

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ
Министерство здравоохранения Забайкальского края

Государственное учреждение здравоохранения
КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

672038, г.Чита, ул. Коханского, д. 7

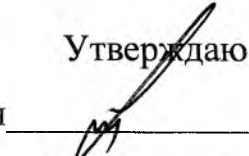
тел. (302-2) 72 02 71, 28 20 95

E-mail: priem@kkb.chita.ru

от 29 декабря 2023 г. № 1075-о

Утверждаю

Главный врач


В.В.Коренев

Информационное письмо

Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии

Лузина Е.В. к.м.н., доцент кафедры терапии ФПДО ЧГМА, Ларева Н.В. проф., д.м.н., зав. кафедры терапии ФПДО ЧГМА, Федорова Л.В. зав. отд. гастроэнтерологии ГУЗ «ККБ», Знаменщикова С.Ю. врач-гастроэнтеролог ГЭО, Зверева М.В. врач-гастроэнтеролог ГЭО, Туруло Е.А. врач-гастроэнтеролог ГЭО

Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – нейропсихический синдром, вызванный печеночной недостаточностью, который проявляется нарушением когнитивных, психических и двигательных функций, а также изменением личности, поведения и интеллекта. ПЭ развивается вследствие острой или хронической печеночной недостаточности.

В большинстве случаев ПЭ проявляется у пациентов с циррозом печени. Почти у 70% пациентов с циррозом печени встречается так называемая минимальная ПЭ (МПЭ). Точный патогенез ПЭ до сих пор неизвестен, но одной из основных причин ее развития считают воздействие аммиака и других азотсодержащих токсинов на головной мозг. В результате снижения количества функционирующих гепатоцитов, токсические вещества накапливаются в печени, влияя на детоксикационную функцию органа. Проникновение этих токсических веществ через гематоэнцефалический барьер вызывает ПЭ.

Патофизиология. Существует много теорий развития ПЭ. По данным многочисленных клинических исследований, основная роль в развитии патологического процесса принадлежит аммиаку. Концентрация аммиака в крови портальной вены существенно выше, чем в общем кровотоке. Аммиак образуется в нескольких тканях (почках, скелетных мышцах), часть аммиака образуется в кишечнике в результате действия протеолитических бактерий на пищевые белки, а также при дезаминировании глутамина.

Кроме аммиака, в патогенезе ПЭ могут принимать участие и другие азотсодержащие вещества, такие как: коротко- и средне цепочечные жирные кислоты, фенолы, меркаптаны и продуцируемые в кишечнике бензодиазепин подобные вещества. Предположительно, вследствие нарушения функции печени эти токсичные вещества попадают в системный кровоток, а затем проникают через гематоэнцефалический барьер, приводя к ПЭ.

В норме аммиак нейтрализуется в орнитинном цикле в печени, превращаясь в мочевины, которая выводится почками. В головном мозге процесс обезвреживания аммиака происходит посредством фермента глутаминсинтетазы. Вследствие того, что глутаминсинтетаза присутствует только в астроцитах головного мозга и отсутствует в нейронах, количество аммиака, которое может быть выведено из головного мозга, ограничено. В процессе переработки аммиака астроциты морфологически видоизменяются и превращаются в клетки с большим бледным обводненным ядром со смещенным хроматином и малым числом отростков. Эти клетки называют астроцитами Альцгеймера II типа. Аммиак в форме ионов аммония непосредственно влияет на проведение нервных импульсов. Кроме того, аммиак нарушает функцию кетоглутарат-дегидрогеназы, которая является ферментом цикла трикарбоновых кислот, таким образом нарушая энергетический обмен.

Аммиак может нарушать экспрессию генов, вовлеченных в синтез некоторых ключевых белков. Эти белки необходимы для энергообеспечения, поддержания структуры клеток и клеточного взаимодействия. К таким белкам относятся: моноаминоксидаза-А, митохондриальный фибриллярный кислый белок. Повышение уровня изомеров моноаминоксидазы может привести к появлению ранних нейропсихических симптомов. Повышенная экспрессия генов бензодиазепиновых рецепторов приводит к образованию нейростероидов, которые способны стимулировать или ингибировать функцию нейронов, влияя на процессы передачи возбуждения.

При печеночной недостаточности повышается уровень коротко- и средне цепочечных жирных кислот, фенолов и меркаптанов. Возможно, при развитии ПЭ они усиливают влияние аммиака.

К токсичным веществам, вовлеченным в процесс развития ПЭ, относятся также бензодиазепиноподобные соединения, свободные радикалы кислорода, эндогенные опиоидные пептиды и воспалительные цитокины. Кроме того, на развитие ПЭ влияет снижение количества серотонинергических нейротрансмиттеров и уменьшение продукции эндогенных антиоксидантов.

Нейротоксичные вещества образуются, в основном, в кишечнике.

Нейротоксичные вещества поступают в портальный кровоток.

При заболеваниях печени нарушается ее детоксикационная функция.

По портосистемным шунтам кровь может проходить в обход печени.

