

Оценка статуса питания и методы его коррекции у больных, включенных в «Лист ожидания» трансплантации печени

В.В. Киселев, С.В. Журавель, А.В. Чжао

НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского, Московский центр трансплантации печени

Контакты: Сергей Владимирович Журавель, sjuravel@rambler.ru

Цель исследования — разработка рациональных способов коррекции питательного статуса у пациентов с диффузными заболеваниями печени, находящихся в «Листе ожидания» (ЛО) трансплантации печени (ТП).

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 82 пациентов с циррозом печени (ЦП), включенных в ЛО ТП и распределенных по 3 группам. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния. Во всех группах исследовали показатели питательного статуса, энергозатрат. Для оценки нарушений в статусе питания использовались комплексные методы расчета показателей питательного статуса, энергозатрат и потребности в питательных веществах.

Результаты и обсуждение. При проведении оценки статуса питания, метаболизма и питательной терапии у 64 (78%) пациентов в ЛО ТП выявлены нарушения. Нормальный статус питания был определен у 18 (22%) пациентов, белково-энергетические нарушения легкой степени тяжести были выявлены у 18 (22%), средней степени — у 40 (48,8%) и тяжелой — у 6 (7,3%) пациентов. Больным с нарушением питания средней и тяжелой степени дополнительно к диетическому питанию перорально назначались сбалансированные питательные смеси (СПС). Для коррекции дисбаланса аминокислотного состава крови 10 пациентам назначался гепамин в комплексной терапии печеночной энцефалопатии. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение уровня аммиака в сыворотке и улучшение показателей психометрического тестирования.

Выводы и практические рекомендации. При постановке пациентов с ЦП в ЛО ТП и при поступлении пациентов с ЦП в стационар для оперативного вмешательства необходимо выполнить комплексную оценку состояния питания и установить степень недостаточности питания. Больным с недостаточностью питания средней и тяжелой степени, а также с осложнениями послеоперационного периода необходимо составить индивидуальный план питательной поддержки.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, гепамин, питательный статус, цирроз печени, трансплантация печени

Assessment of nutritional status and methods for its correction in patients on the waiting list for liver transplantation

V.V. Kiselev, S.V. Zhuravel, A.V. Chzhao

N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow; Moscow Liver Transplantation Center

Objective: to develop rational modes of nutritional status correction in patients with diffuse liver diseases on the liver transplantation (LT) waiting list (WL).

Subjects and methods. A comprehensive examination was made in 82 patients with hepatic cirrhosis who were included into the LT WL and allocated to 3 groups. The patients were matched for age, gender, and the severity of their condition. Nutritional status parameters and energy expenditures were studied in all the groups. Complex methods to calculate nutritional status parameters, energy expenditures, and nutrient needs were used to evaluate malnutrition.

Results and discussion. Assessment of nutritional status, metabolism, and nutritional therapy revealed disorders in 64 (78%) patients on the LT WL. Normal nutritional status was found in 18 (22%) patients; mild, moderate, and severe protein-energy malnutrition was detectable in 18 (22%), 40 (48.8%), and 6 (7.3%) patients, respectively. The patients with moderate and severe malnutrition were given oral balanced feeding formulas in addition to diet therapy. To correct imbalance of blood amino acid composition, 10 patients were given hepamin in combination therapy for hepatic encephalopathy. During the performed therapy, there was a significant reduction in serum ammonia levels and improved psychometric testing results.

Conclusion and practical guidelines. When HC patients are referred to the LT WL and admitted to hospital for surgery, it is necessary to make an integrated assessment of nutritional status and to define the degree of malnutrition. An individual nutritional support plan must be compiled for patients with moderate and severe malnutrition and for those with postoperative complications.

Key words: hepatic encephalopathy, hepamin, nutritional status, hepatic cirrhosis, liver transplantation

Введение

Кандидатам на ортотопедическую трансплантацию печени (ОТП) необходимо обеспечить адекватный питательный статус, поскольку сочетание эффекта истощения и фармакологической имму-

носупрессии в послеоперационном периоде может привести к инфекционным осложнениям, замедлять процесс репарации послеоперационных ран, компрометировать дыхательную функцию и удлинять сроки физического восстановления [1]. У больных,

имеющих выраженные нарушения статуса питания, снижается гуморальный и клеточный иммунитет, уменьшается регенераторная способность тканей, что приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений и летальности [2, 3]. Своевременная и адекватная питательная поддержка положительно влияет на течение послеоперационного периода и исход заболевания у пациентов после оперативных вмешательств на печени [4–6].

