

Клинический случай

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепропетровск

Печеночная энцефалопатия 2-3 стадии и нутритивная недостаточность на фоне алкогольного цирроза печени

Описание клинического случая

Больной К., 55 лет, обратился с жалобами на пожелтение кожного покрова, ощущение тяжести в животе, потерю в весе до 8 кг в течение полугода, выраженную слабость, снижение работоспособности, плохой сон ночью и сонливость днем, периодические спонтанные носовые кровотечения, ощущение «мурашек» в голенях и стопах.

Анамнез. В течение 12 лет злоупотребляет алкоголем. Состояние ухудшилось около двух месяцев назад, когда после очередного алкогольного эксцесса стали нарастать указанные жалобы, после чего прекратил употребление алкоголя. За две недели до обращения за медицинской помощью родственники отмечали у больного эпизод нарастания слабости с потерей ориентации, появлением размашистого дрожания пальцев рук.

Курит до одной пачки сигарет в день. Наследственность не отягощена.

Осмотр. В пространстве, времени, собственной личности ориентирован, выражена сонливость. Кожные покровы и видимые слизистые желтушной окраски. Околоушные железы увеличены. Снижение мышечной массы на уровне верхнего плечевого пояса и конечностей. Имеют место малые знаки цирроза печени (ЦП) — «печеночные ладони», несколько сосудистых звездочек в области правой ключицы. Умеренная гинекомастия. Венозные коллатерали на передней поверхности грудной клетки и верхней части живота. Пастозность на стопах и голеностопных суставах.

Масса тела 71 кг, рост 178 см, индекс массы тела (ИМТ) 22,4 кг/м² (норма).

В легких дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах; хрипов нет. Частота дыхания 19/мин. Тоны сердца приглушены, шумов нет, тахикардия, ЧСС 92 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст.

Живот симметричный, увеличен в объеме за счет вздутия и асцита. Пропальпировать печень и селезенку не удается. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Исследования. Лабораторные анализы выявили анемию (гемоглобин 108 г/л, эритроциты 2,8×10¹²/л), тромбоцитопению (136,0×10⁹/л), увеличение СОЭ до 20 мм/ч; повышение общего билирубина (72,4 ммоль/л), АЛТ и АСТ (89 и 132 ЕД/л соответственно), щелочной фосфатазы (170 ЕД/л), глутамилтранспептидазы (304,2 ЕД/л), амилазы (255 ЕД/л); снижение уровня общего белка (52 г/л), сыроворотного альбумина (24 г/л), холестерина (3,2 ммоль/л), фибриногена (1,8 г/л), протромбинового времени (5 с), протромбинового индекса (67,7%). Лейкоциты и лейкоцитарная формула не изменены. Содержание электролитов не изменено.

Результаты RW, ВИЧ, маркеры вирусных гепатитов В и С, аутоиммунных заболеваний — отрицательные.

При ЭГДС в нижней трети пищевода визуализируются варикозно расширенные вены 2 ст. с незначительными явлениями

васкулопатии; признаки портальной gastropatii с эрозивно-геморрагическими проявлениями и дуоденопатии с эрозивной бульбопатией. Уреазный тест на хеликобактер — отрицательный.

При УЗИ органов брюшной полости (после подготовки) отмечены гепатоспленомегалия, диаметр v. porta 18 мм, диаметр v. lienalis 10 мм, асцит, признаки хронического панкреатита в стадии обострения. Почки без особенностей.

Real-time эластография печени (RTE, рис. 1): диапазон колебаний индекса elastic strain ratio (ESR) 3,48-4,51, ESRmean 4,47, что соответствует степени фиброза F3-F4 по шкале Metavir.

Аммиак крови — 132 мкмоль/л (норма 11-32 мкмоль/л); α-фетопротеин — 3,42 нг/мл (норма до 7,0 нг/мл).

Тест связи чисел — время выполнения 115 с, что соответствует печеночной энцефалопатии 2 степени (рис. 2А).

Тест восприятия частоты мерцания — 33 Гц, что соответствует печеночной энцефалопатии 2 степени (рис. 3).

Диагноз. По клинической картине и лабораторно-инструментальным данным у пациента определяются синдромы: печеночно-клеточной недостаточности, цитоллиза, холестаза, портальной гипертензии, отечно-асцитический, печеночной энцефалопатии, астеновегетативный. Результаты RTE печени подтверждают изменения паренхимы органа, соответствующие циррозу. Таким образом, у больного установлен следующий диагноз.

ЦП алкогольной этиологии, умеренно-активный, декомпенсированный, класс С по Child-Pugh. Печеночно-клеточная недостаточность. Портальная гипертензия (варикозно расширенные вены пищевода 2 ст., асцит). Печеночная энцефалопатия 3 ст.

