

Современная стратегия терапии обострения хронической печеночной недостаточности у больных циррозом печени

Чикунова М.В., Лисовская Т.В., Хлынов И.Б., Куликов А.В.

В настоящее время распространенность цирроза печени (ЦП) высока и ежегодно увеличивается, преимущественно среди населения трудоспособного возраста, что обусловлено вирусным и алкогольным генезом заболевания [1-6]. Хроническая интоксикация алкоголем и вирусные гепатиты В, С и D как причина ЦП, по данным разных авторов, составляют 40–80 и 30–40% соответственно [7-9]. Ряд зарубежных авторов [10-13] приводят другую цифру – 10–23,5% больных циррозом вирусной этиологии. Разночтения по частоте встречаемости ЦП вирусного происхождения объясняются преобладанием в некоторых странах (США, Франция, Япония и др.) алкогольной этиологии заболевания и сложностью регистрации латентно протекающих форм острых гепатитов [14; 15].

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных методам лечения синдрома печеночной недостаточности (ПН) у больных ЦП, проблему нельзя считать решенной, так как сведения об эффективности применения стандартной медикаментозной терапии разноречивы [16-20].

Основываясь на позициях доказательной медицины, современный алгоритм терапии у больных с обострением хронической печеночной недостаточности (ХПН) на фоне ЦП предусматривает использование комбинированной терапии (схема).

Диетотерапия. Нутритивная поддержка. В соответствии с рекомендациями Европейского общества по парентеральному и энтеральному питанию (1997 год) ежедневное потребление белка у больных с заболеваниями печени должно составлять 1,0–1,5 г/кг массы, энергетическая ценность

Алгоритм лечения обострения хронической ПН



25–40 ккал/кг в сутки в зависимости от степени печеночной декомпенсации [21–22]. В случае если адекватное потребление по белку и калорийности не может быть достигнуто диетой, рекомендуется пошаговая пищевая поддержка с введением «дополнительной пищи позднего вечера», дополнительная нутритивная поддержка («подачи глотка») или назначение энтерального питания. Парентеральное питание должно использоваться как средство второй линии для тяжелых пациентов [23–25].

Препараты, используемые для снижения концентрации аммиака в крови. К ним относятся антибиотики, ингибирующие аммониегенную микрофлору толстой кишки (препарат выбора - ванкомицин в дозе 0,6–2,0 г в сутки), синтетические дисахариды (лактолоза назначается 2–3 раза в сутки, доза подбирается индивидуально, до легкого послабляющего эффекта, частота стула должна составлять 2–3 раза в день), снижающие образование и всасывание аммиака и препараты, усиливающие обезвреживание аммиака (L-орнитин-L-аспартат внутривенно капельно в дозе 20г в течение 7–14 дней, затем перорально 18 г гранулята в сутки) [26–28].

Дезинтоксикационная терапия. Профилактика и лечение осложнений печеночной недостаточности.

При лечении ОПН и обострения ХПН в виду полиорганности поражения проводится сбалансированная инфузионная терапия, в зависимости от преобладающих синдромов. Обязательным условием адекватной инфузионной терапии является тщательный лабораторный и функциональный контроль (ОАК, БАК, электролиты, коагулограмма ежедневно).

Инфузионная терапия носит симптоматический характер [29–32] и направлена на коррекцию основных клинических синдромов: отек головного мозга, артериальная гипотония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), нарушения коагуляции, метаболические нарушения, почечная недостаточность, гнойно-септические осложнения, желудочно-кишечные кровотечения.

При нарастающей энцефалопатии и отеке головного мозга - общий объем инфузионной терапии сокращается до абсолютно показанных препаратов, а в состав включается маннитол 1 г/кг массы тела.

Для профилактики и лечения гипогликемии и гипокалиемии используются глюкоза 10% и раствор калия хлорида 4% для поддержания уровня гликемии более 3,5 ммоль/л и концентрации калия в плазме более 3,5 ммоль/л. Контроль уровня глюкозы проводится каждые 1–4 ч.

Сложные водно-электролитные нарушения корректируются сбалансированными полиэлектролитными растворами Рингера, Гартмана в расчете 10-15 мл/кг массы тела.

При наличии отечно-асцитического синдрома проводится мочегонная терапия.

При снижении общего белка менее 50 г/л и содержания альбумина менее 25 г/л вводится раствор альбумина 10%-400 мл, 20% - 200 мл.

