

УДК: 616.36 - 002:615.244

Печеночная энцефалопатия и возможности ее медикаментозной коррекции

Т.А. Цапьяк, Е.В. Клопотий, И.А. Вильцанюк

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, лактофильтрум

Одним из тяжелых вариантов клинического течения циррозов печени, особенно при наличии портальной гипертензии, является печеночная энцефалопатия.

Печеночная энцефалопатия представляет собой комплекс часто обратимых в начальной стадии и необратимых в конечной стадии психических и нервно-мышечных нарушений, обусловленных тяжелой печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием.

В настоящее время термин «печеночная недостаточность» применяется для обозначения как легких нарушений функций печени, улавливаемых с помощью высокочувствительных лабораторных тестов, так и тяжелых форм, заканчивающихся печеночной комой.

Современная модель патогенеза печеночной энцефалопатии (ПЭ) при хронических заболеваниях печени является многофакторной. Одним из основных механизмов в этой модели выступает гипераммониемия, развивающаяся вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции, а также в результате портосистемного шунтирования крови. У больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией имеет место интенсивный рост протеолитической флоры, которая, метаболизируя остатки протеинов (гнилостная флора), образует значительно большие количества газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, поступающих в кровеносное русло. Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гематоэнцефалический барьер и

оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов. Изменение последних приводит к появлению клинических признаков ПЭ. Связь ПЭ с гипераммониемией была впервые подтверждена Экком, который воспроизводил неврологические симптомы ПЭ у собак путем наложения портокавального анастомоза с последующим кормлением их мясной пищей. Это состояние получило название «мясная интоксикация».

Экзогенные факторы (пищеводно – желудочно - кишечные кровотечения, прием седативных препаратов и транквилизаторов, массивная диуретическая терапия, употребление алкоголя, инфекции, оперативные вмешательства, избыточное употребление животных белков, парентез с удалением большого коли-

Классификация печеночной энцефалопатии (Т. Gerber, 2000)

Табл. 1

Стадия	Клинические симптомы
Латентная	Субклиническая форма, обнаруживается только при помощи психометрических тестов. Ухудшение умственной деятельности и утрата тонких моторных навыков.
I	Легкие изменения личности, нарушения сна, снижено внимание, легкая атаксия и тремор.
II	Летаргичность, апатия, нарушение ориентации во времени, гиперактивные рефлексии, монотонная речь.
III	Сонливость, спутанность сознания, бессвязная речь, печеночный запах, гипо- или гиперрефлексия, «хлопающий» тремор, судороги, ригидность мышц.
IV	Кома, выраженный печеночный запах (присутствие меркаптанов), признаки увеличения внутричерепного давления.

чества асцитической жидкости) ускоряют развитие ПЭ, а не способствуют ее возникновению.

Одним из наиболее важных, предшествующих печеночной энцефалопатии, факторов является избыток азота в организме. Он может быть эндогенного происхождения – азотемия, при которой избыточное количество мочевины поступает в кишечник, расщепляется бактериями до аммиака, который затем абсорбируется. У здорового человека в толстой кишке образуется 4г аммиака, который поступает в кровоток. Запор усиливает этот процесс. Дополнительными источниками аммиака являются почки (если имеется гипокальциемия) и скелетная мускулатура, где происходит образование аммиака пропорционально физической нагрузке.

Степень выраженности нейропсихических симптомов ПЭ колеблется от легкой энцефалопатии до глубокой комы. Эти симптомы определяют клинически и складываются из неспецифических симптомов изменения личности, расстройства интеллекта и речи, развития тревожно-депрессивного состояния, нарушения сознания и сна, нервно-мышечных проявлений. Основным критерием для определения стадии является степень нарушения сознания, остальные симптомы имеют подчиненное значение. Кроме того, выделяют латентную форму ПЭ, при которой клинические проявления отсутствуют, но при дополнительных

исследованиях выявляют ряд нейропсихических нарушений: снижение скорости познавательной деятельности и точности тонкой моторики. В западных странах латентная печеночная энцефалопатия является основной причиной прекращения трудовой деятельности и досрочной пенсии по нетрудоспособности у пациентов с циррозом печени и встречается примерно у 60% пациентов с этим заболеванием (T.Gerber and H.Shomerus, 2000). Латентную ПЭ рассматривают как предстadium клинически выраженной ПЭ, поэтому наиболее важным представляется ее своевременная диагностика и медикаментозная коррекция.

