

Лечение печеночной недостаточности (обзор литературы)

М. В. Чикунова, Т. В. Лисовская, И. Б. Хлынов, А. В. Назаров, Ф. И. Бадаев

Гастроэнтерологическое отделение, РАО №1 МУ ГКБ №40, г. Екатеринбург, кафедра «Внутренних болезней №1», УГМА

Резюме

В обзоре отражены современные представления о медикаментозной терапии, применении нутритивной поддержки при печеночно-клеточной недостаточности у больных циррозом печени. Проведен анализ данных об эффективности MAPC-терапии (Молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы) у данной категории пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная недостаточность, лечение, Молекулярная Адсорбирующая Рециркулирующая Система (MAPC), нутритивная поддержка.

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100000 населения [1].

Непосредственной причиной смерти больных циррозом печени является печеночно-клеточная недостаточность, проявляющаяся прогрессирующей энцефалопатией и комой (40–60%), а также кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (20–40%) (как следствие не только портальной гипертензии, но и коагулопатии) [1].

Терапия печеночной недостаточности на фоне цирроза печени направлена на профилактику и лечение ее осложнений.

Снижение концентрации эндогенных нейротоксинов (аммиака, меркаптанов, жирных кислот) в крови может быть достигнуто применением препаратов с различными механизмами действия (антибиотики, синтетические дисахариды, орнитин-аспартат).

Антибактериальные препараты

В клинической практике применяются следующие антибактериальные препараты: рифаксимин, метронидазол, ванкомицин, неомицин, канамицин в виде водных суспензий перорально, через назогастральный зонд или в клизмах в течение 5–10 дней. Антибиотикотерапия считается обоснованной для лечения острой печеночной недостаточности (ОПН) и обо-

стрения хронической печеночной недостаточности (ХПН) [2].

Неомицин является первым препаратом из группы антибиотиков, который вошел в схему стандартной терапии печеночной энцефалопатии (ПЭ) в 50-х годах 20 века и используется некоторыми клиницистами до настоящего времени. Однако, с позиций доказательной медицины эффективность препарата является сомнительной [3].

Последователи группы аминогликозидов: паромомицин и канамицин также не нашли широкого применения на практике, в связи с наличием побочных эффектов [4, 5].

На сегодняшний день препаратами выбора являются рифаксимин, ванкомицин и метронидазол [6, 7]. Наибольшее предпочтение большинством авторов отдается антибиотику — рифаксими́ну, производному рифамицина, что обусловлено целым рядом исследований, подтверждающих его эффективность [8, 9].

Существенными недостатками антибактериальных препаратов являются ограниченная продолжительность их применения, токсичность, широкий спектр побочных эффектов, а также появление резистентной кишечной флоры. В связи с чем, в качестве альтернативы антибиотикотерапии при печеночной недостаточности (ПН) были предложены синтетические дисахариды, которые с 80-х годов прошлого столетия вошли в стандарт лечения ПН с явлениями ПЭ.

Лактулоза (дюфалак, порталак) считается одним из лучших препаратов для лечения и длительной профилактики печеночной энцефалопатии и абсолютно нетоксичным [10, 11]. Ко второму поколению синтетических дисахаридов относится лактитол, не уступающий по эффективности лактулозе, его преимуществом

Чикунова Марина Валерьевна — очный аспирант
кафедры «Внутренние болезни №1», УГМА;

Лисовская Татьяна Валентиновна — д. м. н.;

Хлынов Игорь Борисович — к. м. н.;

Назаров Андрей Владимирович — д. м. н.;

Бадаев Феликс Иосифович — д. м. н.

является более низкая частота возникновения побочных эффектов в виде тошноты, метеоризма, диареи, рвоты [12].

К группе препаратов, стимулирующих обезвреживание аммиака, относится **орнитин-аспартат (ОА)**. Клиническая эффективность перорального и парентерального приема орнитин-аспартата была подтверждена рандомизированными, плацебо-контролируемыми исследованиями у больных с ПЭ и гипераммониемией. Выявленные побочные эффекты были минимальны и не относились к серьезным (тошнота, рвота) [13-15].