Коррекция коагулопатии проводится, опираясь на следующие критерии [33-34]:

- Количество тромбоцитов менее $10 \cdot 10^9$, а при необходимости инвазивных манипуляций и процедур менее $50 \cdot 10^9$ является показанием для трансфузии тромбоцитарной массы – 7-8 доз.

- Концентрация фибриногена менее 1,0 г/л требует применения криопреципитата 7-8 доз

- Увеличение МНО более 1,5 или АЧТВ более чем в 1,5 раза является основанием для переливания свежемороженой плазмы в дозе 15-20 мл/кг.

- При наличии явного геморрагического синдрома применяются все перечисленные выше препараты, а также может использоваться концентрат V11 фактора – «Ново Севен» 4 мкг/кг массы тела при неэффективности свежемороженой плазмы; 1% раствор витамина К (викасол) 2-4 мл; антифибринолитики (аминокапроновая и транексамовая кислота), и аprotинин (гордокс) до 1000000 ЕД внутривенно.

К показаниям для гемотрансфузии относятся:

- кровопотеря > 30% ОЦК (объема циркулирующей крови);
- уровень гемоглобина < 70 г/л;
- при уровне гемоглобина < 90 г/л и планируемой операции с массивной кровопотерей, а также при продолжающемся кровотечении, у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания и кровообращения уровень гемоглобина должен быть более 80 г/л; при сепсисе, септическом шоке уровень гемоглобина должен быть более 90 г/л.

Для коррекции артериальной гипотонии и дефицита ОЦК наряду с вазопрессорами (допамин, адреналином) применяются плазмозаменители – растворы HHES 6% 130/04, модифицированного желатина в объеме до 500 мл/сутки, в сочетании с кристаллоидами до 1000 мл. Среднее артериальное давление должно поддерживаться в пределах 60-70 мм рт.ст.

При развитии клиники гепатопульмонального синдрома [35] объем вводимой жидкости снижается до 15 мл/кг массы тела и обеспечивается постоянный мониторинг газов крови и давления заклинивания в легочной артерии. На основании современных критериев лечения острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) решается вопрос о медикаментозном лечении [36] и проведении ИВЛ и её режиме [37].

С присоединением острой почечной недостаточности объем инфузионной терапии ограничивается до 600 мл + объем потерь; и параллельно решается вопрос о проведении гемофильтрации и гемодиализа, на фоне которых объем инфузионной терапии может быть расширен.

При развитии кровотечения из ВРВ используется зонд-обтуратор Сенгстакен-Блекмора, одновременно проводится гемостатическая и заместительная терапия. Для снижения давления в ВРВ, уменьшения висцерального и общего печеночного кровотока внутривенно вводят сандостатин сначала болюсно 50-100 мкг, в последующем капельно 25-50 мкг [38].

Для профилактики первичного и повторного кровотечения в настоящее время препаратами выбора является группа неселективных В-блокаторов:

пропранолол, надолол, тимолол. Методика эндоскопического лигирования рассматривается в качестве альтернативы медикаментозному лечению [39].

С целью профилактики стрессового повреждения желудка и ДПК назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП) [40-41].

Частота развития бактериальных инфекций у данной категории больных составляет 80%; грибковых – 32% [42]. При развитии гнойно-септических осложнений на фоне ПН и иммунодефицита оптимальным является применение цефалоспоринов III-IV поколения или карбапенемов. Уже на ранних этапах лечения показано применение противогрибковых средств (флуконазол) [43].

При отсутствии эффективности от консервативной терапии в течение 3-х суток и сохранении признаков обострения ХПН (повышенный или нарастающий уровень билирубина в плазме (255 ммоль/л и более); печеночная энцефалопатия (1-4 степени); нарушение синтетической функции печени (протромбиновый индекс менее 80%, гипоальбуминемия – 30 г/л) пациенту проводится этап высокотехнологической терапия с использованием Молекулярной Адсорбирующей Рециркулирующей Системы (МАРС-терапия) [44].

МАРС – альбуминопосредованный метод гемодиафильтрации разработан врачами Jan Stange и Steffen Mitzner в университете города Росток (Германия) для лечения ПН, вызванной острыми и хроническими заболеваниями печени. Основным принципом этого лечения является замещение детоксикационной функции печени [44].

