

Запропонована корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана в гастроентерології, терапії, хірургії при лікуванні хворих алкогольним цирозом печінки з портальною гіпертензією та асцитом, резистентним до медикаментозної терапії.

При цьому захворюванні відбуваються значні втрати білка, альбумінів та імуноглобулінів, а також накопичення продуктів розпаду органічних речовин. Зростання смертності, зменшення якості життя, зниження працездатності спонукає до більш детального вивчення проблеми [1].

При неефективності медикаментозної терапії (безсольова дієта, спіронолактон, петлеві діуретики) асцит називають «резистентним». Таким пацієнтам показано проведення лікувального парацентезу [2, 3, 4, 5].

За даними літератури у пацієнтів, яким здійснено тільки проведення парацентезу (без плазмозаміщення) існує небезпека виникнення різних ускладнень (розлади системної гемодинаміки, гепато-ренальний синдром з розвитком ниркової недостатності, важка гіпонатріємія, гіпопротеїнемія, спонтанний бактеріальний перитоніт і т.п.), що негативно впливає на подальший перебіг захворювання [2, 3, 4, 6].

Для попередження цих ускладнень застосовують після проведення парацентезу внутрішньовенне введення так званих плазмаекспандерів (англ. - plasma expander - збільшуючий об'єм плазми) [2, 3].

Відомі методи застосування синтетичних плазмаекспандерів - реополіглокін, поліглокін, гемацель, рефортан, стабізол, хаес-стерил, перфторан та ін. [2, 3, 4, 7]. Вони ефективно попереджують гіпонатріємію і ниркову недостатність. Але застосування синтетичних плазмаекспандерів не дає можливості відновити дефіцит білка та асоціюється зі значною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [2, 4, 7].

Ефективним методом плазмозаміщення є аутореінфузія асцитичної рідини [3, 8]. Складність методу пов'язана з необхідністю застосування новітніх гемоімуносорбентів, ультрафільтрації діалізними колонками, екстракорпоральної оксигенації асцитичної рідини, що можна проводити лише в спеціалізованих хірургічних відділах з необхідним обладнанням і не доступне для проведення у гастроентерологічних та терапевтичних відділеннях стаціонарів.

Найбільш відомим аналогом (прототипом) пропонованого методу є застосування розчину альбуміну людини в якості плазмаекспандера [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Метод інфузійної терапії альбуміном ефективний в профілактиці гіпопротеїнемії, гіпотензії, гіпоосмії крові. Його застосування зменшує частоту ускладнень і вважається плазмозамінником вибору при проведенні об'ємного (більше 5л) парацентезу. За даними літератури при проведенні великооб'ємних парацентезів (більше 5л) рекомендовано введення розчину альбуміну з розрахунку 6-8г альбуміну на кожний літр виведеної асцитичної рідини [2, 3, 11].

Недоліком цих рекомендацій є те, що при видаленні 10л асцитичної рідини необхідно провести інфузію великого об'єму альбуміну (800мл 10% розчину). Обмежує ефективність терапії розчином альбуміну відсутність в ньому коректорів кислотно-лужного стану та збалансованої кількості електролітів.

Завдання, яке вирішується способом, що пропонується, полягає в стабілізації або зменшенні накопичення асцитичної рідини в черевній порожнині, досягненні необхідного рівня діурезу, уникнення значних гемодинамічних порушень та ускладнень, зокрема таких небезпечних як гепато-ренальний синдром з виникненням ниркової недостатності, спонтанний бактеріальний перитоніт.

Результат, що досягається, полягатиме в значному підвищенні ефективності лікування хворих з патологією печінки, уникненні повторних об'ємних парацентезів, зменшенні дози і частоти застосування петлевих діуретиків, зменшенні кількості ускладнень на відміну від інших способів.

Поставлене завдання досягається тим, що після проведення парацентезу хворому в якості плазмозамінника застосовують багатокомпонентний гіперосмолярний білково-сольовий препарат «Лактопротейн з сорбітолом» у вигляді внутрішньовенних крапельних вливань в дозі 200,0мл відразу після лікувального парацентезу, в наступні дні - по 200,0мл 4-5 разів з інтервалами 2-3 дні, і в подальшому (за показаннями) такими ж курсами 3 рази на рік.

«Лактопротейн з сорбітолом» містить: альбумін донорський - 50г, сорбітол - 60г, натрію лактат -21г, натрію хлорид - 8г, кальцію хлорид - 0,1г, калію хлорид - 0,075г, натрію гідрокарбонат - 0,1г, воду для ін'єкцій - до 1л [12].

Осмолярність препарату складає 1020мОсм/л.

