

РОЛЬ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Республиканский центр трансплантации органов и тканей
Республики Беларусь

У 50-80 % реципиентов в листе ожидания на трансплантацию печени имеются нарушения статуса питания тяжёлой степени, что определяет высокий риск нутритивно-ассоциированных осложнений. Нутритивная поддержка является неотъемлемой составляющей комплексной терапии после трансплантации печени. При выборе метода коррекции статуса питания предпочтение необходимо отдавать энтеральным способам введения нутриентов. В состав энтеральных диет целесообразно включать фармаконутриенты, действие которых направлено на коррекцию патобиологических нарушений в тонкой кишке, развивающихся в перитрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация печени, нутритивный статус, раннее энтеральное питание.

S.V. Korotkov, O.O. Rummo, A.E. Scherba, A.V. Darnichenko

THE ROLE OF NUTRITIONAL STATUS IN LIVER TRANSPLANTATION

50-80% of patients in waiting list for liver transplantation have severe nutritional status imbalance which determines high risk of nutritional-associated complications. Nutritional support is essential part of the complex treatment after liver transplantation. During nutritional status correction early enteral nutrition must be preferred. Enteral diets must include pharmaconutrients which correct pathobiological disturbances in small intestine which develop during peritransplant period.

Key words: liver transplantation, nutritional status, early enteral nutrition.

В настоящее время нутритивная поддержка является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов с различной патологией [5, 6, 7]. По данным литературы, нарушение статуса питания у больных после абдоминальных операций увеличивает частоту послеоперационных осложнений, удлиняет сроки лечения, а также повышает послеоперационную летальность [3, 9, 10, 17]. A. Bothe et G. Steele показали [10], что обеспечение адекватной нутритивной поддержки у пациентов после гемигепатэктомии по поводу

гепатоцеллюлярного рака привело к снижению септических осложнений с 37% до 17% и уменьшению частоты развития асцита с 50% до 25%. По данным Vignali A. et al. [30] коррекция статуса питания у пациентов после обширных вмешательств на органах брюшной полости способствовало снижению количества септических осложнений с 42% до 20%. Включение методики раннего энтерального питания у пациентов с острой кишечной непроходимостью различной этиологии в нашей клинике снизило послеоперационную летальность с 7,9% до 5,7% [3].

Таблица 1 – Принципы нутритивной терапии после трансплантации печени

Нутриент	Рекомендации
энергия	120-130% от основного обмена (25-35 ккал/кг/сутки)
белки	1,5-2 г/кг/сутки дисфункция трансплантата – применение нутриентов обогащённых разветвлёнными аминокислотами, исключение ароматических аминокислот
углеводы	70% суточных ккал
жиры	30%
электролиты	Коррекция по необходимости

Таблица 2 – Расчёт потребностей в энергии-основного обмена (уравнение Харрисона-Бенедикта)

Основной обмен	
мужчины	$OO \text{ (ккал)} = 66 + (13,7 W + 5xH - 6,8xA)$
женщины	$OO \text{ (ккал)} = 65 + (9,6 W + 1,7xH - 4,7xA)$

W – вес (кг), H – рост (см), A – возраст

Таблица 3 – Показания к трансплантации печени

Показания к трансплантации печени	Количество пациентов
НВВ и НСВ	24
Рак*	13
Холестатические	23
Фульминантная печеночная недостаточность	4
Болезнь Вильсона-Коновалова	5
Синдром Киари	4
Остальные	33

*гепатоцеллюлярный рак, гепатобластома, хиларная холангиокарцинома.

Статус питания имеет важное значение у пациентов с диффузными заболеваниями печени в терминальной стадии, нуждающихся в трансплантации печени (ТП). Как показал анализ современной литературы, у 50-80 % реципиентов перед трансплантацией имелось нарушение статуса питания тяжёлой степени, что определяло высокий риск нутритивно-ассоциированных осложнений [1, 2, 9, 15, 24, 25, 28]. По данным J. Pikul et al. [22] нарушение статуса питания перед ТП приводило к более длительному нахождению реципиентов на ИВЛ и увеличению количества трахеостомий после операции, а также способствовало увеличению длительности пребывания больных в реанимации и более высокой посттрансплантационной летальности. Muller M.J. et al. [19] на опыте 123 трансплантаций показали, что нутритивный дефицит коррелирует с увеличением послеоперационной летальности. Hasse et al. [15] продемонстрировали, что стоимость лечения у пациентов с недостаточным статусом питания после трансплантации печени была на 14 000 \$ больше по сравнению с нормальным статусом [15].