Коррекция портальной гипертензии

Основной целью медикаментозной терапии у больных с синдромом портальной гипертензии при циррозе печени является снижение давления в портальной системе, уменьшение кровотока по желудочно-пищеводным коллатералям и профилактика осложнений данного синдрома, в первую очередь кровотечения и порто-кавальной комы.

К группе препаратов, уменьшающих портальный кровоток и давление в портальной системе, относятся препараты разных фармакологических групп: вазоконстрикторы (вазопрессин, соматостатин), В-блокаторы и нитраты [16].

Препаратами выбора является группа неселективных В-блокаторов: пропранолол, надолол, тимолол. Эффективность действия этих препаратов была доказана в ряде исследований, подтверждающих, что пропранолол и надолол снижают риск первичного кровотечения и смертность у больных с варикозно расширенными венами (ВРВ) пищевода и желудка [17-19]. В настоящее время, проводятся клинические испытания другого В-блокатора — карведилола [20]. Изучается эффективность сочетания пропранолола, надолола и спиронолактона [21, 22].

При появлении толерантности, побочных явлений или при наличии противопоказаний к назначению В-блокаторов рекомендуется применение нитратов.

По мнению большинства авторов, нитроглицерин используется преимущественно у больных с уже начавшимся кровотечением из ВРВ пищевода и желудка [16]. Немногочисленные работы, указывающие на эффективность пролонгированных нитратов, в частности изосорбида мононитрата [23]. При оценке применения изосорбида мононитрата для профилактики кровотечения в качестве монотерапии, в сравнении с плацебо показатели были одинаковыми [24]. Поэтому в настоящее время нитраты в качестве монотерапии не нашли широкого применения.

В настоящее время обсуждается возможность использования ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов ангиотензиновых рецепторов [25, 26].

При неэффективности и побочных явлениях медикаментозного лечения для первичной и вторичной профилактики кровотечений применяют эндоскопические методы лечения портальной гипертензии [27].

Мнения об эндоскопической **склеротерапии** в качестве первичной профилактики желудочно-кишечных кровотечений не однозначны [28, 29]. Это связано с тем, что данная методика не имеет существенных преимуществ перед медикаментозной терапией, сопровождается более высокой смертностью и достаточно большим количеством серьезных осложнений (перфорации пищевода, кровотечения из точек инъекций и др.) [30].

Другая методика эндоскопической терапии — **лигирование ВРВ**, рассматривается в качестве альтернативы для медикаментозного лечения, но в силу немногочисленных исследований не нашла еще широкого применения в клинической практике. Большинство исследователей отмечают, что риск развития системных осложнений при эндоскопическом лигировании ВРВ практически отсутствует, так как метод является механическим и не связан с введением каких-либо химических веществ в сосудистое русло.

Многими исследователями отмечена более высокая эффективность метода эндоскопического лигирования в сравнении с методом инъекционной склеротерапии [31,32]. Сравнение эффективности эндоскопического лигирования и медикаментозной терапии пропранололом с целью первичной профилактики показало отсутствие статистически значимых различий в частоте кровотечений и уровне смертности между этими двумя подходами [33].

Диетотерапия при печеночной недостаточности на фоне цирроза печени.

Нутритивная поддержка

С 50-х годов 20 века в рекомендациях по лечебному питанию больных с печеночной энцефалопатией основным направлением являлось ограничение белка. Мнение о необходимости сокращения белка было обусловлено возможным развитием печеночной «прекомы» у больных с циррозом печени, принимавших «азотсодержащие субстанции», в том числе большое количество белка [34].

Опровержение предшествующих рекомендаций по питанию данной категории пациентов основывается на доказательствах наличия белковой недостаточности у 20-60% больных с циррозом печени в зависимости от степени тя-

жести заболевания [35]. Наличие нутритивной недостаточности у данной категории больных подтверждено рядом исследований [36, 37]. Так, при исследовании 396 больных циррозом печени, недостаточность нутритивного статуса выявлена у 48% пациентов с циррозом класса А, у 51,7% — класса В и 80,3% — класса С [36].

Европейское общество по парентеральному и энтеральному питанию с 1997 года рекомендует больным с заболеваниями печени ежедневное потребление белка в количестве 1,0-1,5 г/кг массы тела в зависимости от степени печеночной декомпенсации [38]. Энергетическая ценность должна быть адекватной и рассчитываться в объеме 25-40 ккал/кг в сутки, в зависимости от выраженности печеночной декомпенсации [39].

