

Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с алкогольной болезнью печени

А. Г. ЕВДОКИМОВА¹, А. Э. РАДЗЕВИЧ¹, А. В. ТОМОВА²,
В. В. ЕВДОКИМОВ¹, Е. В. КОВАЛЕНКО¹, Л. В. ЖУКОЛЕНКО¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, Москва

² Городская клиническая больница № 52, Москва

Optimization of Treatment of Patients with Chronic Cardiac Insufficiency of the Ischemic Genesis and Hobnail Liver

A. G. EVDOKIMOVA, A. E. RADZEVICH, A. V. TOMOVA, V. V. EVDOKIMOV, E. V. KOVALENKO, L. V. ZHUKOLENKO

Moscow State Medical and Stomatological University, Moscow

Municipal Clinical Hospital No. 52, Moscow

Изучены клиническая эффективность комбинированной терапии, включающей рифаксимин и L-орнитин-L-аспартат, а также динамика биохимических показателей, степень выраженности печеночной энцефалопатии и кишечного микробиоциноза у больных ХСН ишемического генеза и алкогольной болезнью печени. В результате комплексной терапии отмечено улучшение клинического состояния больных, уменьшение проявлений печеночной энцефалопатии путём снижения гипераммонии, нормализация микрофлоры толстого кишечника, биохимических параметров сыворотки крови.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, алкогольная болезнь печени, комбинированная терапия, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат.

Clinical efficacy of combined therapy including the use of rifaximin and L-ornithin-L-aspartate, as well as the dynamics of the biochemical indices, the manifestation levels of portal-systemic-encephalopathy and intestinal microbiocynosis were investigated in patients with chronic cardiac insufficiency of ischemic genesis and hobnail liver. The combined therapy resulted in improvement of the patients clinical state, lower levels of the portal-systemic encephalopathy manifestation by decreasing hyperammonium, normalization of the large intestine microflora, and blood serum biochemical parameters.

Key words: chronic cardiac insufficiency, portal-systemic encephalopathy, hobnail liver, combined therapy, rifaximin, L-ornithin-L-aspartate.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ишемического генеза является актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, определяя высокий уровень инвалидизации и летальности [1, 2]. В исследовании ЭПОХА-ХСН была доказана негативная роль алкоголя в прогрессировании ХСН. В ходе исследования было установлено, что больные ХСН II—III функциональных классов (ФК) по NYHA злоупотребляют алкоголем в 66,5% случаев [3, 4].

Злоупотребление алкоголем и его суррогатами оказывает отрицательное влияние на все органы, однако в большей степени его воздействию подвержена печень, поскольку именно в ней происходит окисление этанола. При недостатке алкогольдегидрогеназы образующийся ацетальде-

гид приводит к повреждению печени с последующим развитием стеатоза, гепатита, цирроза, что, согласно современным представлениям, ведёт к алкогольной болезни печени (АБП) [5—7].

Лечение ХСН и АБП представляет определённые трудности, так как лекарственные средства, применяемые для терапии ХСН, обладающие доказанной эффективностью, могут усугубить печеночную недостаточность и ухудшить прогноз у больных с АБП [8, 9].

В последние годы в научной литературе активно обсуждается вопрос о роли эндотоксемии в развитии ХСН. В ходе проведённых единичных исследований было выявлено повышение концентрации грамтрицательной микрофлоры кишечника, коррелирующее с тяжестью ХСН. Также отмечено повышение уровня циркулирующего в крови эндотоксина и уровня С-реактивного белка у больных с ХСН III—IV ФК (NYHA) [10].

Предполагается, что основным источником эндотоксина является возросший пул энтеробак-

© Коллектив авторов, 2011

Адрес для корреспонденции: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. МГМСУ.

терий, особенно *Escherichia coli*, которые, взаимодействуя с различными рецепторами кишечной стенки (СД-14, Toll-подобными, растворимыми рецепторами к ФНО- α) запускают каскад реакций, приводящих к повышению уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка). Эндотоксины проникают в макроорганизм и оказывают прямое цитотоксическое действие на различные органы и ткани, обуславливая тяжесть состояния больных [10].

Микрофлора толстой кишки и печень являются основными системами, во взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма [11, 12].

Снижение детоксикационной функции микрофлоры при дисбиозе увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени и может способствовать возникновению в ней метаболических и структурных изменений.