В настоящее время, при выборе метода искусственного питания, предпочтение отдаётся энтеральным способам введения нутриентов [13, 16, 18, 27]. Это связано с тем, что энтеральное питание является более эффективным и экономичным методом коррекции белково-энергетической недостаточности по сравнению с парентеральным питанием [13,

Таблица 4 – Нутритивный статус реципиентов перед трансплантацией печени

Степень нарушения статуса питания	Кол-во пациентов	Общий белок	Альбумин	Трансферрин	Абсолютное число лимфоцитов
Норма	22 (21%)	67,2±4,2	37,9±3,6	2,48±0,12	1960±135
Лёгкая	12 (11%)	60,5±3,7	33,1±2,9	1,84±0,19	1624±112
Средняя	24 (23%)	54,4±3,1	27,6±2,7	1,67±0,13	1237±144
Тяжёлая	48 (45%)	47,8±3,5	22,3±2,8	1,31±0,26	700±152

16, 18, 27].

Рядом исследователей была доказана важная роль раннего энтерального питания при трансплантации печени [9, 24, 25, 28]. Это обусловлено во-первых тем, что более чем у половины реципиентов уже имеются нарушения статуса питания перед трансплантацией печени, а во-вторых уже существующие нутритивные нарушения усугубляются катаболизмом вследствие хирургической травмы, энергетических затрат на регенерацию трансплантата после ишемии и реперфузии, вынужденного голодания и назначения глюкокортикоидов для индукции иммуносупрессии [24].

Проведенный анализ литературы показывает, что проведение искусственного питания является неотъемлемой частью комплексной терапии после ТП. Согласно рекомендациям ESPEN (The European Society for clinical nutrition and metabolism) по энтеральному питанию от 2006 для пациентов после хирургических операций на органах брюшной полости, включая трансплантацию, раннее энтеральное питание необходимо начинать через 12 часов после ТП [25]. При этом, предпочтение необходимо отдавать зондовому еюнальному способу введения нутриентов [9, 14, 25].

Критерием начала раннего энтерального зондового питания может служить положительный результат d-ксилозного теста, который позволяет оценить степень активного транспорта через апикальную мембрану энтероцита [3]. Положительные результаты теста позволяют реализовывать методику раннего энтерального зондового питания даже при отсутствии кишечной перистальтики [3].

Согласно международным рекомендациями, обеспечение энергетическими субстратами в раннем послеоперационном периоде после трансплантации печени должно составлять 120-130% от основного обмена, что в среднем составляет 25-35 ккал/кг/сутки (таблица 1) [9, 14, 25, 28]. Расчет потребностей в энергии (основного обмена) производится индивидуально по уравнению Хирриса-Бенедикта, основанного на данных пола, роста и веса (таблица 2) [4].

Компенсация белковых потерь проводится из расчёта

1,5-2 г/кг/сутки. Высокая потребность в белке обусловлена значительной экскрецией азота с мочой в раннем послеоперационном

периоде вследствие гиперкатаболической реакции [9, 28]. Так, по данным В. Delafosse et al. [12] в первые сутки после трансплантации печени потери азота мочевины могут достигать 20-24 г сутки, что составляет 125-150 г белка.

Рядом авторов было показано, что развитие печёночной дисфункции в послеоперационном периоде сопровождается повышением уровня ароматических аминокислот – фенилаланил, тирозин, триптофан – патогенетически обуславливающих развитие печёночной энцефалопатии [20, 21]. В этой связи с целью предупреждения белковой недостаточности и усугубления энцефалопатии необходимо использовать специализированные препараты для питания, не содержащие ароматических аминокислот и обогащённых разветвлёнными короткоцепочечными аминокислотами – ва-

Таблица 5 – Результаты лечения пациентов после трансплантации печени.

	Количество пациентов
Летальность	10,7%
ОПН и нуждаемость в ПЗТ в раннем п/о периоде	24,5%
Ранняя дисфункция трансплантата	28,3%
Первичное нефункционирование трансплантата	1,8%
Длительность пребывания в стационаре	27,6± 2,2
Острое отторжение в первые 30 дней	10,7%

лин, лейцин, изолейцин [9, 28].

Контроль за адекватностью белковой нутритивной поддержки при нормальной функции почек может проводиться по определению азотистого баланса (разница между количеством азота поступающего в организм с белками и теряемым различными путями; должен быть положительным, см.формулу) [4].