Хроническая алкогольная интоксикация. Астеновегетативный синдром. Хронический панкреатит в стадии обострения; хронический гастродуоденит с эрозивно-геморрагическим компонентом, хеликобактернегативный, фаза обострения.

Дистальная полинейропатия.

Обсуждение диагностических подходов и стратегии лечения

Каковы особенности алкогольного поражения печени?

У больного имеет место ЦП как результат прогрессирования алкогольной болезни печени (АБП), возникающей при употреблении гепатотоксических доз алкоголя. Выделяют три основных формы АБП — стеатогепатоз, алкогольный гепатит и ЦП.

Прослежена прямая зависимость характера поражения печени от дозы ежедневно употребляемого алкоголя. Следует отметить, что тип напитка значения не имеет, важным является количество принятого спирта (табл. 1). Наиболее неблагоприятным считается такой тип употребления

этанола, как «кутежный» (too much, too fast), т.е. 5 и более доз для мужчин в течение 2 часов. Попытка рассчитать среднюю ежедневную дозу алкоголя, принимаемого нашим пациентом, показала более 100 г в пересчете на чистый спирт в сутки. Поскольку результаты поиска других этиологических факторов отрицательные, можно с уверенностью считать алкоголь виновником формирования ЦП в данном случае.

расчетными показателями относительной жесткости ткани — индекс elastic strain ratio (ESR), которые выполняются во множестве точек. По результатам исследования высчитывается наиболее важный для врача клинициста показатель среднего значения — ESRmean, который имеет четкую корреляцию с морфологическими стадиями фиброза по шкале Metavir. RTE легко воспроизводима и не зависит от ограничений

Таблица 1. Оценка гепатотоксичности количества ежедневного потребления этанола взрослым мужским населением		
Уровень потребления	Ежедневные дозы этанола, г	Характер поражения печени
относительно безопасный	менее 30	отсутствует
рискованный	30-60	стеатоз
опасный	60-80	стеатогепатит
очень опасный	80-160	цирроз у 6-8%
циррогенный	160 и более	цирроз у 9-15%

Обязательным условием лечения алкогольного ЦП является отказ от алкоголя. ЦП характеризуется диффузным фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. После прекращения принятия алкоголя происходит ремоделирование тканей цирротической печени и значительное улучшение прогноза продолжительности жизни. Так, у лиц, которые прекратили употребление алкоголя, и у которых не было кровотечения из варикозно расширенных вен, желтухи или асцита, ЦП не влияет на показатели такого прогноза.

Что такое RTE и для чего используется при хронических заболеваниях печени?

Обращают на себя внимание результаты статической (компрессионной) эластографии, или RTE, печени, относительно нового для Украины, актуального метода, позволяющего неинвазивно определять степень фиброза печени, а также дифференцировать очаговые образования ее ткани. RTE является разновидностью ультразвукового метода с направленностью изучения эластичности ткани. Принцип RTE для печени обосновывается с позиции физической «модели пружины». Печень, как и другие внутренние органы, подвергается ритмичным компрессионным воздействиям вследствие сократительной работы сердца и передаточной пульсовой волны в крупных артериальных сосудах. При этом мягкие части ткани печени деформируются в большей степени, плотные — в меньшей. Отраженные эхо-сигналы улавливаются датчиком и используются компьютером для вычисления перемещения участков ткани органа, после чего на экран выводится изображение распределения его деформации в режиме цветового картирования. Плотностные качества ткани печени оцениваются одновременно двумя параметрами: цветовой кодировкой, оцениваемой по шкале Tsukuba Elasticity Score pattern и количественными

Как оценить нутритивный статус пациента?

Кроме поражения печени, в клинической картине АБП значительную роль играют системные, полиорганные последствия хронической алкогольной интоксикации. Причем органические последствия, такие как хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью, хронический атрофический гастрит приводят к мальабсорбции. Алкогольный энтерит, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке могут быть причиной эндотоксемии. При АБП могут быть жалобы, входящие в «синдром выходного дня», когда в понедельник (после употребления алкоголя в пятницу и субботу) имеет место астенический синдром и синдромы желудочной и кишечной диспепсии.

Как общий фактор можно рассматривать и нарушение пищевого поведения. Известно, что у трети больных АБП отмечают избыточную массу тела, которую обуславливают добавочные алкогольные калории (1,0 г этанола — 7 ккал), стимулирование кислотопродукции алкоголем, приводящим к повышению аппетита, острые закусочки, неконтролируемое потребление пищи с избытком животных жиров. При «голодном» пьянстве возникает дефицит белков, ненасыщенных жирных кислот, антиоксидантов, витаминов, что имеет место в данном клиническом случае.