Увеличение содержания условно-патогенных бактерий приводит к повышению образования эндотоксинов, которые, проникая через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень, вызывают повреждения гепатоцитов или потенцируют неблагоприятное действие других токсических веществ. Около 90% всех эндотоксинов высвобождается факультативно-анаэробными грамотрицательными бактериями. Доказано, что гнилостные и патогенные бактерии производят в кишечнике токсические продукты, в частности *E.coli* и *Clostridium* spp. — аммиак, амины, нитрозоамины, фенолы, крезолы, индолы, вторичные кислоты агликины; бактериоиды и стрептококки — нитрозамины, вторичные жёлчные кислоты, *Proteus* spp. — аммиак, амины, индол. Конкретными повреждающими механизмами являются разрушение клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, фрагментация нуклеиновых кислот, образование продуктов свободнорадикального окисления, индукция апоптоза.

Установлено, что при заболеваниях печени дисбактериоз толстой кишки выявляется в 50—100% случаев, при этом преобладает дисбактериоз II и III степени — у 50—70%, по сравнению с дисбактериозом I степени — у 20—30% и IV степени — у 5—10% больных. Отмечается снижение концентрации бифидобактерий, бактериоидов, лактобактерий, с большей частотой выделяются различные представители условно-патогенной микрофлоры (клебсиеллы, энтеробактер, цитробактер, энтерококки), увеличивается концентрация стафилококков и дрожжеподобных грибов.

Адекватных путей коррекции выявленных изменений микрофлоры кишечника в настоящее время нет. Поэтому представляет определенный интерес применение рифаксимины- α (Альфа

Нормикс, Solvay Pharma) в дозе 200—400 мг 2—3 раза в сутки в течение 7 дней.

Рифаксимин — антибиотик с минимальным всасыванием в кровь (менее 0,4%), оказывающий фокусное действие только на кишечник и обладающий превосходным профилем переносимости. Препарат рекомендован при желудочно-кишечных заболеваниях, а также при синдроме избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печеночной энцефалопатии и при хроническом воспалении кишечника.

Исходя из сказанного, следует, что лечение больных ХСН ишемического генеза в сочетании с АБП в условиях развития эндотоксемии является актуальной проблемой в клинике внутренних болезней.

Целью настоящего исследования являлось комплексное изучение клинической эффективности комбинированной терапии с включением рифаксимины и L-орнитин-1-аспартата, а также динамики биохимических показателей, степени выраженности печеночной энцефалопатии и кишечного микробиоциноза у больных ХСН ишемического генеза и алкогольной болезнью печени.

Материал и методы

Обследовано 59 больных в возрасте 45–75 лет (средний возраст $58,2 \pm 1,2$) с ХСН II—III ФК и АБП. Все больные дали информированное согласие на проводимую терапию и осознание значимости её в дальнейшей жизни со строгим отказом от приёма алкоголя. Причиной развития ХСН у всех больных явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) с постинфарктным кардиосклерозом при исходном снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <45% — по данным эхоэлектрокардиограммы (ЭХОКГ). Среди наблюдаемых больных у 39% (23 человека) диагностирован стеатоз; у 30,5% (18 человек) — хронический гепатит (ХГ) и у 30,5% (18 человек) — цирроз печени (ЦП).

Всем больным с ХСН ишемического генеза назначалась базисная терапия, включавшая применение β -адреноблокатора карведилола в средней дозе $25,6 \pm 4,5$ мг в сутки, иАПФ; диуретики и пролонгированные нитраты — по показаниям, сердечные гликозиды — при мерцательной тахикардии (согласно Национальным рекомендациям ВНОК и ОССН, 2010).

Больные были распределены на две группы методом свободной выборки. Больные I-й группы (32 человека), страдающие ХСН на фоне ИБС и АБП дополнительно к проводимой терапии получали рифаксимин в суточной дозе 1200 мг (длительность курса составляла 2 недели с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры [13]) и гепатопротектор L-орнитин-1-аспарат в дозе 5 г гранулята 2 раза в сутки в течение 2 недель.

Вторую (контрольную) группу составили 27 больных ХСН с ИБС и АБП, получавших рифаксимин в суточной дозе 1200 мг. В качестве гепатопротектора был назначен адеметионин в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 2 недель. Основные клинические характеристики групп наблюдений представлены в табл. 1.

Диагноз АБП ставился на основании результатов опросника SAGE, клинических проявлений, биохимических показателей, УЗИ признаков поражения печени, повышения титра IgA и консультации невролога.