Расчет азотистого баланса

Азотистый баланс = введённый белок / 6,25 – азот мочевины (г) – 4

Азот мочевины = мочевина мочи, ммоль/сут x 0,033

Применение данного расчёта позволяет точно опреде-

трансферрин, г/л

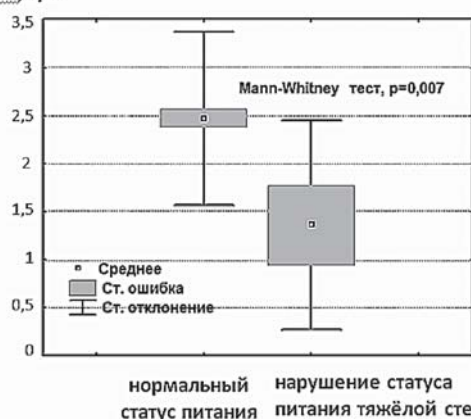


Рисунок 1 – среднее значение уровня трансферрина перед трансплантацией печени

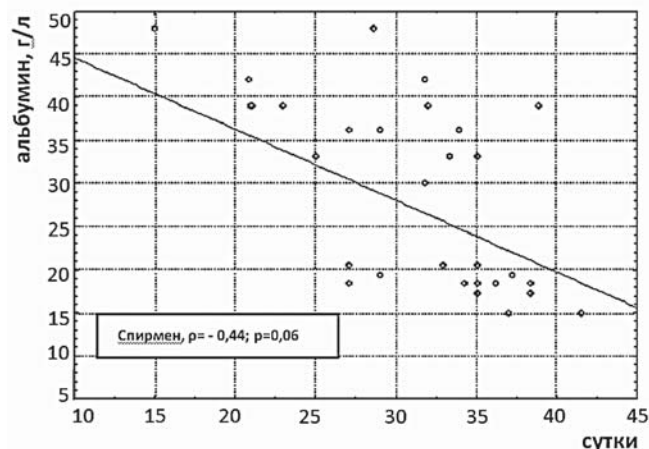


Рисунок 2 – зависимость между уровнем альбумина реципиентов до трансплантации печени и длительностью лечения

являть суточный расход белка и назначать адекватное количество белковых препаратов.

Количество углеводов должно составлять 70% ккал от суточного энергетического рациона. При развитии у больных в раннем послеоперационном периоде nondiabetic-инсулинорезистентности, необходимо уменьшать количество вводимой глюкозы до 50%, а энергозатраты компенсировать увеличением количества жиров на 20%.

Назначение электролитов производится из расчёта их концентрации в плазме крови [9, 28]. Наряду с другими, важным является мониторинг уровня натрия, так как резкие колебания, а именно рост его концентрации в раннем послеоперационном периоде на фоне хронической гипонатриемии вследствие гепаторенального синдрома может привести к развитию тяжёлого неврологического осложнения – понтинного миелолиза. Важным также является контроль концентрации магния и фосфора, так как проводимая иммуносупрессия с использованием ингибиторов кальциевых каналов циклоспорина и тарокролимуса (принимается пожизненно после пересадки органов) может привести к резкому снижению уровня этих электролитов в плазме крови [9, 28].

Анализ современной литературы также показал, что в настоящее время инновационными являются разработки, направленные на коррекцию энтеральной недостаточности в раннем посттрансплантационном периоде [9, 23, 26, 28]. Энтеральная недостаточность развивается во время агепатического периода вследствие пережатия воротной вены и нарушения перфузии в мезентериальном бассейне [11, 31]. В результате, нарушается целостность энтерогематического барьера, что приводит к бактериальной транслокации [11, 31]. Проведение иммуносупрессии при развитии бактеремии повышает риск септических осложнений. Неблагоприятным последствием эндотоксинемии вследствие транслокации в портальную систему является и негативное влияние на раннюю функцию трансплантата [29].

Как показали результаты пилотного исследования L.D. Plank et al. [23], применение энтеральных цитопротекторов аргинина и 3-омега жирных кислот в ранние сроки после трансплантации печени привело к снижению инфекционных осложнений [23]. Rayes et al. в рандомизированном проспективном исследовании у 66 пациентов после ТП показали, что использование в раннем посттрансплантационном периоде энтеральных диет, обогащённых лактобактериями, привело к достоверному снижению инфекционных осложнений с 48% до 3%, а также длительности антибактериальной терапии вследствие ранней нормализации биоценоза тонкой кишки [26].

