и внутримышечного введения), позволяющая подобрать схему терапии в зависимости от тяжести заболевания и веса пациента.

Заключение

Адеметионин является плейотропной молекулой, обеспечивающей патогенетический подход в терапии неалкогольной жировой болезни печени. Клиническим преимуществом препарата является быстрый терапевтический эффект в купировании лабораторной и клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther. 2011. № 34. P. 274–285.

2. Younossi Z.M., Stepanova M., Negro F., Hallaji S., Younossi Y., Lam B. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. Medicine. 2012. № 91. P. 319–327.

3. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M., Colli A., Vanni E. et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology. 2008. № 48. P. 792–798.

4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в российской федерации: результаты исследования DIREG 2. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.

5. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis. 2014. № 18. P. 91– 112.

6. Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. Eur J Clin Nutr. 2014. № 68. P. 416–423.

7. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Birerdinc A., Stepanova M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2012. № 36. P. 772–781.

8. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность. Тер. арх. 2007. № 8. С. 88–92.

9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. и др. Диагностика и лечение неалкогольнй жировой болезни печени. 2015. 29 с.

10. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2- е изд. М.: М-Вести, 2005. С. 205.

11. Mato J.M., Lu S.C. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. Hepatology. 2007. Vol. 45 (5). P. 1306–1312.

12. Finkelstein J.D. Metabolic regulatory properties of S-denosyl- methionine and S-adenosylhomocysteine. Clin. Chem. Lab. Med. 2007. Vol. 45 (12). P. 1694—1699.

13. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 76 (suppl.). P. 1183—1187.

14. Martinez-Chantar M.L., Garcia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. Am. J. Clin. Nutr. 2002. Vol. 76 (5). P. 1177—1182.

15. Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. Gastroenterology. 1998. Vol. 115. № 6. P. 1541–1551.

16. Song Z., Zhou Z., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (SAMe) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. Th e Journal of Nutritional Biochemistry. 2003. Vol. 14. № 10. P. 591–597.

17. Martinez-Chantar M.L., Corrales F. J., Martinez-Cruz L.A. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. Th e FASEB Journal. 2002. Vol. 16. № 10. P. 1292–1294.

18. Webster C.R., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer diff erential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. Journal of Veterinary Pharmacology and Th erapeutics. 2002. Vol. 3. № 4. P. 474–484.

19. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010. Т. 9. № 1. С. 3–10, 44.

20. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionin) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases due to non-alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in India. Journal of the Indian Medical Association. 2013. Vol. 111. № 12. P. 856–859.

21. Prospective multicenter observational program to characterize the patient population with cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease (hepatic steatosis) receiving Heptral in the Russian Federation / Abbott Laboratories (Abbott) / Program Report R&D/13/766 / Protocol P12–715 (информация предоставляется по запросу компании Abbott LLC).

22. Anup Sharma et al. S-Adenosylmethionine (SAMe) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. J Clin Psychiatry. 2017. № 78 (6). P. 656–667.

23. Райхельсон К.Л. и др. НАЖБП: перспективы лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 138 (2). P. 97–102.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГИПЕРАММОНИЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ

С. А. Алексеенко[1], Е. А. Агеева[2], О. П. Полковникова[2],
[1]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск,
[2]КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3», г. Хабаровск,

Введение

Аммиак является токсичным соединением, находящимся в крови в норме в относительно небольших концентрациях (11,0–35,0 мкмоль/л). Основной диагностический признак гипераммониемии – повышение уровня аммиака в крови. Существуют различные методы определения аммиака: титриметрические, ионометрические, ферментативные (уреазные), микродиффузия. Недостатками наиболее широко используемого в лабораторной диагностике энзиматического метода определения аммиака в крови являются: трудоемкость, необходимость в нахождении пробы крови в режиме охлаждения, проведение измерения уровня аммиака в крови в кратчайшие сроки после забора крови, так как концентрация аммиака в пробирке увеличивается прямо пропорционально времени хранения пробы [1].