Все препараты, используемые для лечения ПЭ, были предложены на основании представлений о ее патогенезе. Необходимым условием лечения ПЭ у больных циррозом печени служит устранение разрешающих факторов и поддержание мышечной массы, которая берет на себя основную роль в обезвреживании аммиака в глутаминсинтезной реакции. Одним из основных направлений фармакотерапии ПЭ является снижение концентрации аммиака крови. Это достигается несколькими механизмами: первый – снижение поступления аммиака из толстой кишки (невсасывающиеся антибиотики и синтетические дисахариды), второй – связывание аммиака крови (бензоат, фенилацетат), третий – стимулирование обезвреживания аммиака в орнитиновом цикле в печени и в глутаминсинте-

тазной реакции в печени и мышцах (орнитин-аспартат). Использование последнего механизма является одним из перспективных направлений в лечении ПЭ, так как позволяет стимулировать основные органы обезвреживания аммиака у больных хроническими заболеваниями печени. Одно из основных направлений в лечении ПЭ – уменьшение поступления аммиака из толстой кишки.

Невсасывающиеся антибиотики. Около 40 лет назад в лечении ПЭ начали использоваться аминогликозиды: неомицин, а затем паромомицин. Они с успехом применялись на протяжении десятилетий во многих клинических центрах. В последние годы предпочтение отдается рифаксимину – невсасывающемуся антибиотику широкого спектра действия из группы рифамицина. Существенным преимуществом рифаксимицина перед аминогликозидами служит отсутствие у него нефротоксического эффекта. Суточная доза рифаксимицина составляет 1200 мг, разделенная на три приема, длительность лечения – 1–2 нед. Невсасывающиеся синтетические дисахариды (лактULOза, лактитол). Лактулоза может использоваться для приема внутрь и в виде клизм. Введенная перорально лактулоза, не расщепляясь, достигает толстой кишки, прежде всего правых ее отделов и поперечно-ободочной кишки, где под действием сахаролитической «полезной» флоры *Lactobacillus bifidus*, *Lactobacillus acidophilus* и, в меньшей степени, *Streptococcus faecalis* расщепляется до простых короткоцепочечных жирных кислот, молочной и уксусной. Ацидификация интестинального содержимого запускает весь каскад фармакологического действия лактулозы – снижается рост протеолитической флоры, которая ответственна за гниение (распад) белков до конечных метаболитов (мочевины и газообразного аммиака). В кислой среде адсорбированный газообразный аммиак переходит в неактивный, нерастворимый, который выводится с каловыми массами. Причем ацидификация толстой кишки способствует повышению осмотического давления в ней, за счет чего происходит абсорбция аммиака в толстую кишку из крови. В 2006г. на фармакологическом рынке Украины появился препарат «Лактофилтрум», состоящий из лактулозы 25% и полифана 75%. Та-

Печеночная энцефалопатия: Патогенез



Рис. 1: Печёночная энцефалопатия. Патогенез.

кой состав препарата представил интерес в изучении его эффективности при лечении ПЭ.

Целью исследования была оценка эффективности «Лактофилтрума» выпускаемого ТОВ «Лексир-Украина», в лечении различных стадий ПЭ у больных циррозом печени (ЦП).

Материал и методы

В исследование были включены 38 больных ЦП 12 мужчин и 26 женщин в возрасте от 20 до 67 лет). Структура этиологических факторов ЦП в 26 случаях была представлена вирусом гепатита С, в 8 случаях - злоупотреблением алкоголя, в 4 случаях верифицированы редкие причины (исход аутоиммунного гепатита, первичный билиарный цирроз и криптогенный ЦП). Всем пациентам наряду с общеклиническим обследованием проводились исследование неврологического статуса, праксиса, почерка, а также нейропсихологическое обследование с использованием шкалы деменции, тестов на внимание и память (А.А.Карелина), теста связи чисел, теста линий. Эмоциональный статус обследуемых пациентов оценивался по шкале депрессии Бека, тесту Спилберга-Ханина. В исследовании не включались пациенты, страдающие психическими, цереброваскулярными заболеваниями, а также лица, употреблявшие алкоголь и психотропные средства менее чем за 10 дней до назначения препарата. Отсутствие клинических проявлений

ПЭ отмечено у 2 пациентов. Латентная стадия выявлена у 28 больных, первая стадия ПЭ - у 8 больных. В комплексном лечении назначался лактофилтрум по 2 табл. x 3 раза в день через час после еды в течение 14 дней. Всем больным нейропсихологическое обследование и контроль эмоционального статуса проводился до лечения и на 10-й день приема препарата.

