

Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

Профессор С.А. Алексеенко¹, Е.А. Агеева², О.П. Полковникова²

¹ ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, Хабаровск

² КГБУЗ «ГКП № 3», Хабаровск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами, оценка эффективности пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы: обследованы 120 пациентов, из них у 85 уровень аммиака в крови был определен одновременно двумя методами: энзиматическим на биохимическом анализаторе SAT-450 и методом микродиффузии на аппарате PocketChem BA PA-4140. У 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с гипераммониемией и I–II стадией фиброза проведено лечение LOLA в суточной дозе 9 г в течение 4-х недель. У больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения LOLA в течение 3-х месяцев.

Результаты исследования: у 63 (52,5%) из 120 пациентов с хроническими заболеваниями печени, впервые сдавших кровь на этот анализ, была выявлена гипераммониемия. Сравнительный анализ полученных результатов определения уровня аммиака в крови при использовании двух разных методов (энзиматического и микродиффузии) показал высокую степень корреляции (коэффициент корреляции 0,97), что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов. После первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$).

Выводы: гипераммониемия нередко встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. 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). Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения эффективно снижает уровень аммиака в крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Ключевые слова: хронические заболевания печени на доцирротической стадии, методы определения уровня аммиака в крови, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат, Гепа-Мерц.

Для цитирования: Алексеенко С.А., Агеева Е.А., Полковникова О.П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(1). С. 19–23.

ABSTRACT

Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage

S.A. Alekseenko¹, E.A. Ageeva², O.P. Polkovnikova²

¹ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk

² City clinical polyclinic № 3, Khabarovsk

Aim: to evaluate frequency of hyperammonemia detection in patients with chronic liver diseases, to conduct a comparative study of a blood ammonia level of a person by two different methods, to evaluate efficacy of an oral form of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in the hyperammonemia in the patients with the chronic liver diseases at a precirrhotic stage.

Patients and Methods: 120 patients were examined, in 85 of them the blood ammonia level was determined simultaneously by two methods — an enzymatic method on the biochemical analyzer SAT-450 and a microdiffusion method on the apparatus PocketChem BA PA-4140. In 37 patients with the chronic liver diseases with hyperammonemia, at a fibrosis stage I–II, the LOLA was used at a daily dose of 9g for 4 weeks (a first course). In patients with newly diagnosed hyperammonemia, a second course of the LOLA treatment was administered for 3 months.

Results and Discussion: 63 (52.5%) of 120 patients with the chronic liver diseases who had first donated blood for this analysis had the hyperammonemia. A comparative analysis of obtained results of the blood ammonia level using these two different methods (enzymatic and microdiffusion) showed a high degree of correlation (correlation coefficient 0.97), which indicates comparability and significance of these methods. After the first course of LOLA treatment, the blood ammonia level decreased to 34.7 ± 4.2 $\mu\text{mol/l}$ ($p_2 < 0.01$).

Conclusions: hyperammonemia is often found in patients with the chronic liver disease at the precirrhotic stage. Determination of the blood ammonia level by the microdiffusion using the PocketChem BA PA-4140 express analyzer has important advantages in comparison with the enzymatic method (rapidity, significance, affordability, diagnostics near the patient's bedside). The oral form of LOLA in different variants of the course treatment effectively reduces the blood ammonia level in the patients with chronic liver diseases at the precirrhotic stage.

Key words: chronic liver diseases at a precirrhotic stage, methods of determining blood ammonia level, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate, Hepa-Merz.

For citation: Alekseenko S.A., Ageeva E.A., Polkovnikova O.P. Modern approaches to diagnostics and treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease at a precirrhotic stage //RMJ. Medical Review. 2018. № 7(1). P. 19–23.