Центральная роль в метаболизме аммиака принадлежит печени. Снижение способности печени к образованию мочевины, а также шунтирование аммиака из портального кровотока по коллатералям у больных с циррозом печени приводит к выраженной гипераммониемии. Вариациями прохождения аммиака через гематоэнцефалический барьер можно объяснить отсутствие строгой взаимосвязи между уровнем аммиака в артериальной крови и степенью тяжести печеночной энцефалопатии, которая, однако, наблюдается при сравнении больших групп пациентов [2, 3]. К повышению уровня аммиака в крови могут приводить инфекции, обусловленные уреазо-продуцирующими бактериями

(Proteus mirabilis, Klebsiella species, Escherichia coli, Morganella morganii и др.), онкогематологические заболевания (множественная миелома), трансплантация органов, лекарственные препараты (5-фторурацил, вальпроевая кислота, салицилаты, глюкокортикоиды и др.), желудочно-кишечные кровотечения, тотальное парентеральное питание, тяжелые физические нагрузки, наследственные заболевания [4].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия при отсутствии клинических признаков печеночной энцефалопатии [5]. Гипераммониемия может развиваться у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии [6]. Раннее выявление гипераммониемии имеет важное клиническое значение. Гипераммониемия является причиной не только развития печеночной энцефалопатии. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [7].

В связи с этим представляет интерес использование препаратов, снижающих уровень аммиака в крови, с целью предупреждения прогрессирования фиброза в печени, обусловленного гипераммониемией. Пероральная форма L-орнитина-L-аспартата (LOLA) снижает уровень аммиака в крови и имеет перспективы антифибротического действия в печени [8–13].

Целью настоящей работы являлись оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония), оценка эффективности пероральной формы LOLA (Гепа-Мерц) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материалы и методы

Для установления частоты выявления гипераммониемии нами проанализированы методом сплошной выборки показатели аммиака в крови у 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 18 до 70 лет (38 мужчин, 82 женщины), впервые сдавших кровь на этот анализ в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Стадию фиброза определяли методом эластографии на аппарате «Фиброскан».

В 95 случаях (10 здоровых добровольцев – даое мужчин и восемь женщин; 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени – 21 мужчина и 64 женщины в возрасте от 25 до 70 лет) проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония). Для исследования уровня аммиака в плазме крови на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) энзиматическим методом (Biolabo, Франция) забор крови проводился из вен без стаза в пробирку через дренажную трубку, затем закупоренная пробирка помещалась на лед и центрифугировалась в течение 15 минут. В полученной плазме немедленно выполнялось определение уровня аммиака. При энзиматическом методе обязательно ежедневно проводилась калибровка прибора. Для измерения уровня аммиака в крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (Arkray, Япония) бралась капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляло 3 мин 20 сек. Работа прибора основана на методе микродиффузии. Метод измерения изменения окраски тест-полоски – фотометрический. В анализаторе выполнялась автоматическая калибровка.

Также нами были обследованы 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст 42,5±6,8 года) с хроническими заболеваниями печени (16 – с хроническим вирусным гепатитом «С», 21 – с жировой болезнью печени) с гипераммониемией, минимальной степенью активности, стадией фиброза 1–2 (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Длительность первого курса лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки составила 4 недели. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом (BIOLABO REAGENTS, Франция) (норма = 11–35 мкмоль/л) до и после первого курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых определяли уровень аммиака в крови.

Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией провели второй курс лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через три месяца от начала второго курса лечения LOLA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента, в случае повторных измерений использован парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Количественные переменные представлены в работе в виде среднего значения ± стандартная ошибка среднего значения ($x \pm mx$).

Результаты и их обсуждение

У 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших кровь на этот анализ, была выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза 0–2 выявлена у 79 (65,8%) из 120 пациентов. Из них у 33 пациентов (41,8%) выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза 3–4 установлена у 41 пациента (34,2%) из 120. Из них у 30 пациентов (73,2%) выявлена гипераммониемия. Большой интерес представляет группа пациентов со стадией фиброза 0. Из 57 пациентов со стадией фиброза 0 у 20 (35,1%) выявлена гипераммониемия. Полученные нами результаты подтверждают возможность развития гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, что согласуется с данными других авторов [5, 14].

Таким образом, мы видим, что гипераммониемия встречается достаточно часто, более чем у половины обследованных больных, служит фактором риска развития осложнений и прогрессирования заболевания. Эта категория больных нуждается в более глубоком обследовании с целью выявления причин гипераммониемии и проведении обоснованного лечения.