По данным опросника SAGE, среди 59 больных АБП получены следующие результаты: положительные ответы на все

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдений

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	32	27
мужчины	25	22
женщины	7	5
Средний возраст, лет	59,4±1,8	62,5±4,3
ТЦП	92,1±3,7	89,1±4,1

Примечание. ТЦП — тест с цифровой последовательностью.

Таблица 2. Изменения основных показателей клинического состояния больных на фоне терапии (M±m)

Показатель	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=27)	
	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели
Тест на цифровую последовательность (в секундах)	92,1±3,7	51,8±4,4*	89,1±4,1	76±3,1*

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — достоверность изменений относительно исходных значений.

вопросы теста зафиксированы у 51% (30 человек), что указывает на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию зависимости. У 22% (13 человек) положительные ответы получены на 75% вопросов, что предполагает систематическое употребление алкоголя. Еще у 16,9% (10 человек) положительные ответы получены на 50% вопросов, что говорит об употреблении спиртных напитков. Отрицательный ответ на все вопросы дали 6 больных (10,1%), что отражает отсутствие факта употребления алкоголя, либо нежелание больного дать искренний ответ (подтверждая мнение о том, что больные скрывают факт злоупотребления алкоголем и тем самым затрудняют постановку диагноза).

В работе использовались: общеклинические методы исследования, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ, тест на цифровую последовательность для оценки степени выраженности печеночной энцефалопатии; исследовались биохимические показатели: общий белок, АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -ГТП, мочевины, билирубин.

В исследование не включались больные с инфарктом миокарда давностью менее 6 месяцев, острым коронарным синдромом, бронхиальной астмой, тяжёлым течением ХОБЛ, почечной недостаточностью, со стойкой артериальной гипотонией (САД <90 мм рт. ст.), СССУ, А-V блокадой II—III ст., брадикардией <50 ударов в минуту.

Результаты и обсуждение

Проводимая терапия L-орнитин-1-аспаратом и рифаксимин хорошо переносилась всеми больными, побочных реакций не было отмечено, отказов от приёма препаратов не было.

У больных, получавших рифаксимин и L-орнитин-1-аспарат, через 2 недели отмечалось более выраженное улучшение клинического состояния больных; наблюдался более ускоренный регресс клинических и биохимических показателей ХСН и признаков поражения печени по сравнению с контрольной группой. Это выражалось в нормализации стула, купировались абдоминальный болевой синдром, синдром желудочно-кишечной диспепсии и симптомы мальдигестии. Уменьшились явления портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и печеночной энцефалопатии. Отмечено уменьшение сонливости, нормализация ритма сна, улучшение памяти, внимания, снижение астерикса и размашистого тремора рук, астенического синдрома у 85% больных первой группы и у 65% больных второй группы.

Динамика изменений степени выраженности печеночной энцефалопатии представлена в табл. 2.

Все больные с АБП, наблюдаемые нами в стационаре, страдали печеночной энцефалопатией (ПЭ), латентной, в I-II стадии. Для оценки степени выраженности ПЭ применялся тест на цифровую последовательность (ТЦП) в начале и в конце срока наблюдения. Как видно из табл. 2, скорость выполнения ТЦП возросла в среднем в 1-й группе на 42,4 с, а у лиц контрольной группы — на 13,8 с ($p < 0,05$).

Нами была изучена динамика биохимических параметров на фоне проводимой терапии, результаты представлены в табл. 3—5.

Как видно из полученных результатов исследования, на фоне улучшения клинических проявлений ХСН, гемодинамических параметров и прямого воздействия L-орнитин-1-аспартата через 2 недели показатели воспалительной активности энзимов — АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -ГТП (см. табл. 3) у больных стеатозом ($n=13$) достоверно снизились на 48,2, 49,6, 17,3 и 34% соответственно ($p < 0,05$).

При хроническом алкогольном гепатите ($n=9$) показатели АСТ, АЛТ, ЩФ и γ -ГТП (см. табл. 4) снизились на 41,3, 48,5, 45,5 и 37,6% соответственно. Динамика показателей была достоверной ($p < 0,05$).

При циррозе печени ($n=10$) показатели АСТ и АЛТ снизились на 28%, ЩФ — на 14%, γ -ГТП на 37% ($p < 0,05$) (см. табл. 5).

