

35. Ye W., Chow W.H., Lagergren J. et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 121. P. 1286–1293.
36. El-Serag H.B., Aguirre T., Kuebel M. et al. The length of newly diag-

nosed Barret's esophagus and prior use of acid suppressive therapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 19. P. 1255–1260.

37. Lao C.D., Simmons V., Syngal S. et al. Dysplasia in Barret's esophagus. Implications for chemoprevention // *Cancer*. 2004. Vol. 100. P. 1621–1627.

Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков

П.О. Богомолов, А.В. Петраков, О.С. Кузьмина

МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ЦНИИГ, Москва

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) – синдром, объединяющий комплекс потенциально обратимых психических и неврологических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печёночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Расстройства психики проявляются в изменении сознания, поведения, снижении интеллекта, нарушении речи, а неврологические – в патологических нервно-мышечных и нейрофизиологических сдвигах.

Потенциально обратимые нарушения варьируют по интенсивности и могут наблюдаться в разных комбинациях, что позволяет выделить 5 стадий ПЭ – от латентной (0) до печёночной комы (IV).

Пристальное внимание к изучению патогенеза, разработке новых методов диагностики и ведению пациентов с ПЭ обусловлено весомой ролью этого состояния в формировании фатальных исходов циррозов печени. По сути, на финальных стадиях циррозов печени мы сталкиваемся с двумя основными жизнеугрожающими проблемами – кровотечением или ПЭ. Причём кровотечение также является фактором развития и прогрессии ПЭ.

ПЭ быстро развивается и прогрессирует при наличии портосистемных шунтов, но чаще мы имеем дело с формированием ПЭ на фоне формирующейся печёночно-клеточной недостаточности. У пациентов с компенсированным циррозом печени ПЭ представляет собой бессимптомное состояние, выявляемое только специальными методиками (например, тестом связи чисел) – это так называемая латентная ПЭ. Латентную ПЭ выявляют у 30–80 % больных циррозом печени. Прогностическая значимость ПЭ нашла своё отражение в основных классификациях оценки компенсации заболеваний печени, в частности степень ПЭ является одним из базисных элементов шкалы Child–Pugh. Согласно данной шкалы латентная ПЭ или её отсутствие свидетельствует о компенсации заболевания (Child A), ПЭ I–II стадии соответствуют субкомпенсации цирроза печени (Child B), а III и IV стадии ПЭ отражают декомпенсацию основного заболевания (Child C).

Патофизиология

Традиционно развитие ПЭ связывается с изучением нейротоксических метаболитов. Исходя из этого увеличение их концентраций в системном кровотоке связывают с двумя аспектами – нарастающей печёночно-клеточной недостаточностью и формированием портосистемных шунтов. В этих условиях нейротоксины – азотсодержащие соединения оказывают прямое токсическое действие на ЦНС. Объектом воздействия этих токсичных метаболитов является астроглия ЦНС, играющая принципиальную роль в трофике нейронов и процессах нейротрансмиссии – «гипотеза глии». При этом надо признать, что не существует единственного метаболического нарушения, вызывающего ПЭ, да и патогенез этого состояния до конца не изучен.

В роли токсических метаболитов рассматриваются эндогенные нейротоксины и ложные нейротрансмиттеры, способные проникать через гемато-энцефалический барьер. Среди нейрогенных токсинов наиболее значимую роль отводят аммиаку. Его уровень в крови повышен у 90 % больных циррозами печени и ПЭ, а содержание его в головном мозге также увеличено.

В головном мозге цикл мочевины не функционирует, поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются, и происходит накопление глутамина. Содержание глутамина и α -кетоглутарата в спинномозговой жидкости коррелирует с выраженностью ПЭ.

Однако у 10 % больных вне зависимости от глубины ПЭ в крови сохраняется нормальный уровень аммиака, что подтверждает участие других механизмов в развитии ПЭ. Производные метионина, особенно меркаптаны, вызывают ПЭ так же, как эндогенные бензодиазепины, ГАМК-подобные молекулы, короткоцепочечные жирные кислоты, фенолы. В астроцитах нарушается экспрессия моноаминоксидазы B, глутаминсинтетазы, синтез нейрональных мессенджеров (моноаминоксидазы A, NO-синтетазы).