Лактопротейн з сорбітолом після введення в судинне русло швидко підвищує артеріальний тиск і сприяє утриманню інтерстиціальної рідини в кров'яному руслі. Препарат має протишокову і дезінтоксикаційну дію, сприяє нейтралізації метаболічного ацидозу. При повторних переливаннях призводить до нормалізації білкового обміну.

Альбумін має високу онкотичну активність, підтримує осмотичний тиск в циркулюючій крові, що обумовлює його гемодинамічну дію. Здатність зв'язувати різні речовини визначає транспортну функцію альбуміну - переніс лікарських речовин, продуктів метаболізму тощо. При білковій недостатності альбумін може служити джерелом амінокислотного харчування тканин та органів.

Сорбітол - це шестиатомний спирт, який при внутрішньовенному введенні швидко включається в загальний метаболізм: 80-90% його утилізується в печінці і накопичується у вигляді глікогену, 5% відкладається в тканинах мозку, серцевому м'язі і скелетній мускулатурі, 6-12% - виділяється із сечею. У печінці сорбітол спочатку перетворюється у фруктозу, яка у подальшому синтезується у глікоген. Частина сорбітолу використовується організмом для термінових енергетичних потреб, інша частина відкладається як запас у вигляді глікогену. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегатну дію і, таким чином, покращує мікроциркуляцію і перфузію тканин. Сорбітол має вживочінні, гепатопротекторні властивості та здатність стимулювати перистальтику кишечника. Максимальна швидкість утилізації сорбітолу складає 0,25г/кг маси тіла/год.

Натрію лактат відноситься до залужнюючих засобів сповільненої дії. При введенні в судинне русло із натрію лактату вивільняється натрій, CO₂ і H₂O, які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до збільшення лужного резерву крові. На відміну від розчину натрію гідрокарбонату, корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату проходить повільніше, в міру включення його в обмін речовин, і не спричиняє різких коливань рН. Багатьма дослідженнями встановлено, що натрію лактат позитивно впливає на серцеву діяльність, а також регенерацію і дихальну функцію крові, має дезінтоксикаційну дію, сприяє підвищенню діурезу, покращує функцію печінки і нирок. Дія натрію лактату проявляється через 20-30 хвилин після введення.

Завдяки описаному складу препарат Лактопротейн з сорбітолом має властивості плазмозамінника комплексної терапевтичної дії, який при внутрішньовенному введенні здатний одночасно корегувати складні порушення в системі кровобігу, порушення кислотно-лужної рівноваги і водно-електролітного балансу та має дезінтоксикаційну дію.

Завдяки плазмаекспандерним властивостям багатокомпонентного препарату «Лактопротейну з сорбітолом» вдається зменшити не тільки дозу альбуміну при проведенні великооб'ємних парацентезів (більше 5л), але й зменшити необхідність застосування інших інфузійних засобів і таким чином зменшити введення надлишкового об'єму рідини.

Запропонований метод передбачає проводити плазмозаміщення за допомогою внутрішньовенного одноразового крапельного введення Лактопротейну з сорбітолом в дозі 200,0мл. При парацентезі і виведенні з порожнини живота асцитичної рідини в об'ємі 5-10л це становить приблизно 1,3-2,6г альбуміну на 1л виведеного трансудату. Швидкість внутрішньовенного введення препарату не повинна перевищувати 60 крапель за хвилину. Початкова швидкість введення рекомендується 10-15 крапель за хвилину протягом перших 5 хвилин (біологічна проба). Перша інфузія Лактопротейну з сорбітолом в дозі 200,0мл проводиться з метою профілактики ускладнень операції парацентезу безпосередньо після його виконання. В наступні дні інфузії в дозі по 200,0мл в день проводяться ще 4-5 разів з інтервалами в 2-3 дні. Лікування проводиться на фоні діуретичної терапії.

Приклад 1.

Хвора Г., 50 років зі сформованим портальним цирозом печінки алкогольної етіології і резистентним напруженим асцитом (III ст. важкості) Парацентез проводився вперше. Скарги на слабкість, різке збільшення об'єму живота, задишка при фізичному навантаженні.

Об'єктивно при поступленні. Стан важкий. Склери субіктеричні. Множинні телеангіоектазиї на шкірі, «печінкові» долоні. В легенях дихання везикулярне, ослаблене в нижніх відділах. ЧД - 26 за 1 хвилину. Тони серця ритмічні, ЧСС - 100 за хвилину (тахікардія), АТ - 120/80 мм.рт.ст. Язик вологий, «малиновий». Живіт значно збільшений в об'ємі за рахунок асцитичної рідини, напружений. Печінка, селезінка не пальпується через наявність значної кількості асцитичної рідини. С-м Пастернацького від'ємний. Пастозність гомілок.