Отмечалась тенденция к увеличению содержания общего белка, что указывает на улучшение синтетической функции печени. В основной группе повысилась концентрация мочевины в пределах допустимых нормальных величин, что косвенно указывает на ускорение выведения аммиака путем образования мочевины.

В контрольной группе у 10 больных был стеатоз, у 9 — ХГ, у 8 — цирроз печени. Динамика изучаемых ферментов в конце курса лечения была менее выраженной, в среднем по данным АСТ и АЛТ снизились на 17 и 8%, ЩФ — на 11%, γ -ГТП — на 13%.

Таблица 3. Изменение лабораторных показателей при лечении больных ХСН с ИБС и стеатозом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=10)	
	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели
АСТ, МЕ/л	72,0±5,3	38,4±2,8*	68,1±4,9	54,2±3,2*
АЛТ, МЕ/л	64,1±2,9	32,3±3,2*	59,7±3,1	58,1±3,9
ЩФ, МЕ/л	226,4±9,2	188,4±7,6**	231,4±11,2	199,3±7,9
γ-ГТП, МЕ/л	84,2±6,7	56,1±2,4**	86,0±3,9	68,0±4,3*
Общий белок, мл/мин	63,2±7,3	70,3±6,2**	59,4±6,7	65,4±5,2
Общий билирубин, мкмоль/л	26,5±3,1	22,4±2,7	25,8±3,6	23,6±3,1
Мочевина, моль/л	3,8±0,9	5,9±0,7*	2,9±0,7	3,4±0,2

Таблица 4. Изменение лабораторных показателей при лечении больных ХСН с ИБС и хроническим алкогольным гепатитом ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=9)		2-я группа (n=9)	
	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели
АСТ, МЕ/л	83,1±4,9	49,3±2,7*	90,1±5,9	79,4±3,5*
АЛТ, МЕ/л	80,2±3,6	48,3±4,2*	68,2±4,1	64,4±4,8
ЩФ, МЕ/л	284,3±16,1	156,7±12,6*	295±11,6	229,3±12,2
γ-ГТП, МЕ/л	88,9±5,3	59,1±6,2	87,1±9,2	78,3±3,3
Общий белок, мл/мин	59,1±3,7	68,4±3,7*	61,1±2,3	68,2±3,2
Общий билирубин, мкмоль/л	26,4±1,7	22,3±2,9	25,3±1,6	24,4±1,3
Мочевина, моль/л	3,9±0,7	6,8±1,1*	3,01±0,5	3,7±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 5: * – $p < 0,05$ достоверность изменений относительно исходных значений.

Таблица 5. Изменение лабораторных показателей при лечении больных ХСН с ИБС и циррозом печени ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=10)		2-я группа (n=8)	
	исходно	через 2 недели	исходно	через 2 недели
АСТ, МЕ/л	68,6±4,3	50,5±3,9*	71,6±5,3	62,6±3,2*
АЛТ, МЕ/л	59,2±4,8	48,7±3,3*	58,2±1,9	52,4±3,1
ЩФ, МЕ/л	374,1±12,9	336,2±14,1*	385,2±15,3	369,3±14,1
γ-ГТП, МЕ/л	92,5±4,6	58,4±4,2*	91,3±7,4	72,4±4,1*
Общий белок, мл/мин	61,2±8,9	65,4±3,7*	58,5±8,1	60,1±4,7
Общий билирубин, мкмоль/л	27,4±2,2	23,4±2,3	26,3±3,9	24,5±2,1
Мочевина, моль/л	2,8±0,3	5,9±2,4*	2,3±0,1	2,8±0,6

Полученные результаты указывают на выраженную клиническую эффективность L-орнитин-1-аспартата в составе комбинированной терапии, подтвержденную снижением активности энзимов, достигших в итоге по средним данным нормальных значений АСТ и АЛТ при стеатозе и ХГ. Динамика показателей ЩФ и γ-

ГТП также была положительной, но не достигла нормальных показателей. Отмечались положительные сдвиги в синтетической функции печени и нарастание её дезинтоксикационной активности.