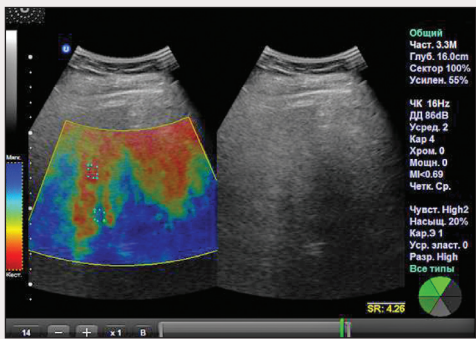


Рис. 1. Real-time эластография печени на момент обращения пациента

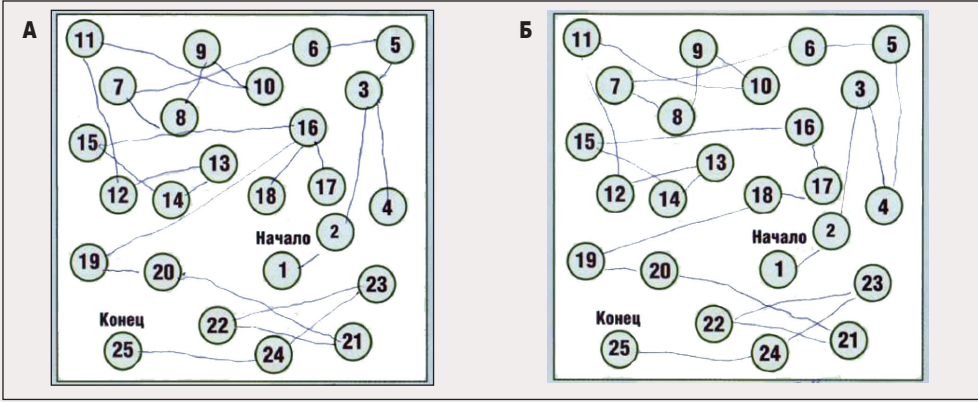


Рис. 2. Пациент с ПЭ 2-3 ст., результат теста связи чисел до лечения (А), после 2 нед лечения LOLA (Б)

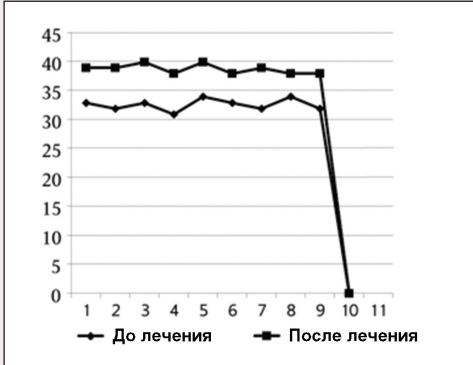


Рис. 3. Пациент с ПЭ 2-3 ст., результат теста восприятия частоты мерцания (до лечения 33 Гц, после 2 нед лечения LOLA 39 Гц)

Оценка нутритивного статуса пациента проводится с помощью антропометрических и лабораторных методов исследования. Из антропометрических показателей в клинической практике наиболее часто определяют ИМТ, висцеральное ожирение — окружность талии, окружность плеча на уровне средней трети, толщину кожной складки над трицепсом на уровне середины плеча и окружность мышц плеча. ИМТ рассчитывается по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / (\text{рост (м)})^2.$$

Белковый статус организма оценивается по состоянию соматического и висцерального пулов белка. Оценка соматического пула белков может проводиться путем определения значения окружности мышц плеча, которое рассчитывается по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)}, \text{ где}$$

КЖСТ — кожно-жировая складка над трицепсом, ОМП — окружность мышц плеча, ОП — окружность плеча.

Показатели окружности мышц плеча менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин свидетельствуют о недостаточности соматического белка в организме.

Оценка висцерального пула белков проводится путем определения уровня сывороточного альбумина и трансферрина, абсolutного числа лимфоцитов, которое характеризует состояние иммунной системы пациента.

Содержание жира в организме отражает энергетическую адекватность питания. В организме взрослого человека нормальным считается содержание жира от 9 до 25% (в среднем 17%). При более высоких или более низких показателях наблюдается снижение физической работоспособности. Уменьшение содержания жира менее 7,5% вызывает развитие дистрофических изменений внутренних органов, при содержании жира около 3% в организме происходят необратимые изменения. О запасах жира в организме судят по окружности талии и кожно-жировой складке над трицепсом. На энергетическую недостаточность указывает кожно-жировая складка над трицепсом менее 9,5 мм у мужчин и менее 13 мм у женщин; норма окружности талии для мужчин — до 102 см, для женщин — до 88 см.