ВВЕДЕНИЕ

Аммиак — токсичное соединение, содержится 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, энзиматические), микродиффузия. Недостатками наиболее широко используемого в лабораторной диагностике энзиматического метода определения аммиака в крови являются:

- трудоемкость;
- необходимость хранения в охлажденном состоянии;
- проведение измерения уровня аммиака в крови в кратчайшие сроки после забора крови, т. к. 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 [2–4]. К повышению уровня аммиака в крови могут приводить инфекции, обусловленные уреазопродуцирующими 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 [2, 5].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия при отсутствии клинических признаков печеночной энцефалопатии [6]. Гипераммониемия может развиваться у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии [2, 7]. 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 [8].

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 потенциальное антифибротическое действие в печени [2, 9–14].

Цель исследования: оценка частоты выявления гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени, проведение сравнительного исследования уровня аммиака в крови человека двумя различными методами: энзиматическим и методом микродиффузии, оценка эффективности пероральной формы LOLA (Гепа-Мерц) при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 ГКП № 3 (Хабаровск). Стадию фиброза определяли методом эластографии на аппарате «Фиброскан».

В 95 случаях (10 здоровых добровольцев: 2 мужчины и 8 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 (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 энзиматическим методом забор крови проводился из вен без стаза в пробирку через дренажную трубку, затем закупоренная пробирка помещалась на лед и центрифугировалась в течение 15 мин. 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 бралась капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляло 3 мин 20 с. 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 I–II (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 (Хабаровск) [2]. Дли-

тельность первого курса лечения LOLA (Гепа-Мерц) в дозе 3 г *per os* 3 р./сут составила 4 нед. 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 6 мес. 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 (Гепа-Мерц) в дозе 3 г *per os* 3 р./сут по 10 дней каждого месяца в течение 3-х месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через 3 мес. 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 и стандартной ошибки среднего значения ($\bar{x} \pm m_x$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 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–II выявлена у 79 (65,8%) из 120 пациентов. Из них у 33 пациентов (41,8%) выявлена гипераммониемия. Стадия фиброза III–IV установлена у 41 (34,2%) пациента из 120. Из них у 30 (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 [2, 6, 15].

Таким образом, мы видим, что гипераммониемия встречается достаточно часто, более чем у половины обследованных больных, и служит фактором риска развития осложнений и прогрессирования заболевания. Эта категория больных нуждается в более глубоком обследовании

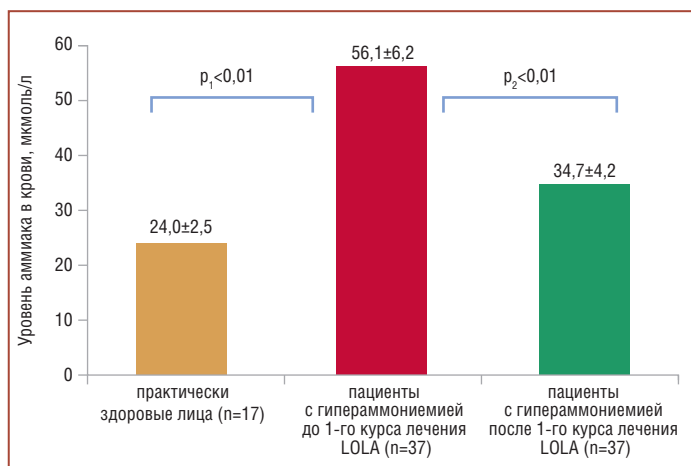


Рис. 1. Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA (Гепа-Мерц) [2]

с целью выявления причин гипераммониемии и проведения обоснованного лечения.

В связи с высокой частотой выявления гипераммониемии возник 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 и методом микродиффузии. 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 (энзиматического и микродиффузии) показал высокий 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 $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л (в пределах нормы), у 37 пациентов с гипераммониемией уровень аммиака исходно был повышен до $56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л (различия показателей аммониемии между этими группами статистически достоверны: $p_1 < 0,01$). После проведенного в течение 4-х недель первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$) (рис. 1) [2]. Пероральная форма LOLA показала эффективность при проведении курса лечения в дозе 3 г 3 р./сут в течение 4-х недель.

