

# ЦИРРОЗ ПЕЧЕНІ:

## современный взгляд на проблему

По материалам XVI Национальной школы гастроэнтерологов и гепатологов Украины «Пути повышения качества лечения гастроэнтерологических больных», 3-4 апреля, г. Киев

По определению Международного общества по изучению болезней печени, цирроз печени (ЦП) характеризуется диффузным процессом с фиброзом и нарушением архитектоники печеночной дольки, сосудистой сети, приводящих к образованию структурно-аномальных узлов. В настоящее время эта патология входит в число шести основных причин смерти пациентов трудоспособного возраста. На протяжении последних 20 лет во всем мире отмечается непрерывный рост заболеваемости. В частности, распространенность ЦП в Украине по сравнению с 2007 г. выросла на 51,4%. Совершенствование методов диагностики позволило изменить взгляд на патогенез этого заболевания и, соответственно, пересмотреть подходы к лечению.



І.Н. Скрипник

Проректор по последипломному образованию, заведующий кафедрой внутренней медицины №1 Украинской медицинской стоматологической академии (г. Полтава), доктор медицинских наук, профессор Игорь Николаевич Скрипник представил современную концепцию патогенеза ЦП и рассмотрел новые возможности его лечения.

ЦП представляет собой стадию различных хронических заболеваний печени, необязательно последнюю, необратимую или летальную. С точки зрения этиологии и гистологических особенностей, а также клинических проявлений это гетерогенное состояние, которое требует индивидуального подхода. В настоящее время ЦП рассматривается как заболевание коллоидного характера, которое обусловлено не только фиброзом печени, но и обструкцией сосудов.

Следует сказать, что подобный вид цирроза способен регрессировать, особенно на ранних стадиях, когда еще нет перестройки цитоархитектоники портального тракта и обширного сосудистого тромбоза. Регресс фиброза подтверждается строго клиническими и гистологическими данными. О перенесенном циррозе могут свидетельствовать остаточные явления — прежде всего венозная обструкция, артериализация и узловая гиперплазия.

Связи с новым взглядом на патогенез ЦП основной задачей лечения становится контроль активности заболевания и обеспечение венозного оттока, обуславливающего более низкое тканевое давление.

Стандартная терапия ЦП должна включать устранение этиологического фактора, воздействие на ведущие звенья патогенеза прогрессирования патологии, купирование или уменьшение степени тяжести клинических проявлений (лечение портальной гипертензии, коррекция отечно-асцитического синдрома, терапия и профилактика печеночной энцефалопатии). Этиологическое лечение цирроза, обусловленного вирусными гепатитами В, С и D, предполагает применение препаратов интерферона и других противовирусных средств. Оно осуществимо только в том случае, если пациент находится в состоянии компенсации. Первостепенной задачей симптоматической терапии при поступлении больного в стационар является борьба с проявлениями портальной гипертензии. Наиболее частыми признаками декомпенсации ЦП являются асцит или отечно-асцитический синдром, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия, гипертензивная портальная гастро-, энтеро- или колонопатия, которые могут сопровождаться гепаторенальным синдромом и гиперспленизмом. При метаболическом циррозе необходимо провести коррекцию обмена веществ, бороться с инсулинорезистентностью. В отношении элиминации главного причинного агента важно полностью исключить употребление алкоголя.

К задачам патогенетической терапии относятся снижение функциональной нагрузки на гепатоциты, устранение явлений холестаза, уменьшение степени перекисного окисления липидов, угнетение аутоиммунных механизмов и предупреждение фиброгенеза.

Лечебное питание при ЦП должно быть сбалансированным, полноценным и дробным. Энергетическая ценность рациона должна составлять 2000-2800 ккал. При наличии печеночной энцефалопатии согласно рекомендациям Европейского общества по энтеральному и парентеральному питанию содержание белка в рационе должно составлять 1-1,5 г/кг массы тела для поддержания положительного азотистого баланса. При гиперлипидемии и сахарном диабете количество углеводов в рационе уменьшается до 180-200 г/сут за счет исключения легкоусвояемых углеводов.

Фармакотерапия ЦП включает препараты, снижающие образование аммиака в кишечнике (рифаксимин, лактулоза, пробиотики); лекарственные средства, связывающие аммиак в крови; гепатопротекторы (адemetионин,

L-орнитин L-аспартат) и препараты с другими механизмами действия (флуазенил, цинк, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, бромокриптин).

Известно, что при ЦП в 2 раза сокращается активность жизненно важных реакций трансметилирования, в 5 раз снижается транссульфурирование, уменьшается концентрация глутатиона, на 30% падает активность метилаллен-зидинтрансферазы, а также уровень адemetионина — природной натуральной аминокислоты, которая присутствует практически во всех тканях и жидких средах организма. Адemetионин прежде всего действует как коэнзим и донатор метильной группы во многих реакциях трансметилирования, что является важным метаболическим процессом у человека и у животных.