Таким образом, нутритивную недостаточность определяют по сумме баллов, полученных в соответствии с таблицей 2.

У нашего пациента имеют место следующие показатели: снижение окружности плеча (23 см), кожно-жировой складки над трицепсом (8,1 мм), окружности мышц плеча (18,0 см), общего белка (52 г/л), альбумина (24 г/л), трансферрина (1,4 г/л), что суммарно, согласно таблице 2, составляет 11 баллов и соответствует средней степени нутритивной недостаточности.

Какие факторы необходимо учесть в организации питания пациента?

При организации питания пациента необходимо учитывать присутствующую белково-калорийную недостаточность, а также дефицит витаминов и минералов как в плане коррекции нутритивного статуса,

так и лечения анемии и дистальной полинейропатии. Кроме того, у больного имеет место ПЭ 3 ст., при которой рекомендовано ограничение пищевого белка до 20-40 г/сут. В то же время ПЭ требует избегать длительных периодов ограничения потребления пищевых белков, так как это приводит к катаболизму эндогенных белков и повышению в крови азотсодержащих соединений. Необходимо отметить, что предпочтение отдают белкам растительного происхождения и лактоальбуминам, поскольку они обладают лучшей переносимостью.

Пациенту следует сохранить энергетическую ценность пищи до 2000 Ккал/сут за счет жиров (70-140 г) и углеводов (280-325 г). Высокое содержание углеводов объясняется их способностью снижать концентрации аммиака и триптофана в плазме крови. Напомним, что больным, страдающим алкоголизмом, следует исключить применение больших доз витамина А и потребление продуктов, обогащенных железом.

Каким образом проводить лечение отечно-асцитического синдрома?

Отечно-асцитический синдром является частым осложнением ЦП. Асцит отмечается в течение 10 лет после установления диагноза у 50% пациентов, а после 15 лет — у 80%. Появление асцита свидетельствует о декомпенсации ЦП. В течение первого года от момента появления асцита выживают 45-82% пациентов, в течение 5 лет — менее 50%.

Международным обществом по изучению асцита (International Ascites Club — IAC) предложено три степени асцита в зависимости от его выраженности:

- 1 ст. — жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ;
- 2 ст. — симметричное увеличение живота;
- 3 ст. — напряженный асцит.

Основная задача терапии при асците — восстановление баланса натрия, необходимо добиться состояния, когда количество вводимого натрия становится меньше выводимого.

Согласно рекомендациям IAC при 1 ст. асцита пациенты не нуждаются в лечении и/или назначении диеты со сниженным содержанием натрия.

При 2 ст. асцита назначается низкосолевая диета. В начале лечения прием натрия ограничивается до 500-1000 мг в сутки, затем суточное потребление натрия, особенно на фоне диуретической терапии, может быть увеличено до 1500-2000 мг. В начале лечения желательное ограничение потребления жидкости (не более 800 мл/сут). Соблюдение диеты и постельного режима у 20% достаточно для уменьшения выраженности асцита. Если через 4-5 дней немедикаментозные мероприятия не дают эффекта, назначают диуретики.

Задержка натрия и воды при асците обусловлена прежде всего высоким уровнем альдостерона в плазме, поэтому препаратом первого выбора является спиронолактон — конкурентный антагонист альдостерона. Начальная доза спиронолактона — 100 мг в день, затем при необходимости

доза увеличивается каждые 4 дня до 400 мг. Препарат назначается однократно утром. Если у пациента при приеме спиронолактона развиваются побочные эффекты (например, болезненная гинекомастия), могут быть назначены другие калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен).

Фуросемид — мощный петлевой диуретик, может быть добавлен к спиронолактону в любое время. Часто лечение пациентов с асцитом начинается с одновременного приема спиронолактона и фуросемида, что обеспечивает более предсказуемый диурез и лучший контроль баланса калия. Рекомендуются соотношение — 100 мг спиронолактона и 40 мг фуросемида. Максимальная суточная доза препаратов — 400 мг спиронолактона и 160 мг фуросемида. Фуросемид можно назначать периодически, например, через день или один раз в три дня.

При приеме диуретиков могут развиваться следующие осложнения:

- портосистемная энцефалопатия в отсутствие других провоцирующих факторов;
- почечная недостаточность, особенно у пациентов без периферических отеков: повышение уровня сывороточного креатинина на 100% со значением выше 177 ммоль/л у лиц, ответивших на лечение диуретиками;
- гипонатриемия — снижение сывороточной концентрации натрия более чем на 10 ммоль/л до уровня менее 125 ммоль/л;
- гипокалиемия — снижение сывороточной концентрации калия ниже 3,5 ммоль/л;
- гиперкалиемия — повышение сывороточной концентрации калия выше 5,5 ммоль/л.