Обстеження. Еритроцити - $4,10 \cdot 10^{12}/л$, кольоровий показник - 0,7, Нb - 110г/л, лейкоцити - $4,2 \cdot 10^9/л$, ШОЕ - 16мм/год. Лейкоцитарна формула: п - 5, с - 53, є - 4, б - 3, м - 9, л - 26.

Загальний білірубін 34,8мкмоль/л, білірубін непрямої - 14,8мкмоль/л, білірубін прямої - 20,0мкмоль/л.

УЗД печінки: багато вільної рідини в черевній порожнині. Печінка 154мм, грубозерниста, ущільнена, Vena portae d = 14мм. Селезінка - 130*60мм, ехооднорідна, Vena lienalis d = 10мм.

Протеїнограма: загальний білок - 65г/л, альбумін - 36,0%, альфа1-глобулін - 5,8%, альфа2-глобулін - 16,0%, бета-глобулін - 17,2%, гамаглобулін - 25%.

АлАТ - 0,68, АсАТ - 0,57, тимолова проба - 10,8 N, амілаза - 32мл/мл*год, лужна фосфатаза - 2030нмоль/с*л, цукор крові - 5,0ммоль/л, Na^+ - 140,0ммоль/л, K^+ - 4,2ммоль/л, креатинін - 80мкмоль/л, сечовина - 6,0мкмоль/л.

Маркери вірусів гепатитів та ВІЛ - від'ємні.

Хвору лікували діуретиками в максимальних добових дозах. Але терапевтичного ефекту не досягнуто. Асцит був признаний резистентним.

Проведено парацентез - 10л рідини. Безпосередньо після проведення парацентезу внутрішньовенно крапельно проведена інфузія Лактопротейну з сорбітолом в дозі 200,0мл. Після проведення парацентезу не спостерігалось значних гемодинамічних порушень та інших ускладнень.

Після парацентезу хворій продовжена адекватна діуретична терапія, дотримання дієти зі зниженим вмістом солі.

В наступні дні після операції парацентезу продовжено лікування Лактопротейном з сорбітолом в комплексній терапії - виконано ще 4 інфузії по 200,0мл препарату з інтервалом в 2-3 дні. В проміжні дні, з метою прискорення нормалізації протеїнограми було зроблено дві інфузії амінокислотного препарату для парентерального харчування в загальній дозі 1000мл.

Лікування проводилось під контролем біохімічних показників функціональної активності печінки, електролітів, креатиніну, сечовини, протеїнограми, коагулограми, динаміки ваги тіла та добових об'ємів виділення сечі.

На 8-й день спостереження суттєвих змін біохімічних показників та електролітів крові не спостерігалось.

Починаючи з другого дня після парацентезу під впливом субмаксимальних доз діуретиків проявилось прогресивне збільшення кількості добової сечі. Одночасно спостерігалось швидке зникання ознак залишкового асциту.

В подальшому доза діуретиків була знижена. Хвора в задовільному стані виписана на 16-й день перебування в стаціонарі для амбулаторного лікування та спостереження.

Надалі курси лікування з включенням в комплексну терапію інфузій Лактопротейну з сорбітолом проводились 3 рази протягом року.

Протягом 2-х років спостереження рецидиву асциту не виникало. Самопочуття і фізична активність хворої поліпшились. Відмічено позитивні зрушення лабораторних показників.

Запропонований метод інфузійної терапії Лактопротейном з сорбітолом при цирозах печінки з портальною гіпертензією та медикаментозно резистентним напруженим асцитом нами застосовано у 16 хворих, які протягом 2-х років поступали на лікування в міський гастроентерологічний центр 5-ої клінічної лікарні м.Львова.

У дослідження не включалися: пацієнти зі злоякісними новоутворами, серцевою недостатністю, туберкульозом, панкреатитом та іншими причинами асциту, хворі з шлунково-кишковою кровотечею протягом попереднього місяця, при виявленні маркерів вірусів гепатитів В і С, та такі, у яких: рівень білірубіну крові > 100мкмоль/л; протромбінний індекс < 40%; число тромбоцитів < 40000 в мм³; рівень креатиніну > 115мкмоль/л, сечовини > 8,3ммоль/л; АлАТ > 1,5ммоль/год*л; АсАТ > 1,5ммоль/год*л; Na^+ > 150ммоль/л; K^+ > 5,4ммоль/л.

У кожного хворого, який був включений у дослідження, інфузії Лактопротейну з сорбітолом застосовували перший раз в дозі 200,0мл безпосередньо після парацентезу та в подальші дні після нього в тій же дозі 200,0мл в

день, 4-5 разів з проміжками 2-3 дні.