Применение S-адemetионина восполняет дефицит этой важной субстанции, нормализует захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов). При печеночной энцефалопатии S-адemetионин оказывает антихолестатический эффект, улучшает когнитивные функции, снижает депрессию, способствует нормализации сна, уменьшает общеземозговые симптомы и восстанавливает скорость мозгового кровотока в зонах его снижения.

По данным исследования Mato J.M. et al. (1997), на фоне применения S-адemetионина двухлетняя выживаемость больных алкогольным циррозом (класс А и В по Child-Pugh) составила 90% vs 73% в группе контроля (p<0,05). В исследовании Di Perri T. (1999) летальность или потребность в трансплантации за 2-летний период при лечении S-адemetионном в дозе 1200 мг/сут составила 12 и 29% в группе контроля (p<0,05).

Одним из направлений симптоматической терапии цирроза является устранение гемодинамических нарушений, в частности портальной гипертензии. Так, при увеличении объема циркулирующей крови назначаются диуретики (спиронолактон, фуросемид, торасемид). В случае увеличения сердечного выброса необходимо введение неселективных β-блокаторов (пропранолол или надолол). При висцеральной артериальной вазодилатации обоснованным будет назначение вазоконстрикторов (вазопрессина, соматостатина). При констрикции портальной и коллатеральных вен назначаются вазоконстрикторы (нитраты, клонидин, молсидомин) и блокаторы кальциевых каналов. При увеличении тока крови по варикозно расширенным венам пищевода необходимо применение прокинетики, повышающих тонус НПСМ (метоклопрамид, домперидон, итотрип).

Лечение отечно-асцитического синдрома включает соблюдение низкосолевой диеты, назначение антагонистов альдостерона (спиронолактон) в комбинации с петлевыми диуретиками.

Одним из наиболее грозных осложнений ЦП является бактериальная транслокация. При прогрессирующем циррозе наблюдается дефицит желчных кислот как результат печеночной недостаточности и холестаза. В условиях дефицита желчных кислот снижается бактерицидность желчи, что приводит к избыточному бактериальному росту в кишечнике, нарушению моторики билиарного и кишечного трактов, незавершенному гидролизу липидов. Вследствие патологических изменений состава микрофлоры развивается эндотоксемия. Микробы и токсины из кишечника поступают в кровь через систему портальной вены, активируются клетки Купфера — источник избыточной продукции TNF и других гепатотоксических провоспалительных цитокинов. При выраженном дисбиозе увеличивается эндогенное образование алкоголя, оказывающего повреждающее действие на паренхиму печени. Дисбиоз ведет к разрушению пищеварительных панкреатических ферментов, диспепсии. Проникновению токсинов в общий кровоток способствуют энтеро- и колонопатии, развивающиеся вследствие портальной гипертензии. Стенка

этих отделов кишечника становится проницаемой, что еще более повышает вероятность транслокации кишечных бактерий в русло портальной вены. Бактериальная транслокация проявляется многочисленными системными эффектами: болями в суставах, изменениями кожи, лимфаденитом и др. Косвенным свидетельством попадания бактерий кишечной группы (эшерихий, энтерококков и др.) в кровь больного может служить их обнаружение в моче. Нарушенная функция кишечника требует восстановления и поддержания нормального состава кишечной микрофлоры. Степень выраженности подобных изменений толстой кишки варьируется в зависимости от этиологии и класса ЦП.

Существует «теория двух ударов» известного итальянского гепатолога А. Албильоса, которая объясняет патогенез микробной транслокации желудочно-кишечного тракта при ЦП. Под первым ударом подразумевается ослабление системного иммунитета и увеличение пассажа бактерий через мезентериальные кишечные лимфатические узлы. Вторым ударом предпологается непосредственно бактериальную транслокацию в желудочно-кишечный тракт, которая приводит к активации иммунной системы и развитию такого грозного осложнения, как спонтанный бактериальный перитонит.

По данным экспериментального исследования М. Pinzani (2013), у крыс с ЦП в слизистой тонкой кишки возникает окислительный стресс, повышается активность ксантиноксидазы, перекисное окисление и содержание сахара в сетчатой кайме, а также нарушается кишечный пассаж.

Бактериальная транслокация значительно отягощает течение ЦП и может стать причиной кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, рефрактерного асцита и гепаторенального синдрома.