При проведении диуретической терапии контролируют следующие параметры:

- массу тела, диурез, при возможности экскрецию натрия;
- уровень натрия, калия, креатинина в сыворотке крови;
- нервно-психический статус.

У 90% пациентов с асцитом с помощью диеты, спиронолактона и фуросемида удается добиться стабильного эффекта. Наибольшее снижение массы тела для пациентов с асцитом без периферических отеков составляет 0,5 кг/сут, для пациентов с асцитом и периферическими отеками — 1 кг/сут. В случаях отсутствия эффекта от максимальных доз диуретиков или при развитии выраженных осложнений диуретической терапии асцит называют рефрактерным. Отсутствием ответа на лечение считают снижение массы тела менее 0,8 кг каждые 4 дня. Наиболее широко распространенным способом лечения рефрактерного асцита является еженедельный парacentез в сочетании с внутривенным введением альбумина или коллоидных растворов.

Каковы риски ухудшения состояния пациента за счет прогрессирования печеночной энцефалопатии?

ПЭ рассматривается как состояние с широким спектром нервно-психических нарушений, развивающихся на фоне заболевания печени. ПЭ различной степени выраженности отмечается у 50-80% больных с ЦП. Фульминантно нарастающие явления ПЭ с развитием комы часто приводят к летальному исходу. Прогрессирование ПЭ при ЦП в 70-80% случаев вызваны действием провоцирующих факторов.

При ведении пациента наличие ПЭ вызывало беспокойство, поскольку за 2 нед до обращения больного за медицинской помощью родственники отмечали эпизод нарастания слабости с потерей ориентации, появлением размашистого тремора пальцев рук, что соответствует ПЭ 3 ст. Развитие ПЭ протекало на фоне анемии, которая, возможно, и явилась провоцирующим фактором. Назначение диуретиков могло усилить ее проявления.

При беседе с пациентом выявлялись снижение памяти и внимания, быстрая смена настроения, инверсия сон/бодрствование. При относительном улучшении состояния пациента было проведено

психометрическое тестирование, которое подтвердило наличие ПЭ 2-3 ст.: тест связывания чисел — время выполнения 115 с, регистрация восприятия частоты мерцания с помощью анализатора Hepatonorm от 31 до 33 Гц*, кроме того, была выявлена гипераммониемия (132 мкмоль/л).

В процессе обследования больного были исключены цереброваскулярный генез энцефалопатии, психические заболевания, развитие на фоне приема психотропных средств. Со слов жены, напуганный своим состоянием, пациент прекратил употребление алкоголя в течение последних двух месяцев. Однако учитывая продолжительный алкогольный анамнез, необходимо признать смешанный характер поражения головного мозга (алкогольный и печеночный).

Каковы основные подходы к лечению ПЭ?

Лечение ПЭ включает последовательно следующие этапы:

- выявление и устранение, когда это возможно, этиологических и провоцирующих факторов;
- диетические мероприятия (см. выше);
- медикаментозная терапия.

Одной из первых стандартных процедур является санация кишечника. Это приобретает особое значение в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. Эффективно применение высоких клизм, позволяющих очистить толстую кишку на максимальном протяжении, вплоть до слепой.

Из направленной медикаментозной терапии, прежде всего, используют очищение толстого кишечника с помощью лактулозы. Лактулоза не всасывается в ЖКТ, в толстой кишке подвергается бактериальной ферментации с образованием органических кислот. Действует как осмотическое слабительное, снижает pH в толстой кишке; нормализует микрофлору кишечника (увеличивает рост лактобактерий и подавляет рост аминопролизирующих бактерий), уменьшает абсорбцию аммиака и увеличивает его поступление из крови в просвет толстой кишки.

Дозу лактулозы подбирают индивидуально, добиваясь мягкого стула 2-3 раза в день. Для большинства пациентов требуется 30-60 мл сиропа в день, в некоторых случаях возможно увеличение дозы до 120 мл. У тяжелых больных препарат вводят в клизмах дважды в день из расчета 300 мл лактулозы на 700 мл воды.

Лактулоза хорошо переносится. В первые дни приема иногда отмечается метеоризм. При передозировке возможна диарея, колики.

Параллельно или как альтернативную терапию назначают антибиотики, подавляющие бактерии, продуцирующие в кишечнике аммиак и другие токсины. В настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами, таким как ципрофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки) и рифаксимин (2 таблетки по 200 мг х 3 раза в сутки), назначаемым в средних терапевтических дозах на протяжении 5-7 дней.