Продукция токсических веществ в желудке, кишечнике, нарушение моторики ЖКТ, печёночно-клеточная недостаточность, уменьшение нейтрализации аммиака мышцами и другими органами – очевидные патогенетические пути увеличения концентрации нейротоксических метаболитов в системном кровотоке. Развивающееся вследствие этого повреждение ЦНС реализуется через осмотические расстройства астроцитов, нарушение астроцитарно-нейрональных, астроцитарно-эндотелиальных взаимосвязей.

Патоморфология

Внедрение в практику новых прижизненных методов исследования головного мозга (магнитно-резонансная спектроскопия, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная венография) позволило верифицировать морфологический субстрат повреждения ЦНС при ПЭ. Это феномен отёка астроглии, приводящий к серьёзным функциональным последствиям. Несмотря на отсутствие клинических признаков повышения внутричерепного давления, чётко зафиксированы нарушения системы,

поддерживающей осмотическое равновесие системы астроцит-нейрон и проницаемости гемато-энцефалического барьера. Изменение содержания осмотически активных веществ в астроцитах (истощение запасов миоинозитола, глицерофосфохолина, таурина, увеличение содержания глутамина – продукта детоксикации аммиака, аквапорина-4 – специфического белка, регулирующего водный обмен астроцитов) приводит к формированию гипергидратации астроцитов, т. е. к отёку головного мозга. Таким образом, отёк головного мозга – центральное звено патогенеза ПЭ. Гипергидратации астроцитов также способствуют гипонатриемия, бензодиазепины, ГАМК-подобные молекулы, диуретики, некоторые цитокины (TNF- α).

Действие других известных факторов, провоцирующих развитие ПЭ (кровотечение, инфекции, электролитный дисбаланс вследствие неадекватной диуретической терапии), также реализуется через отёк астроцитов, и именно степень гидратации астроцитов обуславливает клиническую тяжесть, обратимость или необратимость церебральных нарушений.

Нейротоксические метаболиты

Аммиак

Исторически доминирующую роль среди факторов формирования ПЭ занимает аммиак. Газообразный аммиак в астроцитах под действием глутамин-синтетазы способствует увеличению пула глутамина – осмотически активного вещества, изменение концентрации которого приводит к формированию отёка глии, отёка головного мозга и в конечном счёте – развитию симптомокомплекса ПЭ. Тем не менее, хорошо известны факты о слабой корреляции гипераммониемии и выраженности ПЭ, нередко развитии церебральной дисфункции на фоне нормального содержания аммиака в крови и наоборот – отсутствие ПЭ при выраженной гипераммониемии. Это привело к изучению других нейротоксичных веществ при ПЭ.

Среди большого списка кандидатов на роль нейротоксических метаболитов наибольший интерес вызывают ложные нейротрансмиттеры и эндогенные бензидиазепины.

Ложные нейротрансмиттеры

При прогрессирующем поражении печени происходит нарушение переаминирования: изменяется баланс ароматических и разветвлённых аминокислот. Принципиальное значение увеличения содержания в ЦНС ароматических аминокислот (фенилаланин, триптофан, тирозин) заключается в стимуляции ложных нейротрансмиттеров: фенилэтанолamina, октопамина, тирамина, которые замещают собой истинные нейромедиаторы и тем самым препятствуют нормальной нейропередаче.

Таблица. Классификация ПЭ (Herber, 2000)	
Стадия	Клинические признаки
0 (латентная)	Субклиническая форма, обнаруживается только при помощи психометрических тестов. Ухудшение умственной деятельности и утрата тонких моторных навыков
I	Лёгкие изменения личности, нарушения сна, снижение внимания. Лёгкая атаксия, тремор
II	Летаргичность, апатия, нарушение ориентации во времени, гиперактивные рефлексы; монотонная речь
III	Сонливость, спутанность сознания, бессвязная речь. «Печёночный» запах; гипо- или гипер-рефлексия; «хлопающий» тремор; судороги; ригидность мышц
IV	Кома; выраженный «печёночный» запах (меркаптаны); признаки повышения внутричерепного давления

Снижение синтеза физиологичных дофамина и норадреналина приводит к неадекватной нейротрансмиссии и развитию ПЭ.