Через 6 мес. после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 (32,4%) пациентов выявлена гипераммониемия — $46,2 \pm 2,4$ мкмоль/л.

Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии, и, возможно, по полученным экспериментальным данным британских ученых, существенным фактором прогрессирования portalной гипертензии и фиброза печени [2, 4, 5, 8, 14, 16].

У 12 больных с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3 г *per os* 3 р./сут по 10 дней каждого месяца в течение 3-х месяцев.

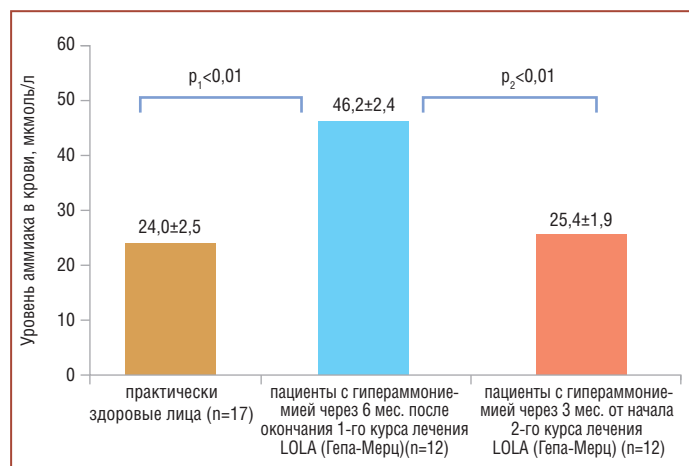


Рис. 2. Уровень аммиака в крови: определение в динамике [2]

При контрольном определении через 3 мес. от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p_4 < 0,001$) (рис. 2) [2]. Результаты согласуются с данными других авторов [2, 7, 9].

Таким образом, 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 микродиффузии) показал высокий коэффициент корреляции — 0,97, что свидетельствует о сопоставимости и достоверности этих методов.
3. Определение уровня аммиака в крови методом микродиффузии с помощью экспресс-анализатора имеет важные преимущества в сравнении с энзиматическим методом (быстрота, достоверность, ценовая доступность, возможность диагностики у постели больного).

4. Пероральная форма LOLA (Гепа-Мерц) в разных вариантах курсового лечения (в течение 4-х недель и по 10 дней каждого месяца в течение 3-х 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 его коррекция повторными курсами лечения LOLA (Гепа-Мерц) представляет интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени у больных с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Литература

1. Mondzac A., Ehrlich G.E., Seegmiller J.E. An enzymatic determination of Ammonia in biological fluids // J Lab Clin Med. 1965. Vol. 66(3). P.526–531.
2. Е.А. Агеева, С.А. Алексеенко. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2017. №16. С.6–8. [Е.А. Агеева, С.А. Алексеенко. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2017. №16. С.6–8 (in Russian)].
3. Schiff's diseases of the liver. 12th edition. By E.R Schiff, W.C. Maddrey, K.R. Reddy (ed's.). Wiley Blackwell, 2018. 1226 p.
4. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver // Hepatology. 2014. Vol. 60(2). P.715–734.
5. Laish I., Ari Z.B. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy // Liver Int. 2011. Vol. 31(9). P.1259–1270.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmji.ru>

5–7 ОКТЯБРЯ 2018 ГОДА

110 Международная
Осенняя Сессия
Национальной Школы
гастроэнтерологии,
гепатологии РГА

5.10.18 пятница

Боль в животе.
Дифференциальный
диагноз и выбор лечения

6.10.18 суббота

Заболевания толстой
и тонкой кишки. Успехи
диагностики и терапии

7.10.18 воскресенье

Актуальная
гастроэнтерология

РФ, Москва, пл. Европы д.2, гостиница Рэдиссон Славянская, конференц-зал

GASTROHEP.RU



НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ,
ГЕПАТОЛОГИИ РГА