В настоящее время перспективными рассматривают препараты, повышающие обезвреживание аммиака в тканях, в частности L-орнитина L-аспартат, подробная информация о котором приведена ниже.

Из других направлений медикаментозного лечения ПЭ можно отметить лекарственные препараты, влияющие на нейротрансмиссию. У отдельных пациентов терапевтическое значение может иметь введение флумазила и бромкриптина.

Для коррекции аминокислотного равновесия при ПЭ показано энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая дозировка 0,3 г/кг/сут.

*Подробнее о патогенезе, классификации и диагностических тестах при ПЭ можно прочитать в тематическом номере «Гастроэнтерология» 2/2014 на стр. 40-41.

Продолжение на стр. 32.

Клинический случай

М.Б. Щербинина, д.м.н, профессор, Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых, г. Днепрпетровск

Печеночная энцефалопатия 2-3 стадии и нутритивная недостаточность на фоне алкогольного цирроза печени

Продолжение. Начало на стр. 30.

Эффективность терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики. Если у пациентов с эпизодической ПЭ на фоне лечения провоцирующий фактор не найден, следует предположить наличие больших спонтанных портосистемных шунтов.

Каковы основные точки реализации позитивного действия L-орнитин L-аспартата при ПЭ?

Принимая во внимание патогенез развития ПЭ, для ее лечения обосновано применение LOLA (стабильная соль двух аминокислот — орнитина и аспартата). Известно, что в здоровом организме обезвреживание аммиака происходит посредством двух механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамина в печени, мышцах, астроцитах головного мозга. В митохондриях перипортальных гепатоцитов функционирует орнитинный цикл (ОЦ), в котором аммиак связывается с аминокислотами с образованием нетоксичной мочевины, способной эффективно экскретироваться почками. Около 80% мочевины выделяется с мочой, а примерно 20% мочевины поступает по системной циркуляции в ЖКТ, где вновь разлагается уреазоположительными бактериями до аммиака. Детоксикация аммиака в мышечной ткани происходит в процессе синтеза глутамина при участии глутаминсинтетазы. С меньшей интенсивностью эта же реакция протекает в астроцитах головного мозга и перивенозных гепатоцитах печени. Глутамин нетоксичен и выделяется с мочой.

Эффект лечения ПЭ LOLA достигается в результате обезвреживания аммиака несколькими механизмами:

- орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины;
- орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы — основного фермента синтеза мочевины — в перипортальных гепатоцитах;
- аспартат стимулирует глутаминсинтезу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге.

Кроме того, орнитин способен проникать через гематоэнцефалический барьер, увеличивая мозговую утилизацию аммиака.

Каковы способы и дозы применения LOLA при ПЭ?

LOLA может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении доза составляет 20–40 г/сут. 1 ампула LOLA содержит 5 г активного вещества, в 500 мл физиологического раствора разводится не более 6 ампул, скорость вливания 4–8 кап/мин. Для перорального применения используется пакетика с гранулятом. 1 пакетик содержит 3 г активного вещества. Гранулят растворяют в большом количестве жидкости (стакан воды или сока) и принимают во время или после приема пищи. Средняя дозировка составляет 9–18 г/сут (1–2 пакетика до 3 раз в день).

Каковы эффективность и безопасность применения LOLA при ПЭ?

LOLA продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий ПЭ в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. В один из последних систематических обзоров и метаанализов, посвященных вопросу эффективности LOLA, включено 8 публикаций (Bai M. et al., 2013). Общее количество пациентов с ЦП и ПЭ, представленных в основных базах данных, — 646. LOLA показал себя эффективным средством лечения ПЭ независимо от ее стадии. Было доказано, что препарат эффективно уменьшает уровень аммиака в крови, крайне редко вызывает побочные реакции.

Сегодня LOLA входит в клинические рекомендации для пациентов с ЦП и ПЭ Корейского общества по изучению печени с указанием уровня доказательности B2 (Suk K.T. et al., 2012).

Таким образом, LOLA — безопасный, хорошо переносимый препарат с благоприятным терапевтическим действием у пациентов с ЦП и хронической ПЭ. Из противопоказаний указаны гиперчувствительность к препарату и тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина выше 3 мг/100 мл).

Назначения и результаты лечения

Для коррекции нутритивной недостаточности в первые 4 дня пациент получал суточную максимально переносимую дозу белков (18 г/сут) с постепенным переходом в течение 2 нед на целевой уровень потребления 1,0–1,5 г/кг идеального веса/сут белка ежедневно. Витаминную недостаточность ликвидировали введением внутримышечно комплекса витаминов группы В (1 раз в сутки, 10 дней) с переходом на пероральную форму мультивитаминов и минералов (1 раз в сутки, 1 мес) с дополнительным включением фолиевой кислоты (1 мг в сутки внутрь, 1 мес).