Рациональная питательная поддержка больных с циррозом печени (ЦП), находящихся в «Листе ожидания» (ЛО) трансплантации печени (ТП), актуальна по той причине, что у пациентов, имеющих выраженные нарушения в питательном статусе, наблюдаются значительно худшие клинические результаты. Это особенно важно для больных с терминальными заболеваниями печени, так как они обычно страдают от недостаточности питания и имеют высокий риск осложнений и смертности в послеоперационном периоде [7–9].

У пациентов с терминальными поражениями печени отмечается существенное уменьшение мышечной и жировой ткани. Часто в этой группе пациентов развивается анорексия, приводящая к снижению потребления калорий, уменьшению запасов гликогена в печени и увеличению потребления структурного белка. Ухудшение условий гликогенеза также способствует увеличению деструкции жировой и мышечной ткани вследствие использования жиров и белков в качестве альтернативного источника питания.

Печень играет вспомогательную роль, модулируя физические характеристики питательных веществ, и тем самым делает их доступными для переваривания: жиры сначала должны быть эмульгированы солями желчных кислот и фосфолипидами. Поскольку жирорастворимые витамины и холестерин также адсорбируются с жирами, то и качество их усвоения зависит от функции печени. Доказательством того, что этот процесс обладает физиологической важностью, является связь между холестазом, стеатореей и дефицитом жирорастворимых витаминов. Все вышеперечисленное осложняет симптоматику хронического недоедания у пациентов с заболеваниями печени.

При печеночной недостаточности дефекты появляются в транспортировке жирных кислот, в липопротеиновых структурах и клиренсе жирных кислот в периферийных тканях, в липопротеиновом клиренсе печени. В начальной стадии голодания уровень глюкозы в крови также поддерживается глюконеогенезом. У пациентов с адекватным питанием гликоген сохраняется приблизительно от 24 до 48 ч; при отсутствии поступления питательных веществ по прошествии этого времени глюкоза может быть получена только в результате глюконеогенеза. Накопление азотистых групп в течение глюконеогенеза предотвращается эффективным параллельным механизмом обезвреживания азотистых оснований в печени, в ко-

нечном итоге это приводит к образованию мочевины. В соответствии с этим при развитии печеночной недостаточности нарушается удаление азотистых групп аминокислот, происходит накопление глутамина, аммиака и ароматических аминокислот (ААК) в системном кровотоке. Такие изменения характерны для печеночной недостаточности и объясняют изменения пищевой потребности в белках и аминокислотах.

При изучении клиренса ААК у больных с ЦП была выявлена взаимосвязь между азотсодержащим питанием и печеночной энцефалопатией (ПЭ) [10, 11]. Накопление ААК в крови чаще всего обусловлено увеличением деструкции белка. Именно поэтому питательная поддержка должна быть, прежде всего, направлена на замедление белкового катаболизма. У пациентов с печеночной недостаточностью состав аминокислот в плазме имеет характерные нарушения, характеризующиеся увеличением концентрации ААК и уменьшением концентрации аминокислот с разветвленными цепями (АКРЦ) на фоне снижения окисления ААК [12, 13]. Применение АКРЦ позволяет обеспечить пациентов необходимым количеством таких аминокислот, как триптофан, треонин, лейцин, лизин, фенилаланин, метионин, изолейцин и валин, а также полузаменимых аминокислот аргинин и гистидин, пролин и аланин. Кроме того, применение препаратов, содержащих АКРЦ, снижает степень ПЭ [14, 15].

У пациентов с ЦП расход энергии в покое может быть увеличенным [16, 17], нормальным [18, 19] или даже сниженным [20]. Гиперметаболизм в покое связан с существенной потерей мышечной, клеточной и экстрацеллюлярной массы тела. Энерготраты, обусловленные вынужденной диетой и увеличением расхода энергии, связанным с физической активностью, являются типичными для больных ЦП и учитываются при оценке общих энерготрат. Поэтому важно как можно раньше выявлять гиперметаболизм, осуществлять соответствующий контроль питания и имеющимися средствами предотвращать и задерживать развитие нарушений питательного статуса у пациентов с ЦП [21, 22].