Общими показаниями для проведения МАРС-терапии являются [45, 46]:

1. Обострение хронической печеночной недостаточности, вызванное вирусной инфекцией, алкоголем, аутоиммунными механизмами, метаболической дисфункцией и при криптогенном циррозе;

2. Острая печеночная недостаточность, обусловленная вирусной инфекцией, отравлениями, полиорганной недостаточностью при различных состояниях

(например, при сепсисе); сосудистыми причинами (синдром Budd Chiari); неадекватной перфузией печени и другими причинами (острая жировая дистрофия беременных и др.);

3. Первичная дисфункция трансплантата;

4. Печеночная недостаточность после операции на печени.

Уникальность технологии МАРС заключается в удалении из крови как водорастворимых, так и связываемых белком (преимущественно, альбумином) токсинов. Кроме этого, 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 [47,48]. В силу различных причин, пересадка печени остается мало доступным методом лечения, поэтому МАРС-терапия расширяет границы консервативного лечения, увеличивая продолжительность жизни и улучшая течение заболеваний печени [49].

Противопоказания для лечения с использованием МАРС системы считаются [44] систолическое артериальное давление (на фоне использования вазопрессоров) менее 55 мм.рт.ст.; активное кровотечение; тяжелая коагулопатия тромбозопения (менее 50×10^9) (гиперфибринолиз/диссеминированное внутрисосудистое свертывание может усиливаться экстракорпоральным кровообращением, инициация или поддержание эпизодов кровотечения). Умеренное снижение уровня тромбоцитов считается побочным явлением при выполнении сеанса МАРС-терапии. Выполнение процедуры прекращается при развитии тромбоцитопении менее 50×10^9 . При проведении МАРС-терапии заполняется регистрационная карта, в которой регистрируется динамика клинических (ЧСС, АД) и лабораторных показателей (гемоглобин, эритроциты, билирубин,

холинэстераза, мочевины, креатинина, альбумина, калия, натрия, хлора, бикарбоната, АЧТВ) до начала процедуры, во время и после её окончания.

Для подготовки пациента к процедуре определяется группа крови, выполняется ОАК, ОАМ, БАК (с обязательным включением холинэстеразы как предиктора эффективности МАРС-терапии) и коагулограмма. Лабораторные исследования повторяются ОАК, ОАМ, БАК в течение 6 часов после окончания сеанса, коагулограмма на 2-3 сутки.

Критериями эффективности лечения считаются: регрессирование признаков печеночной энцефалопатии, асцита; улучшение или нормализация биохимических показателей (билирубина, альбумина, общего белка, ПТИ, АСАТ, АЛАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, белковосинтетической функции печени (фактор V свертывания крови, холинэстераза и др.).

После завершения стационарного лечения пациенты с ПН наблюдаются амбулаторно, диспансерный осмотр проводится два раза в год.

При отсутствии эффективности от консервативного лечения, МАРС-терапии и (или) при наличии противопоказаний к их проведению больному рекомендуется трансплантация печени (ТП).

Показания для проведения ТП объединены в группы нозологических форм [50]:

- Печеночная недостаточность как следствие развития острых гепатитов вирусной (А, В, С) и лекарственной этиологии, отравления гепатотоксичными ядами;
- Терминальная (декомпенсаторная) стадия хронических диффузных заболеваний печени (цирроз печени вирусной, алкогольной, аутоиммунной, криптогенной этиологии, первичный и вторичный

билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит);

- Цирроз печени субкомпенсаторная стадия при наличии противопоказаний к проведению МАРС-терапии;
- Врожденные метаболические заболевания (болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз и др.); - Сосудистые заболевания, приводящие к циррозу печени и/или портальной гипертензии (синдром Бадда-Киари и др.);
- Нерезектабельные опухоли печени.

Абсолютными противопоказаниями [51-52] для выполнения ТП считаются: наличие у пациента атонической комы (по шкале Глазго 3 балла), желудочно-кишечного кровотечения, сепсиса, а также тяжелых сопутствующих кардиореспираторных заболеваний, СПИДа, рака внепеченочной локализации, тромбоза воротной и брыжеечной вен, алкоголизма и наркомании, тяжелых психических заболеваний.

Заключение:

Современная стратегия терапии обострения хронической ПН требует использования комбинированной терапии на основании известных факторов патогенеза изучаемого синдрома. Базисным критерием выбора препаратов является эффективность в соответствии с принципами «доказательной медицины» и безопасность. Существенный вклад в усовершенствование алгоритма терапии обострения хронической ПН внесло выделение этапов специализированной и высокотехнологической помощи (МАРС – терапия).