Следует отметить, что при ЦП у большинства пациентов возникает абдоминальная боль, метеоризм и диспепсия. Частота симптомов кишечной дисфункции увеличивается по мере повышения класса ЦП. Нормальный состав микрофлоры при ЦП класса А (по классификации Child-Pugh) наблюдается только у 8% пациентов. Для уменьшения роста патологической микрофлоры и устранения дисбиотических явлений широко используются антибактериальный препарат рифаксимин. Это полусинтетический антибиотик, который подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу, угнетает синтез РНК и белков бактерий и обладает широким спектром действия. Отсутствие метаболизма в печени (без вовлечения системы р450) делает его препаратом выбора для лечения контаминации патологической микрофлорой.

По данным исследования В.В. Овсянниковой (2011), применение рифаксимины в дозировке 1200 мг/сут и лактулозы в течение 10 дней каждого месяца (3 мес) на фоне базисной терапии ЦП увеличивает эффективность лечения воспалительно-дисбиотических изменений слизистой оболочки тонкого кишечника и снижает проявления печеночной энцефалопатии.

Исследование Bass et al. (2010), в котором участвовали 299 человек с рецидивирующей печеночной энцефалопатией, показало, что применение рифаксимины в дозировке 550 мг 2 раза в день в течение 6 мес снижает количество эпизодов печеночной энцефалопатии и частоту госпитализации. Рассматривая ЦП как хроническое обструктивное заболевание капилляров, некоторые авторы обосновывают назначение пентоксифиллина, который является ингибитором синтеза TNF клетками Купфера и другим иммунокомпетентными клетками. Эффективность его применения была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях. Работа Akriviadis E. (2000) показывает, что использование пентоксифиллина в дозировке 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед приводит к достоверному снижению летальности с 46 до 25% и уменьшению частоты возникновения гепаторенального синдрома.

Подготовила Анастасия Лазаренко



# Коліфагіна

ПРО

*Bifidobacterium Breve BR03*  
*Lactobacillus Rhamnosus LR06*

Природньо

Достатньо

Передбачено

Синбіотично



Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи від 12.09.2013 № 05.03.02-13/02686.

- Коліфагіна ПРО містить *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LRO6*, два генетично типові запатентовані, які виживають при кімнатній температурі, та фруктоолігосахариди пребіотичних волокон, які сприяють бактеріальній колонізації та цілісності імунної системи.  
- Коліфагіна ПРО виготовлена згідно складної запатентованої технології (мікрокапсуляції), що дозволяє бактеріям проходити через шлунковий бар'єр, досягаючи кишечника живими та життєздатними.  
- *Bifidobacterium Breve BR03* та *Lactobacillus Rhamnosus LRO6* виявилися особливо ефективними для нормалізації порушень кишкової екосистеми, стимулюючи природну фізіологічну реакцію імунної системи кишечника, необхідну для підтримки кишкового та сечостатевого гомеостазу.  
- Коліфагіна ПРО у флаконах не містить глютену та лактози.  
ПОКАЗАННЯ: Коліфагіна ПРО у флаконах корисна у відновленні здорового балансу кишкової бактеріальної флори та як доповнення для загального зміцнення стану уrogenітального тракту. Зокрема, у випадку: ятрогенної діареї (викликані антибіотиками та/або іншими препаратами, що викликають пронос); діареї мандрівників (також в якості профілактики); допоміжного засобу при лікуванні циститів і вульвовагінітів як додатку до спеціальних ліків та при попередженні симптомів спалаху кишкового дисбактеріозу; синдрому подразненого кишечника.  
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА РЕКОМЕНДОВАНА ДОЗА: дітям (старше 3 років) – 1 флакон на день протягом 10 днів; дорослі – 1-2 флакона на день 10-15 днів, при необхідності повторювати курс щомісяця. Переважно слід приймати натщесерце. При лікуванні антибіотиками перед вживанням Коліфагіна ПРО у флаконах необхідно зачекати як мінімум 3 години.  
Для того, щоб ефективно знизити ризик діареї мандрівників, вживання Коліфагіна ПРО у флаконах слід розпочати принаймні за тиждень до поїздки та продовжувати протягом поїздки.  
Склад: у кришці - суха фаза: сахароза; *Bifidobacterium Breve BR03* (> 1,00 млрд. КУО), *Lactobacillus Rhamnosus LRO6* (> 1,00 млрд. КУО); картопляний мальтодекстрин; антиагломерант; діоксид кремнію; у флаконі - рідка фаза: вода; фруктоолігосахариди (2500,00 мг), ароматизатор малини, консерванти: калію сорбат, бензоат натрію; ароматизатор ванілі, підсолоджувачі: сукралоза, сорбітол рідкий 70 %, регулятор кислотності: лимонна кислота.

**МЕГАКОМ**  
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про Коліфагіна ПРО можна ознайомитись в листку-вкладішу.