Несмотря на очевидность того, что пациенты с нарушениями в статусе питания могут иметь значительно худшие клинические результаты после оперативного вмешательства, в настоящее время не существует единой концепции адекватной питательной поддержки до оперативного вмешательства [5, 23, 24]. Во всех исследованиях установлено, что при проведении питательной терапии у пациентов, внесенных в ЛО, отмечается улучшение параметров статуса питания, однако не было получено достоверных данных о различиях в уровне смертности после ТП у больных с дополнительным питанием и без проведения питательной терапии.

Несмотря на недостаточных полученных результатов, необходимо отметить, что положительное

влияние питательной поддержки на течение ЦП у пациентов из ЛО ТП позволяет улучшить качество жизни и снизить риск эскалации осложнений, а также ускорить сроки послеоперационной реабилитации. Дальнейшее изучение влияния питательной терапии на течение послеоперационного периода является актуальным и важным вопросом при ТП.

Цель исследования — разработка рациональных способов коррекции питательного статуса у пациентов с диффузными заболеваниями печени, внесенных в ЛО ТП.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 82 пациентов с ЦП, состоявших в ЛО ТП. Из них мужчин было 42, женщин — 40. Средний возраст составил $43,5 \pm 12,9$ лет.

У 64 (78%) пациентов из ЛО ТП проводились исследования влияния питательной поддержки на статус питания. Были сформированы 3 клинические группы:

1-я ($n=36$) — пациенты без специальной программы питательной терапии, получившие питание из натуральных продуктов (стол №5а по Певзнеру);

2-я ($n=40$) — больные, которым дополнительно к диетическому питанию назначены сбалансированные питательные смеси (СПС) («Нутридринк» или «Нутрикомп»);

3-я ($n=6$) — пациенты, которым проведена питательная поддержка энтеральными смесями, предназначенными как для искусственного зондового питания, так и для перорального.

Во всех группах исследовали показатели питательного статуса и энерготрат.

Для уточнения роли свободных аминокислот сывотки крови в генезе ЦП, комплексного изучения патогенеза дисаминоацидемии и ПЭ, а также влияния пероральных форм аминокислот на течение ПЭ были проведены исследования по определению свободных аминокислот и аммиака в плазме крови у 10 (12,2%) больных с ЦП с рецидивирующей ПЭ, получавших гепамин (аминокислотный препарат для перорального применения, в составе которого содержатся АКРЦ) 30 г/сут в течение 30 дней как дополнение к обычной диете. С целью контроля и определения нормальных значений уровня аминокислот в крови исследовали кровь 5 здоровых испытуемых. Контролировали в динамике степень ПЭ, уровень аммиака и аминокислот в плазме крови, индекс Фишера, биохимический анализ крови, электроэнцефалографию (ЭЭГ), акустические стволовые вызванные потенциалы. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести состояния.

Для оценки нарушений в статусе питания использовались комплексные методы расчета показателей питательного статуса, энерготрат и потребности в питательных веществах. Учитывая специфику больных

с заболеваниями печени, а также доступность и дешевизну применяемых методик, для оценки питательного статуса использовались следующие показатели:

- индекс массы тела (ИМТ — индекс Кетле, ФАО/ВОЗ, 1987);
- кожно-жировая складка над трицепсом (КЖСТ);
- окружность мышц плеча (ОМП);
- альбумин;
- абсолютное число лимфоцитов.

Данные показатели отражают основные позиции питательного статуса: соматический и висцеральный белок, жировые запасы, наличие иммунодефицита. Каждый из показателей оценивался по шкале от 0 до 3 баллов. Суммарная оценка равная 2–5 баллов позволяет поставить диагноз белково-энергетической недостаточности (БЭН) легкой степени, 6–10 баллов — средней тяжести, 11–15 баллов — тяжелой степени. Суммарная оценка 0–1 баллов констатирует отсутствие нарушений питания.

Расчет энерготрат покоя проводили, используя уравнение Харриса–Бенедикта (J.A. Harris, F.G. Benedict, 1919):

мужчины: $BEE = 66,5 + 13,8W + 5H + (6,84 \times A)$;

женщины: $BEE = 655 + 9,6W + 1,8H + (4,84 \times A)$,

где BEE — базовый энергетический расход, ккал/сут; W — вес, кг; H — рост, см; A — возраст.