Наши результаты

В республиканском центре трансплантации органов и тканей с апреля 2008 год по декабрь 2011 выполнено 106 ортотопических трансплантаций печени пациентам с диффузными поражениями печени в терминальной стадии и очаговыми заболеваниями. Характер патологии представлен в таблице 3.

Средний возраст пациентов составил $38,8 \pm 1,7$ (от 11 месяцев до 68 лет). Средний балл MELD составил $20,1 \pm 0,9$ (6-46). Статус питания у реципиентов до и после трансплантации определяли лабораторным методом по уровню общего белка, альбумина и трансферрина (лабильные белки плазмы крови с коротким периодом полураспада), абсолютного числа лимфоцитов [4].

Как показал проведенный анализ, 79% до трансплантации печени имели нарушения статуса питания (таблица 4).

Проведенное исследование показало, что исходное состояние статуса питания повлияло на уровень септических осложнений и длительность лечения после операции (таблица 5).

Так, нарушение статуса питания тяжёлой степени привело к достоверному увеличению уровня септических осложнений после операции (Mann-Whitney тест, $p=0,007$) (рисунок 1).

Сильная корреляция между уровнем альбумина до трансплантации и длительностью лечения свидетельствовала о влиянии белковой недостаточности на результаты лечения этой патологии (коэффициент Спирмена, $\rho = -0,44$, $p = 0,06$; рисунок 2).

Заключение

Нутритивная поддержка должна являться основной составляющей комплексной терапии при трансплантации печени, начиная с подготовки к операции в листе ожидания. Приоритет должен отдаваться раннему энтеральному питанию в связи с большей эффективностью по сравнению с парентеральным. С целью ускорения сроков начала раннего энтерального питания после трансплантации и профилактики бактериальной транслокации целесообразно проводить зондовый коррекцию энтеральной недостаточности с использованием фармаконутриентов.

Тем не менее, в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвящённых внутрикишечной коррекции патобиологических нарушений, развивающихся в тонкой кишке при ТП, которые обуславливают бактериальную транслокацию и повышают риск септических осложнений, а также тормозят начало раннего энтерального питания после операции. Начиная с 2005 года публикации, посвящённые применению зубиотиков и некоторых фармаконутриентов в раннем посттрансплантационном периоде с целью коррекции энтеральной недостаточности, расцениваются трансплантологической общественностью как инновационные. По данным литературы, единственным эффективным методом профилактики бактериальной транслокации, является веновенозный обход с использованием аппарата искусственного кровообращения, позволяющего во время агепатического периода обеспечивать адекватный кровоток в портальной системе. Тем не менее, эта эффективная методика сопряжена с усложнением, удлинением операции и риском осложнений, в связи с чем, вено-венозный обход применяется только в 7-13% центрах Европы США и Южной Америки при сохранении нижней полой вены и 17-26% центрах при её резекции.

Выводы

1. Нутритивная терапия является основной составляющей комплексной терапии при трансплантации печени.

2. Всем реципиентам в листе ожидания необходимо проводить оценку нутритивного статуса и проводить коррекцию белково-энергетической недостаточности.

3. При выборе метода коррекции статуса питания предпочтение необходимо отдавать энтеральным способам введения нутриентов.

4. Считаем перспективным развитие методик, направленных на защиту тонкой кишки во время агепатического периода и на коррекцию энтеральных патобиологических нарушений в раннем посттрансплантационном периоде.

Литература

1. Беркасова И.В., Валеева В.А., Чикинев Ю.В. и др.. Современное обоснование нутритивной поддержки у пациентов с доброкачественными образованиями пищевода / Бюллетень РАМН. – Т. 31. – № 1. – 2011.

2. Киселев В.В. Нутритивная поддержка при трансплантации и резекциях печени. / автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.37 / НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского – 2009. – 27 стр.

3. Коротков С.В. Энтеропротекторы и раннее послеоперационное питание в комплексном лечении кишечной непроходимости. / автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.27 / Минск. – 2008. – 32 с.

4. Лейдерман И.Н., Галеев Ф.С., Кон А.М. и др. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре. Стандартный протокол / Москва. – 2002.-32 с.

5. Попова Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических

состояниях / Москва, 2002. – 320 с.

6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонова М.И. Перитонит / Москва: Литтра, 2006. – 205 с.