Ложные нейротрансмиттеры могут синтезироваться не только в ЦНС. Их источником также является микрофлора кишечника, и при печёночно-клеточной недостаточности или портосистемных шунтах они попадают в ЦНС, становясь причиной ПЭ.

ГАМК-бензодиазепины

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) представляет собой основной тормозный медиатор в головном мозге. Особенностью ГАМК-рецепторов в головном мозге является возможность связывания с ними бензодиазепинов и барбитуратов. Связывание любого из этих веществ с ГАМК-рецептором вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и торможение нервных импульсов. Эндогенные ГАМК-бензодиазепины играют существенную роль в астроцитарно-нейрональных взаимосвязях. Их источниками являются некоторые продукты питания (грибы, пшеница), микрофлора кишечника.

Источники токсичных нейромедиаторов

Итак, изменение содержания аммиака в крови является ключевым звеном в формировании ПЭ. По-видимому, ведущим механизмом гипераммониемии у больных циррозом печени является увеличение его продукции микрофлорой, обладающей уреазной активностью. Основной вклад в продукцию аммиака вносит кишечная микрофлора. При этом помимо кишечной микрофлоры рассматривается ряд инфекционных состояний, в т. ч. спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыводящих путей, *H. pylori*-ассоциированный хронический гастрит.

H. pylori-ассоциированный хронический гастрит

Вызывают интерес данные, свидетельствующие о более высокой частоте и выраженности ПЭ у

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Восстанавливает микрофлору кишечника, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки, нормализует pH и водно-электролитный баланс в просвете кишечника, восстанавливает синтез витаминов группы B и K, усиливает местный иммунитет.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии); синдром недостаточности пищеварения, диспепсия, диарея, метеоризм, запор, гастроэнтерит, колит, гипо- и анацидные состояния (в т. ч. при беременности); энтерогенные заболева-

ХИЛАК ФОРТЕ (Германия, ratiopharm) Капли 30 и 100 мл

ния желчного пузыря и печени; аллергические кожные болезни (крапивница, экзема), долечивание реконвалесцентов сальмонеллеза (в т. ч. детей грудного возраста).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, до или во время еды, с небольшим количеством жидкости, три раза в сутки. Взрослым – по 40–60 капель на один прием, детям – по 20–40 капель; детям грудного возраста – по 15–30 капель. После улучшения состояния суточную дозу можно уменьшить в два раза.

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

больных циррозом печени с сопутствующим хеликобактерным гастритом. Представляется привлекательной возможная позитивная роль антихеликобактерной терапии на течение ПЭ у больных циррозом печени.

Дисмоторика тонкой кишки

Любопытным патогенетическим звеном развития ПЭ является снижение моторики тонкой кишки у больных ПЭ и повышение при этом активности глутаминазы слизистой оболочки. Это в конечном счёте приводит к увеличению продукции аммиака в кишечнике и возможной прогрессии ПЭ. Коррекция нарушений моторики тонкой кишки улучшает течение ПЭ.

Избыточный бактериальный рост в кишечнике

Очевидна роль избыточной бактериальной пролиферации в кишечнике в развитии ПЭ. Это обусловлено интенсивным образованием кишечной микрофлорой помимо аммиака таких нейротоксических метаболитов, как меркаптан, короткоцепочечные жирные кислоты, фенол.

Совершенно очевидна роль прогрессирующей печёчно-клеточной недостаточности, возникновения портосистемных шунтов в развитии и прогрессии ПЭ. Увеличение содержания аммиака в крови также связано с развивающимся на фоне цирроза печени уменьшением мышечной массы, что коррелирует с развитием ПЭ. Уменьшение синтеза глутамата из аммиака в мышцах корректируется назначением орнитин-аспартата (Гепа-мерц).