Разрешение отечно-асцитического синдрома было достигнуто в течение первых 2 нед лечения с использованием полупостельного режима, низкосолевой диеты, ограничений питьевого режима и медикаментозной терапии в виде троекратного введения раствора альбумина 20% 100 мл 1 раз в 2 дня, сочетания спиронолактона 100 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут в течение 10 дней с переходом на поддерживающую терапию — спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут 1 раз в три дня. Контроль массы тела пациента каждые 4 дня терапии показывал уменьшение веса на 4–4,5 кг (рис. 4).

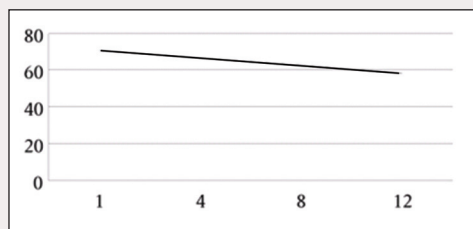


Рис. 4. Динамика массы тела пациента на фоне мочегонной терапии

Учитывая тяжесть состояния нашего пациента и наличие ПЭ 3 ст., ему был назначен LOLA первые 7 дней внутривенно 20 г/сут (4 ампулы) на 500 мл физиологического раствора с переходом на прием внутрь по 3 г (гранулята) 3 раза в день в течение месяца.

Назначение неселективного β-блокатора пропранолола в дозе 30 мг/сут позволило снизить исходные показатели АД до 100/80 мм рт. ст., ЧСС до 68 уд/мин. Полагают, что при достижении целевых дозировок β-блокаторов (снижение исходной ЧСС на 25%) градиент портального давления снижается ниже 10 мм рт. ст., что уменьшает риск кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

Также был назначен пантопразол 40 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед, затем 40 мг 1 раз в сутки в течение 2 нед, что обеспечило купирование симптомов обострения хронического панкреатита и гастродуоденальной патологии.

Оценка состояния пациента на фоне проводимой терапии через 2 нед

На фоне лечения через 2 нед была отмечена позитивная динамика состояния пациента и лабораторных данных. Отмечено увеличение гемоглобина (112 г/л), эритроцитов ($3,6 \times 10^{12}/л$), тромбоцитов ($148,0 \times 10^9/л$), уровня общего белка (68 г/л) и сывороточного альбумина (34 г/л), протромбинового индекса (72,6%); снижение

АЛТ и АСТ (52 и 94 ЕД/л соответственно), щелочной фосфатазы (136 ЕД/л), глутамилтранспептидазы (180 ЕД/л), амилазы (167 ЕД/л), снижение уровня аммиака (91,1 мкмоль/л).

Необходимо отметить улучшение показателей психометрических тестов (рис. 2Б, 3).

Оценка состояния пациента в течение 6 мес наблюдения

В дальнейшем пациент получал спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут 1 раз в неделю с еженедельным контролем окружности живота и массы тела, пропранолол в дозе 20 мг/сут, LOLA внутрь по 3 г (гранулята) 3 раза в день в течение 6 мес. Через 3 мес после окончания первого этапа лечения еще раз прошел курс комплексной терапии мультивитаминами и микроэлементами (30 дней).

Контроль состояния в динамике на этапе 6 мес от последнего ухудшения состояния показал стабильное самочувствие, восстановление лабораторных показателей, за исключением количества тромбоцитов, отсутствие эпизодов рецидива ПЭ. Что касается последнего, эффективное предотвращение рецидива ПЭ при длительном применении LOLA (6-месячный курс по 9 г в сутки перорально) было показано Stauch S. et al. еще в 1998 г.

Уровень аммиака в крови составил 56,3 мкмоль/л.

По психометрическим тестам получены следующие результаты.

Тест связи чисел — время выполнения 63 с: ПЭ 2 ст.

Тест восприятия частоты мерцания — 38 Гц: ПЭ 2 ст.

Необходимо отметить улучшение нутритивного статуса пациента. Через 6 мес после первого наблюдения у нашего пациента отмечались следующие показатели: окружность плеча 24 см, кожно-жировая складка над трицепсом 9 мм, окружность мышц плеча 22 мм, общего белка 65 г/л, альбумина 35 г/л, трансферрина 2,0 г/л, что суммарно, согласно таблице 2, составляет 21 балл и соответствует легкой степени нутритивной недостаточности.

Известно, что у всех больных с ЦП каждые 6 мес необходимо проводить скрининг на гепатоцеллюлярную карциному с помощью определения концентрации в крови α-фетопротейна и ультразвуковых методов, в частности УЗИ или RTE. Кроме того, контроль эффективности проводимого лечения по показателю ESRmean RTE позволяет дифференцировать очаговые образования печени: гемангиомы, метастазы, участки фиброза и очаги воспаления. Эти данные являются важными при планировании тактики ведения пациента.

Анамнез на α-фетопроtein — 1,08 нг/мл (норма до 7,0 нг/мл).

RTE: диапазон колебаний индекса ESR 3,42 — 4,46, ESRmean 4,11, что соответствует степени фиброза F3-F4 по шкале Metavir (рис. 5).

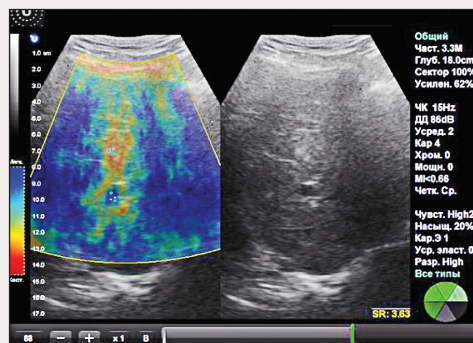


Рис. 5. Real-time эластография печени пациента через 6 мес

Таким образом, RTE указывают на стабилизацию процессов в печени на фоне длительного применения LOLA — не произошло дальнейшего смещение ESR

в сторону превалирования показателей фиброза F4 ст., и даже отмечается некоторое улучшение морфологического состояния ее паренхимы (уменьшение в динамике ESRmean с 4,47 до 4,11). Положительным моментом является также отсутствие появления очаговых изменений, подозрительных на гепатоцеллюлярную карциному.

Обоснование позитивных эффектов LOLA

При длительном применении LOLA получен ряд позитивных эффектов как на уровне клинического улучшения состояния пациента, так и показателей лабораторно-инструментального обследования. Существенным является стабилизация на фоне длительного применения LOLA морфологического состояния паренхимы печени, что значительно улучшает жизненный прогноз пациента. LOLA показал свою способность снижать концентрацию аммиака и билирубина в сыворотке крови, уменьшать цитолиз гепатоцитов, устранять явления внутрипеченочного холестаза, улучшать психические функции.

Разрешение нескольких синдромов ЦП, а именно, печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, холестаза, отечно-асцитического, а также восстановление нутритивного статуса пациента связано с восстановлением белковосинтетической функции печени. Влияние на эту функцию LOLA могут обеспечивать несколько механизмов. Наиболее значимый из них — активация биосинтеза пиримидиннуклеотидов и нуклеиновых кислот. Известно, что введение LOLA увеличивает пул аспартата в организме. Часть введенного аспартата вовлекается в орнитинный цикл. Другая часть способна взаимодействовать с карбамоилфосфатом, что через промежуточные реакции приводит к синтезу оротовой кислоты, которая активно вовлекается в синтез пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот белковых молекул. Это приводит к усилению биосинтеза белка.

Следует отметить, что биосинтез ключевого нуклеотида дезокси-ряда — тимидин-5'-трифосфата происходит с участием фолиевой кислоты, которая является дефицитной при ряде патологических состояний печени. Поэтому для наиболее эффективного проявления анаболического эффекта LOLA целесообразно добавление фолиевой кислоты, которую также получал наш пациент.

Вследствие применения LOLA наблюдается увеличение концентрации пула многих аминокислот, участвующих в биосинтезе белка: аспартата, аспарагина, глутамата, глутамина, пролина, аргинина, аланина и др. Кроме того, при метаболизме орнитина возрастает продукция биогенных полиаминов: спермина и спермидина, регулирующих биосинтез нуклеиновых кислот.

Внедрение дополнительных субстратов из LOLA в орнитинный цикл приводит к росту биосинтеза макроэргических молекул, которые вырабатываются в сопряженном с LOLA цикле Кребса. Прежде всего, это связано с фумаратом, а также с лимонной кислотой (удачно выбранное вспомогательное вещество-стабилизатор соли двух аминокислот в грануляте LOLA). Лимонная кислота включается в цикл трикарбоновых кислот без дополнительных превращений и служит источником энергии. Сочетание этих факторов усиливает обменные процессы, что приводит к возрастанию энергетического потенциала организма (эрготенный эффект). Это лежит в основе всех позитивных влияний LOLA.

Таким образом, успех LOLA связан с его оригинальным механизмом действия. Кроме влияния на уровень аммиака в крови, препарат обладает рядом свойств, значимых в лечении хронических заболеваний печени.

Список литературы находится в редакции.

3