Циркулирующие токсины попадают в системный кровоток и в мозг.

Избыток токсинов нарушает функцию мозга, поскольку астроциты не справляются с их выведением.

Провоцирующие факторы

В большинстве случаев развитие ПЭ связано с провоцирующими факторами (табл. 1). Устранение этих факторов важно в лечении ПЭ. Они в основном связаны либо с увеличением уровня азотсодержащих токсинов в организме, либо со снижением их выведения из организма.

Табл. 1. Провоцирующие факторы ПЭ

- | | |
|---|---|
| 1. Увеличение концентрации азотистых соединений | Диета с высоким содержанием белка
Запор
Желудочно-кишечное кровотечение
Инфекции
Азотемия
Переливание крови
H. pylori
Уремия |
| 2. Снижение выведения токсинов | а). Дегидратация
Ограничение потребления жидкости
Увеличение диуреза
Лапароцентез
Диарея вследствие приема слабительных средств |
| | б). Гипотензия
Кровотечения
Системная вазодилатация |

- | | |
|---|---|
| | с). Анемия |
| | d). Портосистемные шунты (ятрогенные и спонтанные) |
| 3. Нарушения передачи нервных импульсов | Бензодиазепины
Седативные препараты
Фенол
Опиаты |
| 4. Метаболические нарушения | Гипокалемия
Алкоголизм
Гипоксия
Гипонатриемия
Гиперкалиемия |
| 5. Повреждение печеночных клеток | Алкогольная болезнь печени
Гепатоцеллюлярная карцинома |

Эпидемиология

В зависимости от признаков и симптомов выделяют два типа ПЭ: клинически выраженную и минимальную (МПЭ). Выраженную ПЭ можно диагностировать клинически на основании различных проявлений и симптомов, а при минимальной форме присутствуют легкие когнитивные нарушения без явных клинических проявлений. По данным литературы, выраженная ПЭ присутствует почти у 30 – 45% пациентов с циррозом печени, минимальная – почти у 60 – 80%. Цирроз печени – ведущая патология, сопровождающая ПЭ, как выраженную, так и минимальную. На его долю приходится 85% всех пациентов с ПЭ.

Клинические проявления

Клинически выраженная ПЭ характеризуется острым началом, как у пациентов с циррозом печени, так и при молниеносной (фульминантной) печеночной недостаточности. Клинические проявления начинаются с незначительных изменений личности или сна и могут прогрессировать вплоть до дезориентации, спутанности сознания, невнятной речи или комы. По окончании острого эпизода пациенты могут перейти как в группу эпизодической ПЭ, так и в группу хронической ПЭ. При диагностике выраженной ПЭ применяют различные тесты. Минимальная ПЭ – самая легкая из всех типов, встречающихся при циррозе и портальной гипертензии или портосистемных шунтах. Распространенность МПЭ у пациентов с циррозом варьируется от 30 до 84%.

МПЭ характеризуется легкими нейрокognитивными расстройствами без выраженных клинических проявлений. Нарушена сложная деятельность, в частности, внимание, скорость обработки информации, двигательные способности, память и координация, но поражение невозможно распознать при стандартном неврологическом осмотре. Страдает каждодневная деятельность и связанное со здоровьем качество жизни пациентов, однако основные повседневные функции не затронуты.

Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений выделяют несколько типов ПЭ в зависимости от причин, которые привели к ее развитию:

- тип А, который возникает при острой печеночной недостаточности.
- тип В, обусловленный портосистемным шунтированием в отсутствие хронической печеночной недостаточности,
- тип С, наиболее распространенный, обусловленный циррозом печени.

По тяжести клинических проявлений ПЭ делится на две формы: скрытая (минимальная ПЭ и ПЭ 1-й степени) и явная ПЭ. Минимальная ПЭ (ранее носившая название латентной ПЭ) характеризуется отсутствием субъективной и объективной клинической симптоматики. Своевременное распознавание этой формы важно по двум следующим причинам:

- 1) Частота минимальной ПЭ достигает 32-85% вне зависимости от этиологии заболевания печени;
- 2) минимальная ПЭ опасна неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, например при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций.

Стадирование ПЭ проводится согласно критериям West Haven (см. табл.). Определение стадии ПЭ входит в систему оценки тяжести цирроза по классификации Чайлд-Пью и необходимо для оценки жизненного прогноза пациента.

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмахистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакция на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

После появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23%.

По времени развития ПЭ выделяют следующие формы:

- эпизодическая ПЭ, для которой характерны интермиттирующие нейропсихические нарушения;
- фульминантная (молниеносная) ПЭ, которая характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной

печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов);

-персистирующая ПЭ, наблюдающаяся преимущественно у больных с выраженными портосистемными коллатеральями, в том числе созданными в результате хирургического вмешательства. У пациентов с такой формой ПЭ помимо типичной психоневрологической симптоматики наблюдаются постепенно проявляющиеся симптомы миелопатии: атаксия, хореоатетоз, паралич. Эти нарушения обычно необратимы и ведут к церебральной атрофии и деменции;

- рецидивирующая ПЭ, при которой рецидивы клинических проявлений происходят с интервалами в 6 месяцев или чаще.

