наведено опис клінічного випадку фульмінантного вірусного гепатиту В з гострою печінковою недостатністю і енцефалопатією, при якому врятувати життя пацієнтці вдалося тільки після додавання до стандартної схеми терапії препарату імуноглобуліну внутрішньовенно.

Ключові слова: вірусний гепатит, гостра печінкова недостатність, імуноглобулін внутрішньовенно.

TREATMENT OF FULMINANT VIRAL HEPATITIS B WITH ACUTE HEPATIC ENCEPHALOPATHY WITH INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN: PRESENTATION OF A CLINICAL CASE

¹ Maltsev D.V., ² Muzyca D.P.

¹ Institute of Experimental and Clinical Medicine NMU O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

² KU "Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases" ZOR, Zaporozhye, Ukraine

Abstract. At hepatology intravenous immunoglobulin was tested in several areas, but the evidence base of effectiveness is different at each nosology and often insufficient for routine use of the drug. However, immunoglobulin therapy may be useful for hepatologist in the management of severe, unusual clinical cases in the framework of a personalized treatment, in connection with which specialist should be well informed about the current experience of using immunotherapy for various hepatological indications.

This article describes clinical case of fulminant viral hepatitis B with acute liver failure and encephalopathy in which managed to save the life of the patient only after the addition to the standard treatment regimen intravenous immunoglobulin.

Key words: viral hepatitis, acute liver failure, intravenous immunoglobulin.