Завдяки інфузіям Лактопротеїну з сорбітолом безпосередньо після проведення парацентезу вдається уникнути значних гемодинамічних порушень та інших ускладнень, зокрема таких небезпечних як гепаторенальний синдром з виникненням ниркової недостатності, спонтанний бактеріальний перитоніт.

Введення препарату після парацентезу дає можливість значно зменшити дози і частоту застосування петлевих діуретиків і досягнути необхідного рівня діурезу та зниження ваги тіла на фоні базисного застосування спіронолактату та уникнути повторних об'ємних парацентезів.

Після виписки пацієнтів із стаціонару (16-21 день після парацентезу) повторні введення Лактопротеїну з сорбітолом на фоні базисної терапії (курс лікування по 200,0мл 4-5 днів) за показами проводились через кожні 4 місяці (до 43-х разів на рік), що дозволяло контролювати асцит при умові дотримання безсольової дієти, діуретичної терапії і повної відмови від алкоголю.

При терміні лікування та спостереження протягом 1,5-2-х років у більшості хворих рецидивів асциту не було, у деяких пацієнтів виявлене наростання рідини в порожнині живота вдавалось припинити без проведення парацентезу. Постінфузійних реакцій на введення Лактопротеїну з сорбітолом не було.

Неодмінною умовою успішного комбінованого лікування була безсолева дієта та корегована діуретична терапія. У випадках значної гіпопротеїнемії і виснаження в комплексну терапію включали внутрішньовенні інфузії препаратів для парентерального білкового харчування в дозах, що встановлювались за показами.

Лікування Лактопротеїном з сорбітолом доступне в усіх терапевтичних, гастроентерологічних та хірургічних відділах лікарень, а при відповідних умовах може проводитись і амбулаторно.

Джерела інформації

1. Шипулин В.П. Цирроз печени // В.П.Шипулин //Therapia. Український медичний вісник. - 2006. - №6. - С.44-48. Клиника, диагностика, лечение.

2. Руководство по ведению асцита у пациентов с циррозом печени// К.М.Moor, G.P.Aithal / Gut 2006; 55:1-12/ www.health-ua.com.- №7/1. - 04. -2007. - С.39-42.

3. Шапошников А.В. Асцит: современные подходы к классификации и лечению// www.medlinks.ru/article.php7sicN21024. - опубл. 03-06-2005.

4. Kris V. Kowdle. Альбумин лучше других плазмозаместителей предотвращает нарушение гемодинамики после парацентеза при циррозе печени// Международный журнал медицинской практики. - http://www.mediasphera.ru/mjimp/97/5/r5-97-6.htm

5. Цирроз печени и асцит: лечение// http://www.humbio.ru.humbio/har3/003dd88f.htm

6. Долгострочные клинические результаты болыпеобъемного парацентеза с внутривенной инфузией альбумина у больных со спонтанным бактериальным перитонитом: перспективное рандомизированное исследование / Choi C.H., Ahn S.N., Kim D.Y., Lee S.K., Park J.Y., Moon Y.M., Han K.N. // J. Gastroenterol. Hepatol., 2005 Aug; 20 (08): 1215-1222.

7. Haynes G.R., Navickis R.J., Wilkes M.M. Применение альбумина: каковы доказательства клинического преимущества? Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых испытаний // European Journal of Anaesthesiology.- 2003; 20: 771-793.

8. Спосіб аутореінфузії концентрату асциту при цирозі печінки: Патент України № 31996 А, МПК А61М1/02, А61В 17/00// Чорномиз В.Д., Сарнацька В.В. - Заявка №98126423; Заявл. 04.12.1998; Опубл. 15.12.2000.

9. Бугаев А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени// РЖГГК. - 2005. - №5. - С.4-9.

10. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Мамонтова О.А. и др. Роль и эффективность препаратов альбумина в интенсивной терапии: состояние вопроса в 2006 году// Хирургия - приложение к Consilium Medicum: том 08. - №1.- 2006 /www.consilium-medicum.com/media/surgery/06 01/20.shtml/

11. Федосына Е.А., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Александрова И.В., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Нерешенные вопросы лечения резистентного асцита у больных циррозом печени (ЦП) различной этиологии// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.-http://www/liver.ru/l 34 423 350

12. Плазмозамінювальний розчин комплексної дії «Лактопротеїн з сорбітолом»: Патент України №32467, МКИ А 61К 9/08/ Миндюк М.В., Качоровський Б.В., Новак В.Л., Винарчик М.Й., Кондрацький Б.О., Орлик В.В. - №99074351; Заявл. 28.07.99; Опубл. 15.12.2000, Бюл. №7.