Клиническая картина ПЭ

Клиническая картина ПЭ складывается из изменений психики и моторных расстройств. Выраженность ПЭ варьирует от латентной (0 стадия) и лёгкой (I стадия) степени – до комы (IV стадия). Клинически это определяется по изменению сознания, поведения, интеллекта, а также нейромышечным изменениям. Стадии ПЭ – это динамическая характеристика, т. е. возможны как прогрессия, так и редукция церебральных нарушений.

Изменения психики, иногда обозначаемые как «эпизодический сопор», развиваются внезапно, особенно после приёма больших количеств животного белка (мясо) или применения некоторых препаратов (бензодиазепины, диуретики). Они заключаются в своеобразном изменении сознания – больные перестают ориентироваться в окружающей обстановке, совершают немотивированные поступки. Такие состояния обычно длятся от нескольких часов до нескольких дней и могут прогрессировать до печёночной комы. Постепенно снижается память, развиваются изменения в эмоциональной сфере, деменция. Двигательные расстройства представлены экстрапирамидными симптомами. Наиболее частым является тремор, сходный с тремором у больных гепатоцеребральной дистрофией (болезнь Вильсона). Тремор распространяется на мышцы рук – астериксис. Отмечается также мышечная ригидность, брадикинезии. Менее характерно повышение сухожильных рефлексов, патологические знаки, мозжечковая атаксия, дизартрия, прогрессирующие весьма медленно.

Латентная ПЭ диагностируется лишь при помощи специальных психометрических тестов. Это чрезвычайно распространённое состояние – частота её выявления у больных циррозом печени достигает 80 %. Стадия I ПЭ характеризуется в первую очередь развитием диссомнии: сонливости днём и бессонницы ночью. Во II стадии сонливость нарастает, прогрессируют нарушения интеллекта, развиваются нарушения «тонкой моторики». Стадия III характеризуется присоединением дезори-

ХИЛАК ФОРТЕ

Капли жизни
для здоровья Вашего кишечника

Совместим
с антибиотиками



- Восстанавливает равновесие кишечной микрофлоры
- Уникальный состав, естественное действие
- Безопасное применение в любом возрасте

ratiopharm

Немецкое качество. Доступная цена.

ентации во времени и пространстве и дальнейшим прогрессированием нарушения сознания. Стадия IV – собственно кома, при которой у пациентов на фоне глубокого нарушения сознания отсутствуют реакции на болевые раздражители.

ПЭ развивается преимущественно на фоне действия так называемых разрешающих факторов: диетических погрешностей (мясо), желудочно-кишечного кровотечения, инфекционных заболеваний (хронический пиелонефрит, пневмония, спонтанный бактериальный перитонит и т. д.), ятрогении (приём психотропных препаратов, неадекватная диуретическая терапия, установка ТПЭС, лапароцентез с эвакуацией большого количества асцитической жидкости без коррекции потерь белка).

Современная патогенетическая терапия ПЭ нашла отражение в развитии соответствующих терапевтических подходов: диетических мероприятий (растительная диета с ограничением животного белка), а также применении двух классов препаратов – активирующих метаболизм аммиака и пребиотиков. Точкой приложения орнитин-аспартата (Гепа-мерц) является орнитин-цикл метаболизма мочевины. Действие пребиотика лактулозы (Дюфалак) менее выражено, но более многофакторно: регуляция продукции аммиака микрофлорой кишечника вследствие коррекции микробиоценоза, а также коррекция моторики кишечника (за счёт снижения активности кишечной глутаминазы). Применение антибактериальных препаратов с целью коррекции ПЭ возможно лишь в составе комбинированной терапии.