Расчет фактической потребности в энергии определяли по формуле (D.R. Garrel et al., 1996):

$REE = BEE \times \Phi A \times \Phi Y \times \Phi T \times \Phi MT$,

где ΦA — фактор активности: постельный режим — (1,1), палатный режим — (1,2), общий режим — (1,3);

ΦY — фактор повреждения: небольшие операции — (1,1), большие операции — (1,3), перитонит — (1,4), сепсис — (1,5);

ΦT — термальный фактор: t тела $38^\circ C$ — 1,1; t тела $39^\circ C$ — 1,2; t тела $40^\circ C$ — 1,3; t тела $41^\circ C$ — 1,4;

ΦMT — дефицит массы тела: от 10 до 20% — 1,1; от 20 до 30% — 1,2; более 30% — 1,3.

Результаты и обсуждение

При проведении оценки статуса питания, метаболизма и питательной терапии у 64 пациентов (78%) из ЛО ТП выявлены нарушения. Распределение пациентов по различным степеням недостаточности питания было получено с помощью балльной оценки исходя из энерготрат, биохимических и клинических показателей (рис. 1).

Нормальный статус питания был определен у 18 (22%) пациентов, БЭН легкой степени тяжести — у 18 (22%), средней степени — у 40 (48,8%) и тяжелой — у 6 (7,3%) пациентов. Питательный статус оценивался при постановке пациента в ЛО, динамику нарушений в питании контролировали при плановых амбулаторных осмотрах пациентов, а также госпитализациях в стационар.

Пациентам из ЛО с нормальным питательным статусом и легким нарушением в статусе питания

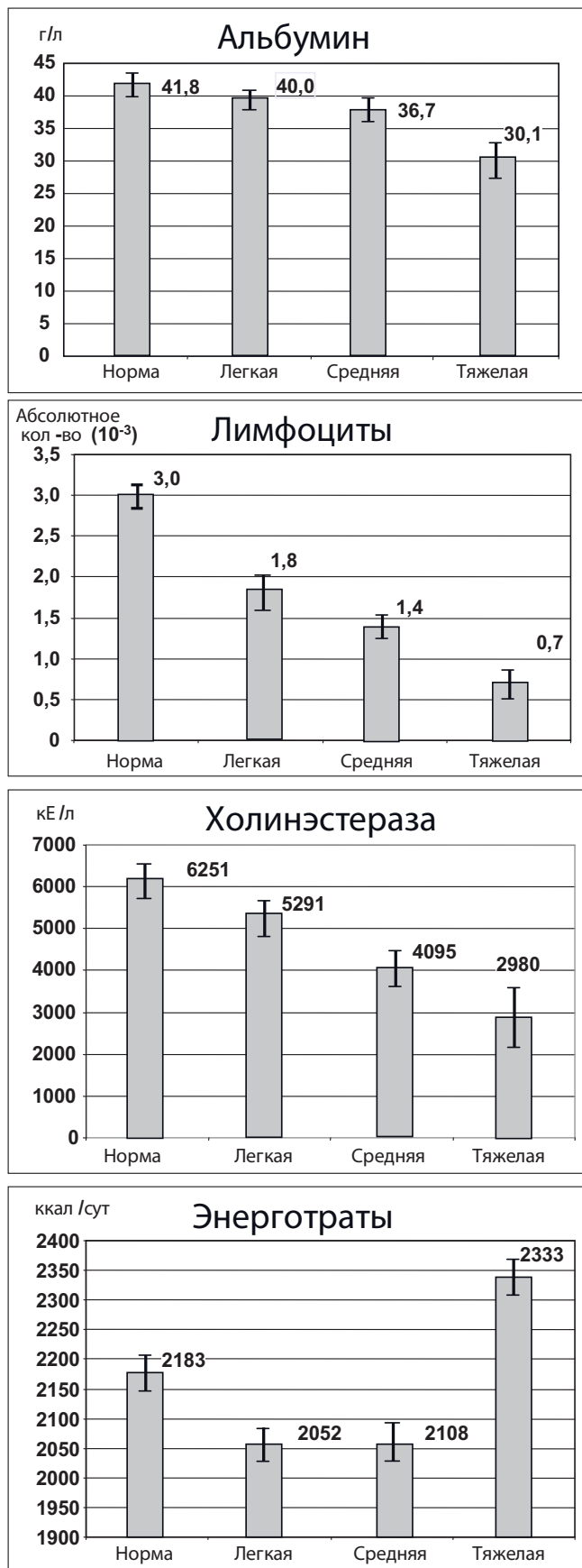


Рис. 1. Биохимические показатели и энерготраты при различной степени недостаточности питания пациентов из ЛО трансплантации печени

назначалось диетическое питание. Больным с нарушением питания средней и тяжелой степени дополнительно к диетическому питанию назначали СПС («Нутридринк» или «Нутрикомп»). Установлено, что проводимая терапия позволила стабилизировать состояние пациентов с тяжелым статусом нарушения питания. В группе пациентов со средней степенью нарушения питания количество больных снизилось на 9,7% ($n=8$), так как они перешли в группу легкой недостаточности питания перед ОТП.