В связи с высокой частотой выявления гипераммониемии возникал вопрос о возможной лабораторной ошибке в проведении исследования уровня аммиака в крови

энзиматическим методом. Для исключения этого фактора нами в 95 случаях (10 здоровых добровольцев и 85 пациентов с хроническими заболеваниями печени) были проведены одновременные параллельные исследования уровня аммиака в крови двумя различными методами – энзиматическим методом (Biolabo, Франция) на биохимическом анализаторе SAT-450 (Италия) и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY, Япония). У здоровых добровольцев уровень аммиака при определении двумя методами был в пределах нормы. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови у 85 пациентов при использовании двух разных методов (энзиматический и микродиффузии) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.

Для изучения возможностей коррекции гипераммониемии нами было проведено исследование с оценкой эффективности LOLA у 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени. У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил 24,0±2,5 мкмоль/л (в пределах нормы), у 37 пациентов с гипераммониемией уровень исходно был повышен до 56,1±6,2 мкмоль/л (различия показателей аммониемии между этими группами статистически достоверны – $p_1 < 0,01$). После проведенного в течение четырех недель первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до 34,7±4,2 мкмоль/л ($p_2 < 0,01$) (рис. 1).

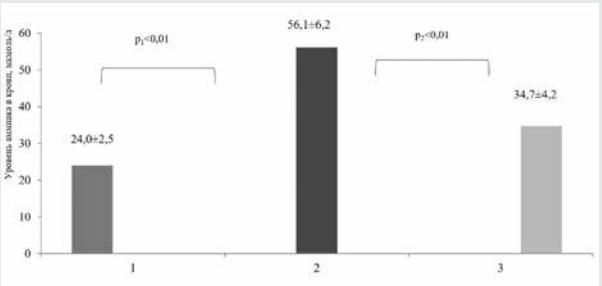

РИС. 1.
Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA.
1 – практически здоровые лица (n = 17); 2 – пациенты с гипераммониемией до 1-го курса лечения LOLA (n = 37); 3 – пациенты с гипераммониемией после 1-го курса лечения LOLA (n = 37).

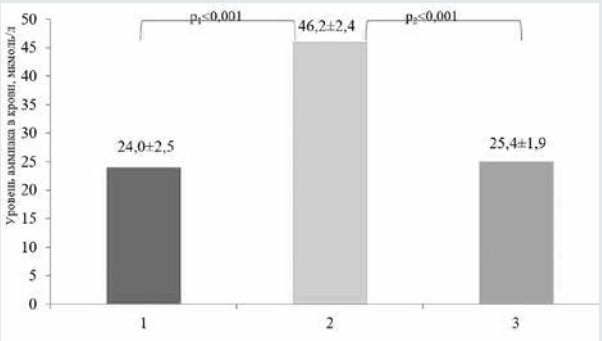

РИС. 2.
Уровень аммиака в крови: определение в динамике.
1 – практически здоровые лица (n = 17); 2 – пациенты с гипераммониемией через шесть месяцев после окончания 1-го курса лечения LOLA (n = 12); 3 – пациенты с гипераммониемией через три месяца от начала 2-го курса лечения LOLA (n = 12).

Пероральная форма LOLA показала свою эффективность при проведении курса лечения в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение четырех недель.

Через шесть месяцев после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов.У 12 пациентов (32,4%) выявлена гипераммониемия – 46,2±2,4 мкмоль/л. Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии и, возможно, основываясь на полученных экспериментальных данных британских ученых, существенным фактором прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени [3, 4, 7, 13, 15].

У 12 больных с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3 г per os 3 раза в сутки по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев.

При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до 25,4±1,9 мкмоль/л ($p_4 < 0,001$) (рис. 2). Наши результаты согласуются с данными других авторов [6, 8].

В связи с этим применение гипоаммониемических средств (LOLA) при хронических заболеваниях печени получает новое обоснование. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего выявления гипераммониемии, контроля уровня аммиака в крови в динамике и коррекции гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA с целью предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени.

Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

2. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузного) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.

3. Определение уровня аммиака в крови методом микродиффузии с помощью экспресс-анализатора PocketChem BA PA-4140 имеет важные преимущества в сравнении с энзиматическим методом (быстрота, достоверность, ценовая доступность, возможность диагностики у постели больного).

4. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения (в течение четырех недель и по 10 дней каждого месяца в течение трех месяцев) эффективно снижает уровень аммиака в крови.

5. У 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии.

6. Раннее выявление гипераммониемии, контроль уровня аммиака в крови в динамике и коррекция гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA представляет интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени у больных с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Список библиографических ссылок можно получить по запросу в редакции.