В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется:

- на спонтанную ПЭ, которая развивается в отсутствие какого-либо доказанного гепатотоксичного фактора, и

- на спровоцированную ПЭ.

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты).

К клиническим проявлениям минимальной ПЭ относятся:

- нарушение зрительного восприятия;

- снижение внимания и памяти;

- замедление процесса мышления;

- нарушение концентрации внимания;

- снижение работоспособности;

- снижение скорости реакции;

- раздражительность.

Лечение печеночной энцефалопатии

- Рекомендовано пациентам с ЦП с признаками ПЭ выявление и устранение факторов, ее провоцирующих, с целью более быстрого купирования ПЭ (остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.), что позволяет в 90% случаев купировать ПЭ.

Медикаментозная терапия включает применение Лактулозы, Орнитина (способствуют связыванию аммиака) и антибактериальных препаратов (для подавления аммониепродуцирующей флоры).

- Рекомендовано применение Лактулозы пациентам с явной ПЭ для уменьшения уровня аммиака в системном кровотоке и коррекция кишечного дисбиоза.

Сироп Лактулозы применяют в индивидуальной дозе (15 – 30 мл каждые 12 часов) до появления 2-3 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата подбирается индивидуально для поддержания 2- или 3-кратного опорожнения кишечника в течение суток.

Затем дозировка препарата должна постепенно снижаться. Прием чрезвычайно высоких доз Лактулозы может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях – даже к усугублению ПЭ.

- Рекомендовано применение Рифаксими́на в суточной дозе 1200 мг в качестве терапии ПЭ любой стадии у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса, уменьшения выраженности астериксиса, снижения стадии энцефалопатии.

Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействуя на большинство грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий. Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Доказано положительное действие Рифаксими́на как на уровень аммония в крови, так и динамику клинических проявлений ПЭ в условиях монотерапии в комбинации с Лактулозой, при непереносимости Лактулозы, а также для профилактики ПЭ после портосистемного шунтирования.

- Рекомендовано применение Орнитина пациентам с компенсированным и декомпенсированным ЦП с ПЭ любой стадии снижения уровня аммиака и улучшения психического статуса. Орнитин и аспарат играют основную роль в превращении аммиака в мочеви́ну. Орнитин усиливает метаболизм аммиака, что способствует уменьшению клинических проявлений ПЭ.

Орнитин применяется внутривенно капельно до 40 г (обычно достаточно 20-30 г) препарата в течение 7 – 14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9 – 18 г в сутки. Для достижения более быстрого и стойкого результата возможна комбинация внутривенного и перорального способа применения. Комбинированная терапия Орнитина с Лактулозой способствует элиминации аммиака как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов. Применение Орнитина должно быть ограничено при наличии патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ ежедневное потребление пищи калорийностью 35 – 40 ккал/кг идеальной массы тела (около 1800 – 2500 ккал/сут) для обеспечения достаточной энергетической ценности пищи.

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ ежедневное потребление белка от 1,2 до 1,5 г/кг с целью снижения выраженности гипераммониемии и профилактики ПЭ. Белок в рационе больного ПЭ должен быть представлен преимущественно протеинами растительного происхождения и лактальбумином ввиду их лучшей переносимости.

Количество поступающего белка должно быть не менее 60 г/сут (на 2-3 стадиях ПЭ). После ликвидации признаков ПЭ суточное количество белка должно быть увеличено до 100 г/сутки (1,2 – 1,5 г/сут).

- Рекомендовано пациентам с ЦП и ПЭ лечебное питание (аминокислоты, включая комбинации с полипептидами, аминокислоты для парентерального питания) для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге, нормализации аминокислотного состава крови.

Профилактика печеночной энцефалопатии

Пациентам со скрытой (минимальной или 1-й стадии) или явной ПЭ рекомендован прием Рифаксимина для поддержания ремиссии и снижения риска госпитализации, связанной с ПЭ. Применение Рифаксимина в дозе 1100 или 1200 мг/сут в течение 6 месяцев снижает риск рецидива ПЭ на 58% и риск госпитализации, связанной с рецидивом ПЭ, на 50% по сравнению с плацебо. Применение Рифаксимина сопровождается снижением риска осложнений цирроза печени и увеличением общей выживаемости у пациентов с печеночной энцефалопатией.

- Для профилактики ПЭ рекомендуется прием Орнитина в дозе 18 г в сутки.

Литература:

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Трухманов А.С., Маев И.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. №6, том 31, 2021, с. 63 – 88.

Подымова С.Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 236–242.

Подымова С. Д., Винницкая Е. В., Хайменова Т. Ю. Печеночная энцефалопатия: современные аспекты диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 90–98.

Полухина А.В., Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В. Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии // Медицинский совет, №3, 2018. – с. 43-48.