У 23 (28%) обследованных пациентов из ЛО выявлена рецидивирующая ПЭ. Для коррекции дисбаланса аминокислотного состава крови 10 (12,2%) пациентам назначался гепамин в комплексной терапии ПЭ. С целью уточнения нормальных значений уровня свободных аминокислот была исследована сыворотка крови здоровых испытуемых. При анализе процентного содержания аминокислот в сыворотке крови выявлено статистически достоверное снижение концентрации АКРЦ и увеличение уровня ААК (рис. 2).

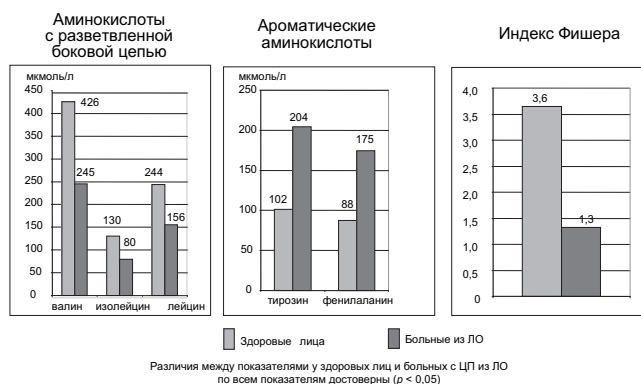


Рис. 2. Концентрация ароматических аминокислот, аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови и индекс Фишера у больных из ЛО ТП

После терапии гепамином отмечена положительная тенденция по уровню распределения содержания свободных аминокислот. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное снижение уровня аммиака в сыворотке и улучшение показателей психометрического тестирования (рис. 3).

Клинические и лабораторные данные по динамике уровня энцефалопатии подтверждались инструментальными методами (ЭЭГ, вызванные потенциалы).

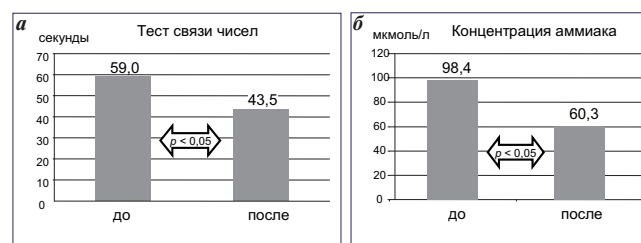


Рис. 3. Тест связи чисел (а) и концентрация аммиака в плазме крови (б) у 10 больных из ЛО с энцефалопатией на фоне терапии питанием до и после применения гепамина

После курса применения гепамина положительная динамика нейрофизиологических показателей отмечена в 20% случаев. Нормализация параметров вызванных потенциалов отмечена у 50% больных с исходными нарушениями вызванных потенциалов.

Выводы и практические рекомендации

При постановке пациентов с ЦП в ЛО ТП и при поступлении пациентов в стационар для оперативного вмешательства необходимо выполнить комплексную оценку состояния питания, включающую, наряду со сбором анамнеза и осмотром, антропометрические и биохимические методы оценки, и установить степень недостаточности питания.

Больным с недостаточностью питания средней и тяжелой степени, а также с осложнениями послеоперационного периода необходимо составить индивидуальный план питательной поддержки. Эти больные требуют пристального внимания при проведении питательной поддержки и контроля за ее эффективностью. Пациентам с ЦП, имеющим нормальный питательный статус или легкие нарушения в статусе питания, необходимо назначить диетическое питание энергетической ценностью 30–35 ккал/кг/сут,

при нарушении питания средней и тяжелой степени — 35–45 ккал/кг/сут.

Количество белка, необходимое при компенсированном заболевании печени, должно составлять 0,8–1,0 г/кг/сут, при декомпенсированном — 1,5–2,0 г/кг/сут, а при наличии ПЭ — 0,6–1,0 г/кг/сут с добавлением в схему терапии пероральных форм АКРЦ — гепамина не менее 30 г/сут. При нарушении толерантности к глюкозе необходимо ограничить прием простых углеводов, а количество жиров увеличить до 40% от общего уровня калорийности рациона питания.