7. Хорошилов, И.Е. Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / СПб., 2000. – 248 с.

8. Alvares-da-Silva M.R. The use of early enteral feeding post orthotopic liver transplantation in adults / Archives of Gastroenterology – 2004. – V.41. – p.145-146.

9. Antonio J., Aranda-Michel S., Aranda-Michel J. Nutrition for the Liver Transplant Patient / Liver Transplantation – 2006. – V.12. – p.1310-1316.

10. Bothe A., Steele G. Is There a Role for Perioperative Nutritional Support in Liver Resection? / HPB Surgery – 1997. – V.10. – p.177 – 179.

11. Bower R.H., Talamini M.A., Sax H.C. et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition: a randomized controlled trial. / Archives of Surgery – 1986. – V.121 – p.1040-1045.

12. Delafosse B., Faure J.L., Bouffard Y. et al. Liver transplantation — energy expenditure, nitrogen loss, and substrate oxidation rate in the first two postoperative days. / Transplantation Proceedings. – 1989. – V.21. – p. 2453-2454.

13. Erdem N.Z. The effects of perioperative oral enteral support with glutamine-added elemental formulas in patients with gastrointestinal cancers. A prospective, randomized, clinical study / Nutrition Research – 2002. – V. 22. – p. 977-988.

14. Hasse J.M. Examining the Role of Tube Feeding After Liver Transplantation / Nutrition in Clinical Practice – 2006. – V. 21. – p. 299.

15. Hasse J.M., Blue L.S., Crippin J.S. et al. The effect of nutritional status on length of stay and clinical outcomes following liver transplantation. / Journal of the American Dietetic Association – 1994. – V.94. – p.38.

16. Kaur N., Gupta M.K., Minocha V.R Early enteral feeding by nasogastric tubes in patients with perforation peritonitis / World Journal of Surgery – 2005. – V. 29.-№ 8. – p. 1023-1028.

17. Kondrup J., Allison S. P., Elia M. et al. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening / Clinical Nutrition – 2003 – V.22.-№ 4. – p. 415 – 421

18. Marik P.E., Zaloga G.P Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review / Critical Care Medicine – 2001. – V. 29.-№ 12. – p. 2264-2270.

19. Muller M.J., Lautz H.U., Plogmann B. et al. Energy expenditure and substrate oxidation in patients with cirrhosis: the impact of cause, clin-

ical staging and nutritional state. / Hepatology. – 1992. – V.15. – p.782-794.

20. McCullough A.J., Tavill A.S. Disordered energy and protein metabolism in liver disease. / Seminars in Liver Diseases – 1991. – V.11. – p. 265-277.

21. O'Keefe S.J., Porayko M.K., Oswald B. et al. Aromatic and branch chain amino acid metabolism in patients with chronic liver disease before and after transplantation. / Gastroenterology – 1993. – V.194. – p. 967.

22. Pikul J., Sharpe M.D., Lowndes R. et al. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. / Transplantation. – 1994. – V.57/-p. 469-472.

23. Plank L.D., McCall J.L., Gane E.J. et al. Pre-and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. / Clinical Nutrition-2005. – V.24. – p.288 – 296.

24. Plauth M., Merli M., Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation / Clinical Nutrition – 1997 – V.16. – p.43-55

25. Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease / Clinical Nutrition – 2006 – V.25. – p.285 – 294.

26. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Supply of pre-and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation – a randomized, double-blind trial. / American Journal of Transplantation – 2005. – V.5. – p.125 – 130.

27. Renegar K.B. Impairment of mucosal immunity by parenteral nutrition: depressed nasotracheal influenza-specific secretory IgA levels and transport in parenterally fed mice / Annals of Surgery – 2001. – V. 233.-№ 1. – p. 134-138.

28. Stickel F., Inderbitzin D., Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage chronic liver disease / Nutrition Reviews-2008.- Vol. 66.-№1 – p.47 – 54.

29. Soleimani M., Fonouni H., Mehrabi A. et al. The need for venovenous bypass in liver transplantation / HPB Surgery – 2008. – V.10. – p.196-203

30. Vignali A., Braga M., Gianotti L. et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations. / European Journal of Surgery – 1996. – V.162. – p. 105-112.

31. Welte M., Pichler B., Gron J. et al. Perioperative mucosal pH and splanchnic endotoxin concentration in orthotopic liver transplantation / British Journal of Anaesthesia-1996. – V.76. – p. 90-98.

Поступила 9.12.2011 г.