На ранних стадиях ПЭ, при компенсированном циррозе печени наиболее широко применяется лактулоза. Однако известно, что продолжительное применение лактулозы характеризуется возможным изменением электролитного баланса – препарат сам провоцирует секреторную диарею. Посему, длительное, на протяжении 3–5 месяцев, применение лактулозы может сопровождаться изменениями минерального обмена, что небезразлично для больных циррозом печени. В этой связи нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение уровня бактериальной пролиферации в тонкой кишке у больных циррозом печени алкогольной этиологии и оценка возможности коррекции избыточной бактериальной пролиферации пребиотиком «Хилак-форте», а также возможность коррекции ПЭ у больных компенсированным ЦП алкогольной этиологии на фоне применения препарата Хилак-форте.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в группе пациентов с компенсированным (Child A) циррозом печени алкогольной этиологии, включающей 22 человека (12 мужчин, 10 женщин; средний возраст 52 года). Критерием исключения из исследования было наличие поражения печени иной (вирусная инфекция, тизаурисмоз, аутоиммунное, холестатическое заболевание печени), нежели алкоголь, этиологии. Одним из критериев включения в исследование было наличие как минимум трехмесячной абстиненции пациентов на момент первичного обследования. Выраженность ПЭ оценивали по данным теста связи чисел.

По данным теста связи чисел, ПЭ была выявлена у 16 человек (72,7 %). Из них у 12 человек (75 %) – латентная ПЭ и у 4 больных (25 %) – ПЭ I стадии.

По результатам водородного дыхательного теста у этих пациентов (16 человек – 72,7 %) была выявлена избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке. Максимальное значение водородного дыхательного теста составило 59 ppm, минимальное – 8,9 ppm, медиана – 27 ppm.

Лечение основывалось на абстиненции, применении препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды. Поскольку все включенные в исследование больные страдали компенсированным циррозом печени, у нас была возможность не назначать диуретики, антибактериальные и иные препараты, влияющие на состояние микробной микрофлоры. Всем пациентам после скринингового обследования был назначен пребиотик Хилак-форте в дозе 60 капель три раза в сутки в промежутках между приемами пищи. Продолжительность пребиотической терапии составляла 30 суток, после чего повторно производился водородный дыхательный тест, оценивалась динамика ПЭ, и терапия пролонгировалась до 90 суток.

Результаты

Через месяц после начала приема препарата Хилак-форте, по данным водородного дыхательного теста, выявлено уменьшение количества больных с избыточной бактериальной пролиферацией в тонкой кишке до 9 (40,9 %). Выраженность бактериальной пролиферации в тонкой кишке, по данным водородного дыхательного теста, в среднем (медиана) составила 13,8 ppm (при норме 14 ppm). Максимальное значение водородного дыхательного теста у больных циррозом печени алкогольной этиологии спустя один месяц приема Хилак-форте составило 17,9 ppm, минимальное – 8,9 ppm.

Повторный тест связи чисел выявил ПЭ у 8 больных (36,3 %), при этом у всех пациентов выявлялась латентная ПЭ.

Нежелательных явлений на фоне приема препарата Хилак-форте, которые могли повлечь за собой отмену терапии, зафиксировано не было.

Пролонгация терапии пребиотиком Хилак-форте до трех месяцев существенного влияния на степень бактериальной пролиферации в тонкой кишке, а также выраженность печеночной энцефалопатии не повлияла. В течение всего периода приема препарата Хилак-форте серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было.

Выводы

У больных компенсированным циррозом печени алкогольной этиологии в 72,7 % тестом связи чисел верифицируется ПЭ, из них в 75 % выявляется латентная ПЭ и в 25 % – ПЭ I стадии.

У этих пациентов, по данным водородного дыхательного теста, выявляется избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке (медиана 27 ppm).

Избыточная бактериальная пролиферация в тонкой кишке у больных циррозом печени, по данным водородного дыхательного теста, коррелируется приемом в течение одного месяца пребиотика Хилак-форте (медиана 13,7 ppm). На фоне длительного (три месяца) приема препарата Хилак-форте отсутствуют серьезные нежелательные явления, влияющие на продолжительность и соблюдение режима терапии.

Редукция избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке больных циррозом печени коррелирует с уменьшением выраженности ПЭ.