Результаты и их обсуждение

У больных с первой стадией энцефалопатии каких-либо значимых улучшений не отмечалось, однако клиническое состояние начинало улучшаться к 8-му дню лечения и характеризовалось нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, отсутствием мелкоразмахистого тремора рук, уменьшением астенического синдрома (7 больных отметили уменьшение слабости, у 5 пациентов улучшился сон).

Гораздо более выраженный терапевтический эффект отмечен у больных с латентными формами энцефалопатии: нормализация показателей выполнения психометрических тестов отмечена у 21 (из 28) пациента. Средняя скорость выполнения теста на цифровую последовательность улучшилась у больных этой группы на 46,4% в сравнении с показателями до лечения. Также у 19 больных отмечено улучшение памяти: если до лечения запоминалось 3-4 цифры, 5 символов (в среднем), то после назначения «Лактофилтру-

ма» - 7-8 цифр, 10 символов (что соответствует норме).

В ходе лечения не были выявлены нежелательные побочные действия препарата. Из 34 пациентов, у которых до начала лечения была выявлена гипербилирубинемия, только в одном случае (у больной с первичным билиарным циррозом) не отмечено снижение уровня билирубина на фоне лечения.

Выводы

Препарат «Лактофилтрум» может быть использован в комплексном лечении энцефалопатии у больных с циррозами печени, особенно для коррекции ее латентных форм. Отсутствие побочных эффектов препарата, а также доступная ценовая политика позволяют использовать этот препарат для большинства пациентов с печеночной энцефалопатией.

Литература

1. Пивакин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М-Вести, 2005.- 278с.
2. Дегтярева И.И., Скопиченко С.В. Дуфалак. Классическое применение и перспективы. Зао «Атлант ЮэмСи», Киев, 2003.- с.19-26, с.76-113
3. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы). Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 8 (2): 25-32.
4. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. В кн: Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. М.: М-Вести. 2002; с. 177-89.

Печінкова енцефалопатія та можливі шляхи її корекції

Т.А. Цаняк, О.В. Клопотій, І.О. Вільцянук

Одним з важких варіантів клінічного перебігу цирозів печінки, особливо за наявності портальної гіпертензії, є печінкова енцефалопатія. Печінкова енцефалопатія є комплексом часто зворотних на початковій стадії і незворотних в кінцевій стадії психічних і нервово-м'язових порушень, обумовлених важкою печінковою недостатністю і/чи портосистемним шунтуванням. Сучасна модель патогенезу печінкової енцефалопатії (ПЕ) при хронічних захворюваннях печінки є мультифакторіальною. Одним з основних механізмів в цій моделі виступає гіперамоніємія, що розвивається унаслідок зниження здатності печінки знешкоджувати аміак в орнітіновому циклі і глутамінсинтезної реакції, а також в наслідок портосистемного шунтування крові. Ступінь важкості нейропсихічних симптомів ПЕ коливається від легкої енцефалопатії до глибокої коми. Ці симптоми визначають клінічно і складаються з неспецифічних симптомів зміни особи, розладу інтелекту і мови, розвитку депресивного стану, порушення свідомості і сну, нервово-м'язових проявів. Всі препарати, використані для лікування ПЕ, були запропоновані на підставі уявлень про її патогенез. Один з основних напрямків в лікуванні ПЕ - зменшення надходження аміаку з товстої кишки.

Liver encephalopathy and possibility it's medication correction.

T.A. Tsapyak, O.V. Klopotiy, I.O. Viltsanyuk

One of heavy versions of clinical flow of liver cirrhosis, especially if there is a portal hypertension, is liver encephalopathy.

Liver encephalopathy represents a complex often reversible in an incipient state and non-reversible in final stage, mental and neuromuscular violations, in consideration of hepatic failure and - or porto-systemic shunting.

Modern model of a pathogenesis liver encephalopathy (LE) at chronic liver diseases is multiple-factor. One of the basic mechanisms in this model is hyperammonemia; as a result of decrease decontaminate ammonia in ornithinic cycle, glutaminsynthetase reaction of liver and porto-systemic shunting.

The intensity degree of neuropsychiatric signs hepatic encephalopathy is varying from mild encephalopathy up to coma.

These symptoms determine clinically and it consist of nonspecific symptoms personality change, intellect and speech disorders, developments uneasily-state, disturbance of consciousness and dream, neuromuscular presentations. All drugs used for treatment LE, were used on the basis of presentations about its pathogenesis. One of reference directions in treatment LE is decreasing of in payments of ammonia from a colon.