Больным с нарушением питания средней и тяжелой степени дополнительно к диетическому питанию назначаются пероральные СПС («Нутридринк», «Нутрикомп» и др.). Среднее количество СПС — 400 мл/сут (200–600 мл/сут). Необходимо ежедневно контролировать диурез и массу тела, а при задержке жидкости ограничивать ее поступление. В зависимости от уровня задержки жидкости необходимо ограничивать прием поваренной соли до 1 г/сут. К проводимой терапии необходимо добавить витамины А, В, Д и Е в терапевтической дозировке. При возникновении риска деминерализации костной ткани назначается прием кальция 800–1200 мг/сут.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Keefe E.B., Gettys C., Esquivel C.O. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994;57:309–11.
2. Hasse J.M., Matarese L. E.Solid Organ Transplantation. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A case-based approach — the adult patient. USA: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2007;600–61.
3. Fan S.T., Lo C.M., Lai E.C. et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994;331:1547–52.
4. Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al. ESPEN Guidelines of Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clinical Nutrition* 2006;25:224–44.
5. Harrison J., McKiernan J., Neuberger J.M. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transplantation* 1997;10:369–74.
6. Shronts E.P., Teasley K.M., Thoele S.L., Cerra FB. Nutrition support of the adult liver transplant candidate. *J Am Diet Assoc* 1987;87:441–51.
7. Müller M.J., Willmann O., Rieger A. et al. Mechanism of insulin resistance associated with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102:2033–41.
8. Delich P.C., Siepler J.K., Parker P. Liver Disease. The A.S.P.E.N. Nutrition Support Core Curriculum: A case-based approach — the adult patient. USA: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition 2007;541–55.
9. Plevak D.J., DiCecco S.R., Wiesner R.H. et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc* 1994;69:225–300.
10. Levine R.J., Conn H.O. Tyrosine metabolism in patients with liver disease. *J Clin Invest* 1967;46:2012–20.
11. Gabuzda G.L., Shear L. Metabolism of dietary protein in hepatic cirrhosis. *Am. J Clin Nutr* 1970;23:479–87.
12. Payne-James J.J., De Gara C.J., Grimble G.K. et al. Nutritional support in hospitals in the United Kingdom: National Survey 1988. *Health Trends* 1990;22:9–13.
13. Iber F.L., Rosen H., Levenson S.M. et al. The plasma amino acids in patients with liver failure. *J Lab Clin Med* 1957;50:417–25.
14. Fong Y., Marano M.A., Barber A. et al. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. *Ann Surg* 1989;210:449–57.
15. Naylor C.D., O'Rourke K., Detsky A.S. et al. Parenteral nutrition with branched chain amino acids in hepatic encephalopathy: A metaanalysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033–42.
16. Campillo B., Bories P.N., Leluan M. et al. Dépenses énergétiques et utilisation des nutriments chez le cirrhotique à jeun et au repos. Influence de l'hépatite alcoolique et du score de gravité de la maladie. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:544–50.
17. Seeler R.A., Hahn K. Jaundice in urinary tract infection in infancy. *Am J Dis Child* 1969;118:553–8.
18. Shanbhogue R.L., Bistrian B.R., Jenkins R.L. et al. Increased protein catabolism without hypermetabolism after human orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1987;101:146–9.
19. Shanbhogue R.L.K., Bistrian B.R., Jenkins R.L. et al. Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. *JPEN* 1987;11:305–8.
20. Merli M., Riggio O., Romiti A. et al. Basal energy production rate and substrate use in stable cirrhotic patients. *Hepatology* 1990;12:106–12.
21. Muller M.J., Fenk A., Lautz H.U. et al. Energy expenditure and substrate metabolism in ethanol-induced liver cirrhosis. *Am J Physiol* 1991;260:E338–44.
22. Müller M.J., Boker K., Selberg O. Metabolism of energy yielding substrates in patients with liver cirrhosis. *Clin Invest* 1994;72:568–79.
23. Selberg O., Bottcher J., Tusch G. et al. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997;25(3):652–7.
24. Figueiredo F., Dickson E.R., Pasha T. et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation. *Transplantation* 2000;70(9):1347–52.