При изучении дисбиоза у больных 1-й группы, получавших рифаксимин и L-орни-

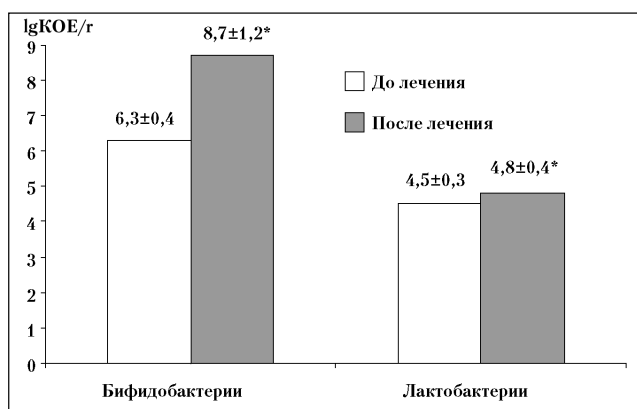
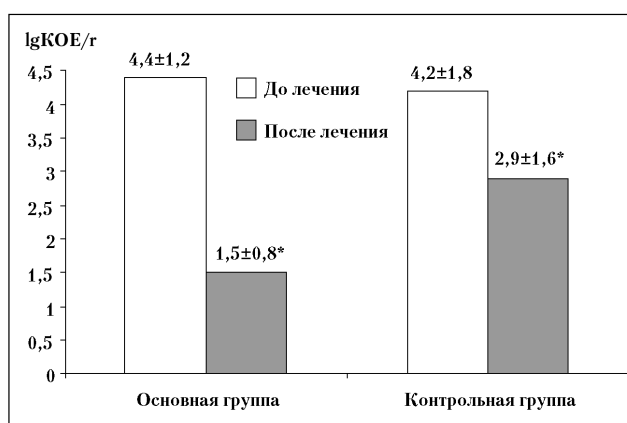


Рис. 1. Изменение количественного показателя микрофлоры толстой кишки.

Примечание. Здесь и на рис. 2: * – $p < 0,05$ различия между показателями до и после лечения.

Рис. 2. Изменение количественного показателя условно-патогенных штаммов (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*).

тин-1-аспартат, наблюдалось снижение степени дисбиоза у 28 человек (87%), достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества условно-патогенной микрофлоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* и др.) и патогенного штамма *Staphylococcus aureus*. Наблюдалось повышение количества бифидо-, лактобактерий ($p < 0,05$). В контрольной группе также отмечалась положительная, но менее выраженная динамика в нормализации микрофлоры кишечника (рис. 1, 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я.* Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. *Сердце* 2003; 2: 58—62.
2. *Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Акимова О. С., Кочетов А. Г.* Хроническая сердечная недостаточность в реальной клинической практике. *Сердеч недостат* 2004; 5: 1: 9—12.
3. *Жиров И. В.* Алкоголь и сердечная недостаточность ч. 1. Алкоголь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Там же 2004; 5: 252—255.
4. *Carrao G., Rubbiati L., Bagnardi V. et al.* Alcohol and coronary heart disease: a meta — analysis. *Addiction* 2000; 95: 10: 1505—1523.
5. *Медведева В. Н., Кораблин Н. И.* Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита. *Consilium medicum Приложение гастроэнтеролога* 2002; 3: 15—19.
6. *Хазанов А. И.* К вопросу об алкогольных поражениях печени. *Рос мед вести* 1998; 1: 40—44.
7. *Steeffelhagen P.* Interdisziplinäre gastroenterology. *Internist* 1996; 37: Suppl 7: 754—758.
8. *Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. и др.* Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностики и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердеч недостат* 2007; 8: 2.
9. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: перевод с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: 1999; 86.
10. *Арутюнов Г. П., Кадагсарская Л. И., Быкова Н. А. и др.* Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах ХСН. *Сердеч недостат* 2005; 6: 5: 33: 176—180.
11. *Закиров И. Г.* Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань. 2003; 86.
12. *Herve S., Savoye G., Riachi G. et al.* Chronic hepatitis C with normal or abnormal aminotransferase levels: is it the same entity? *Eur J Gastroenterol* 2001; 13: 5: 495—500.
13. *Ивашкин В. Т., Надинская М. Ю., Буеверов А. О.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. *Библиотека РМЖ* 2001; 3: 1: 25—27.

Заключение

Использование рифаксимина и препарата L-орнитин-1-аспартат в комплексной терапии больных ХСН II—III ФК с ИБС и АБП является безопасным и эффективным методом лечения, способствующим улучшению клинического состояния больных, уменьшению проявлений печеночной энцефалопатии путём снижения гипераммонии, нормализации микрофлоры толстого кишечника, биохимических параметров сыворотки крови.