Считается доказанной эффективность включения в алгоритм лечения больных с ПН энтерального питания (нутридивной поддержки) с применением аминокислот с разветвленной боковой цепью и обогащенного ими белка [40].

Данные рекомендации основаны на теории Джеймса о ложных медиаторах (октопамина, β -фенилэтанолamina), приводящих к дисбалансу плазменного соотношения между аминокислотами с разветвленной цепью (АКРЦ) и ароматическими аминокислотами (ААК) с преобладанием последних, являющихся, причиной развития комы [41].

Энтеральное питание специальными смесями с высоким содержанием АКРЦ и низким ААК (например, Hepatic-Acid) позволяет обеспечить больного с ХПН значительным количеством белка, не вызывая нарастания энцефалопатии [42]. Подавляющее большинство исследований, изучающих эффективность аминокислот с разветвленной боковой цепью, указывают на клиническое улучшение, нормализацию пищевого статуса, уменьшение частоты осложнений у больных с болезнями печени [43-45].

При наличии показаний для парентерального питания используются аминокислотные смеси с повышенным содержанием лейцина, изолейцина, валина и пониженной концентрацией тирозина, фенилаланина и триптофана. Применение питательных смесей с таким составом позволяет нормализовать концентрацию аминокислот с разветвленной цепью в крови и обеспечить связывание аммиака [46, 47].

В то же время, ряд исследований опровергают положительное действие аминокислот в лечении больных с ПЭ [48, 49], а введение энтеральной и парентеральной нутритивной поддержки считают обоснованным лишь в период обострения ХПН, сопровождающейся резким азотистым дефицитом.

В интенсивной терапии при развитии полиорганной недостаточности, в том числе и печеночной, применяются общепризнанные методы экстрокорпоральной детоксикации крови: гемодиализ, плазмаферез, гемосорбция [50, 51]. Все эти методы имеют ряд недостатков, в частности, — кратковременный эффект действия, высокую частоту развития осложнений, низкую способность удаления токсических веществ, связанных с белками крови и др. Данные обстоятельства значительно ограничивают возможности методов очищения крови и являются причиной малой эффективности при лечении печеночной недостаточности.

Новым методом экстракорпоральной детоксикации является альбуминопосредованный метод гемодиафильтрации с использованием **Молекулярной Адсорбирующей Рециркулирующей Системы (МАРС)**. Метод разработан врачами Jan Stange и Steffen Mitzner в университете города Ростокa (Германия) [52] для лечения ПН, вызванной острыми и хроническими заболеваниями печени. Основным принципом этого лечения является замещение детоксикационной функции печени.

Уникальность технологии заключается в удалении из крови как водорастворимых, так и связанных белком (преимущественно, альбумином) токсинов. Метод имеет и ряд других преимуществ, обусловленных высокой биосовместимостью и селективностью, возможностью контролировать уровень глюкозы и лактата, управлением водно-электролитным и кислотно-щелочным балансом. В отличие от других методов очищения крови, данная технология имеет минимальное количество побочных эффектов и пролонгированное действие.

В зависимости от стадии цирроза печени, состояния пациента и показаний определяется цель лечения. Это может быть полное выздоровление, подготовка к пересадке печени, экстренные мероприятия при повреждении печеночного трансплантата. В большей степени МАРС используется для расширения границ консервативной терапии, увеличивает продолжительность жизни, улучшает ее качество, уменьшает выраженность клинических проявлений ПН [52].

Общими показаниями к проведению МАРС-терапии являются:

- острая печеночная недостаточность при отсутствии эффекта от консервативной терапии в течение 3-х суток;
- первичная дисфункция трансплантата;
- операции на печени;
- обострение хронической печеночной недостаточности, проявляющееся нарастанием асцита, гипербилирубинемией (уровень билирубина в плазме 255 ммоль/л и более), нарастанием

танием признаков ПЭ и прогрессирующим снижением белково-синтетической функции (протромбиновый индекс менее 80%, гипоальбуминемия — 30 г/л).

Из побочных эффектов авторами отмечается умеренное снижение тромбоцитов [53].

Противопоказаниями для терапии с использованием МАРС являются: систолическое артериальное давление (на фоне использования вазопрессоров) менее 55 мм.рт.ст., активное кровотечение с явлениями тяжелой коагулопатии и тромбоцитопенией, диссеминированное внутрисосудистое свертывание [53].

Наиболее доказательным следует считать эффективность системы молекулярной адсорбции в лечении больных при фульминантной ПН, вызванной остро возникшим тяжелым поражением печени [54, 55].

Эффективность данной технологии подтверждена клиническими наблюдениями у больных с острым алкогольным гепатитом, гепаторенальным синдромом [56,57].

До настоящего времени доказательная база применения МАРС-терапии у больных с хронической печеночной недостаточностью на фоне цирроза печени насчитывает лишь единичные исследования с небольшим количеством наблюдений [58,59].

Заключение

Обобщая данные анализа литературы по вопросу лечения ПН и профилактики ее осложнений, следует отметить, что результаты изучения эффективности применения антибиотиков, нитратов и эндоскопического лигирования противоречивы.

Наиболее доказанными в плане эффективности являются схемы медикаментозной терапии ПН, включающие синтетические дисахариды, В-блокаторы, орнитин-аспартат.

Эффективность применения молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы, а также схем комбинированной медикаментозной терапии и нутритивной поддержки требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Садовникова И. И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения. Российский медицинский журнал 2003; 5 (2): С 18-22.
2. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение. Журнал Consilium medicum 2001; 3(7): С. 19-22.
3. Strauss E, Tramote R, Silva EP et al. Double-blind randomized clinical trail comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterology. 1992; 39: 542-5.
4. Tromm A, Griga T, Greving I et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. Hepatogastroenterology 2000; 47(32): 473-7.
5. Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность. Журнал Consilium medicum 2006; 8 (1): 17-28.
6. Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy Gut. 1990; 31: 702-6.
7. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut. 1982; 23(1): 1-7.
8. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR and Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. Curr Med Res Opin, January 1, 1997; 13(10): 593-601.
9. Mas A, Rodes J, Sunyer L et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. J Hepatol 2003; 38(1): 51-8.
10. Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, et. al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. Dig Dis Sci. 1981;26(6):498-506.
11. Orlandi F, Brunelli E, Benedetti A, Macarri G: Clinical trials of nonabsorbable disaccharide therapy in hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J. (eds): Hepatic encephalopathies — syndromes and therapies. Medi-Ed Press, Bloomington 1994: 209-17.
12. Uribe M, Toledo H, Perez F et al. Lactitol, a second-generation disaccharide for treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double-blind, crossover, randomized clinical trial. Dig Dis Sci. 1987;32(12):1345-53.
13. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis. 2002; 17(4):453-62.
14. Kircheis G, Nilius R, Held K et al. Therapeutic Efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate Infusions in Patients With Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind Study. Hepatology 1997; 25, (6): 1351-60.
15. Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study. Hepatology 1998; 28: 856-64.
16. Joshi NG., Stanley AJ. Update on the management of variceal bleeding. SMJ 2005; 50(1): 5-10.
17. Pascal J.P., Cales P. and Multicentre Study Group. Propranolol in the prevention of rst upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. J Med 1987; 317:856-61.
18. Italian Multicenter Project for Propranolol in Prevention of Bleeding. Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. Final report of a multicenter randomized trial. J Hepatol 1989; 9:75-83.
19. Cheng J.W., Zhu L., Gu M.J., Song Z.M. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. J Gastroenterol 2003;9(8):1836-9.
20. Hemstreet B.A. Evaluation of carvedilol for the treatment of portal hypertension. Pharmacotherapy 2004, 24, 94-104.
21. Nevers F., Lijnen P., Van Billoen H. et al. The effect of long-term treatment with spironolactone on variceal pressure in patients with portal hypertension without ascites. Hepatology 1996, 23: 1047-1052.
22. Sen S., De Binay K., Biswas P.K. et al. Hemodynamic effect of spironolactone in liver cirrhosis and propranolol-resistant portal hypertension. J. Gastroenterol 2002, 21: 145-148.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru