

УДК 616.36-004+615.242.3

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ СУБ- И ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ

С.П.СМОЛИНА, М.М.ПЕТРОВА, В.И.ШАРОБАРО, Г.Н.ФЕДОРОВ, Д.А.ЯКУБОВ

*Смоленская государственная медицинская академия,
Россия, Смоленск, 214000, ул. Крупской, 28, +74812559223*

Аннотация: печеночная энцефалопатия является частым осложнением хронических заболеваний печени, отличается волнообразным течением с потенциальной обратимостью и серьезным влиянием на трудоспособность и социальную адаптацию больных. Представляется перспективным использование в терапии печеночной энцефалопатии антиоксидантов.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, патогенез, клиническое течение, антиоксиданты.

THE CLINICAL COURSE OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN THE PATIENTS WITH ALCOHOL LIVER CIRRHOSIS DURING THE USE OF ANTIOXIDANTS

S.P. SMOLINA, M.M. PETROVA, V.I. SHAROBARO, G.N., FEDOROV

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, tel.: +74812559223, e-mail: st-mous@rambler.ru.

Abstract: the hepatic encephalopathy is characterized by a high frequency of occurrence in chronic liver diseases with potential, wavy over trade roundtrip capability. Is the most common complication of the liver cirrhosis with a serious impact on the employability and social inclusion. Seems promising use in the therapy of hepatic encephalopathy of antioxidants through amber acid.

Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical course, antioxidants.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является наиболее частым осложнением *цирроза печени (ЦП)*, встречается у 50-80% больных. Клинически ПЭ проявляется нарушениями внимания, расстройствами исполнительных функций и замедлением скорости психомоторных процессов [2,3,4]. Степень указанных нарушений может варьировать в широких пределах: от нарушения сна и легкой дезориентации до комы [2,3,4,5,6,7,10,11,14]. При сопоставимой тяжести печеночно-клеточной недостаточности нарушения высших нервных функций выражены в большей степени при *алкогольном генезе цирроза печени (АЦП)*, чем при других его причинах [3]. В основе расстройств на начальных стадиях ПЭ лежит легкая дисфункция лобных, теменных и височных отделов полушарий головного мозга [3]. Прогноз при субклинической ПЭ и ее легких формах в целом благоприятный – при адекватной и своевременной терапии можно добиться полного регресса клинических и параклинических признаков поражения головного мозга [1,2,3,4,9]. При полной абстиненции даже больные декомпенсированным АЦП возвращаются к нормальной жизни [9]. Наличие выраженной ПЭ существенно снижает качество жизни больных с ЦП и является прогностически неблагоприятным признаком в плане выживания пациента [2,3,4,6,9]. Если у больных ЦП без клинических проявлений ПЭ 5-летняя выживаемость составляет 55-70%, то у больных ЦП, осложненным ПЭ она снижается до 16-22%, летальность в течение 1 года после возникновения ПЭ достигает 50% [2,3,8,11]. Патогенез ПЭ окончательно не установлен. Существующие в настоящее время теории можно разделить на три группы: первая группа – токсические (токсическое воздействие на ЦНС аммиака, меркаптанов и других метаболитов, обезвреживание которых печенью нарушено вследствие печеночно-клеточной дисфункции), вторая группа – ложных нейротрансмиттеров и третья группа – повреждения астроглии [1,2,4,10,13]. Гипераммониемия развивается вследствие снижения способности печени обезвреживать аммиак в орнитиновом цикле и глутаминсинтетазной реакции и в результате портосистемного шунтирования крови [1,2,4,6,10,12,13]. Аммиак при повышении концентрации в крови проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает нейротоксический эффект прежде всего на астроциты, которые тесно связаны с функционированием нейронов. В астроцитах аммиак обезвреживается в глутаминсинтетазной реакции с образованием глутамина, накопление которого вызывает повышение осмолярности отек клеток. Образующийся дефицит глутамата приводит к снижению синтеза АТФ, которую астроцит использует не только для внутренних энергетических потребностей, но и снабжения нейронов. Гипераммониемия приводит к гипоэнергетическому состоянию центральной нервной системы [6,10,11,14]. Коррекция энергодифицита в ЦНС представляется перспективным методом терапии и профилактики ПЭ. Энергетическим субстратом могут служить отечественные антиоксиданты на основе янтарной кислоты. Превращение сукцината в организме связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. Сукцинат обладает антиоксидантным действием, дезактивируя пероксидазу в митохондриях, усиливает активность NAD-зависимых ферментов [7].

Цель исследования – изучить исходные клинико-биохимические показатели у больных декомпенсированным алкогольным циррозом печени, их соотношение со степенью печеночной энцефалопатии и изменения на фоне антиоксидантной терапии.

Материалы и методы исследования. Обследованы 60 больных декомпенсированным АЦП (класс В и С по Чайлду), осложненным ПЭ 1-3 степени. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту и степени ПЭ (табл. 1). В 1 группе было 10 мужчин и 5 женщин, во 2 группе – 11 мужчин и 4 женщины.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

	1 группа, n=30	2 группа, n=30
Возраст, годы, M±m	42,6±8,7	39,2±9,6
ПЭ 1 степени	3	4
ПЭ 2 степени	8	8
ПЭ 3 степени	4	3

Диагноз АЦП был верифицирован на основании анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных данных (УЗИ органов брюшной полости и портальных сосудов). У больных определяли содержание этанола в крови, все пациенты осматривались неврологом. Критериями исключения из исследования являлись острая алкогольная интоксикация, острый период и последствия черепно-мозговой травмы, нарушения мозгового кровообращения. Больные 1 группы получали традиционную базисную терапию, состоящую из растворов глюкозы, диуретиков, витаминного комплекса, β-блокатора, эссенциальных фосфолипидов. Пациентам 2 группы, наряду с традиционной терапией, дополнительно вводили внутривенно капельно 400 мл 1,5% раствора реамберина один раз в день в течение десяти дней. У всех больных исследовали лабораторные показатели (уровни общего и прямого билирубина, печеночных ферментов, общего белка плазмы, аммиака венозной крови, содержание тромбоцитов, протромбиновый индекс). Степень ПЭ оценивали клинически и методом психометрического тестирования (*тест связи чисел* (ТСЧ), *тест копирования линий* (ТКЛ) и *символьно-числовой тест* (СЧТ)). Уровень социальной адаптации больных измеряли по шкале Barthel [14]. Все показатели исследовали до начала лечения и на 11 сутки. Статистический анализ проводился с применением пакета анализа «Excel» 7.0 в среде Microsoft Office. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Достоверность различий между группами оценивалась по критерию Манна-Уитни. Для выявления связи между биохимическими показателями и степенью ПЭ использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для описания результатов применялись следующие символы: n – объем выборки, M-выборочное среднее, m – ошибка среднего, s – выборочное стандартное отклонение, p – достигнутый уровень значимости, r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. Анализ исходных биохимических показателей крови показал повышение активности ферментов синдрома цитолиза (АСТ, АЛТ), с преобладанием АСТ, и холестаза (общий билирубин, ЩФ и ГГТП) у всех больных. Показатель протромбинового времени был снижен за счет нарушения синтетической функции печени. Не отмечено связи между степенью ПЭ и биохимическими показателями (общий и прямой билирубин, общий белок и протромбиновый индекс). Уровень аммиака был повышен у всех пациентов, что свидетельствует о важной роли нейротоксической теории в генезе ПЭ при АЦП (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение биохимических показателей и степени энцефалопатии

M±s	ПЭ 1 степени, n=14	ПЭ 2 степени, n=32	ПЭ 3 степени, n=14
Общий билирубин, мкМоль/л	178,71±8,72*	259,27±5,34*	291,83±6,84*
Прямой билирубин, мкМоль/л	99,57±9,63*	129,77±11,35*	161,17±14,71*
АЛТ, ЕД/л	58,86±18,34*	37,92±13,57*	51,33±12,76*
АСТ, ЕД/л	208,14±14,87*	149,38±8,45*	151,83±5,89*
Общий белок, г/л	77,83±4,78*	71,54±3,87*	69,50±2,45*
Протромбиновый индекс, %	72±14,56*	68,78±23,08*	54,17±18,54*
Аммиак, мкМоль/л	50,75±8,91*	56,33±5,65*	62,50±8,11*

Примечание: * – r_s <1

На 11 день после проведенной терапии у пациентов обеих групп наступило клиническое улучшение в виде уменьшения проявлений астеновегетативного, диспепсического и абдоминально-болевого синдромов. Биохимические показатели к концу исследования не достигали нормальных величин, оставалась повышенной и концентрация аммиака в плазме крови (табл. 3).

Уровни аммониемии до и после лечения

Аммиак венозной крови, мкМ/л	1 группа, n=30		2 группа, n=30	
	До лечения, М±s	11-е сутки, М±s	До лечения, М±s	11-е сутки, М±s
	58,2±4,5	59,5±5,3**	57,4±7,6	35,2±2,1**

Примечание: ** – p<0,01

Тем не менее, по данным психометрического тестирования отмечалось уменьшение проявлений ПЭ: улучшение когнитивных функций, памяти, индекса социальной адаптации больных по шкале Barthel, более выраженные у больных 2 группы (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей психометрического тестирования и социальной адаптации

показатель	1 группа, n=30			2 группа, n=30		
	До лечения, М±s	6 сутки, М±s	11 сутки, М±s	До лечения, М±s	6 сутки, М±s	11 сутки, М±s
ТСЧ, сек.	128,9±65,4	117±76,2	93,6± 43,5*	125,1±65,4	120,6±76,4	76,6±37,6*
ТКЛ, сек.	146,8 ±36,5	123,8±45,6	90,8 ±32,8*	163,7 ±36,5	113,4±47,3	82,7±34,8*
СЧТ, сек.	465,8±32,8	543,2±56,3	313,8± 71,1*	564,8±32,8	482,6±27,4	215,3 ±118,3*
Индекс Бартела, баллы	80 ±35	85±25	95±15	80±25	85±35	90±25

Примечание: * – p<0,05

В 13,3% наблюдений к концу исследования концентрация аммиака в плазме крови нарастала, несмотря на клиническое улучшение, уменьшение степени ПЭ. Это можно объяснить зависимостью уровня аммониемии от различных факторов (запоры, кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта без клинической симптоматики) и участием в генезе ПЭ других механизмов, помимо нейротоксического, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения ПЭ при АЦП.

Применение антиоксидантов при декомпенсированном АЦП, являющимся по своей сути хронической мультиорганной патологией, обусловленной хронической алкогольной интоксикацией, оказывает благотворное воздействие на процессы тканевого метаболизма, клеточное дыхание, снижает энергетический дефицит астроглии и нейроцитов. Все это приводит к уменьшению тканевой гипоксии, повышает утилизацию кислорода клетками и в результате нормализует высшие корковые функции. Такой механизм коррекции ПЭ может объяснить улучшение психометрических показателей у больных на фоне сохраняющихся маркеров печеночно-клеточной недостаточности.

Литература

1. *Бабак, О.Я.* Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Т.Е. Козырева // Сучасна гастроентерологія.– 2010.– Т. 4.– № 54.– С.71–76.
2. *Дамулин, И.В.* Печеночная энцефалопатия: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // Consilium Medicum.– 2006.– № 2.– С.1–8.
3. *Дамулин, И.В.* Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение (обзор) / И.В.Дамулин // Атмосфера.– Нервные болезни.– 2008.– № 1.– С.8–14.
4. *Надинская, М.Ю.* Печеночная энцефалопатия (обзор литературы) / М.Ю.Надинская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол.–1998.– №2.– С.25–32.
5. *Полунина, Т.Е.* Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Рус.мед. журн.– 2010.– Т. 18.– №5.– С.291–296.
6. *Радченко, В.Г.* Печеночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции. Методические рекомендации / В.Г. Радченко.– С.-Пб., 2011.– 52 с.
7. *Романова, Н.В.* Клинико-лабораторные особенности, психологические аспекты личности и уровень качества жизни у пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне хронических заболеваний печени / Н.В. Романова // Дисс. канд. мед. наук.– СПб, 2007.– 193 с.
8. *Сергеев, О.В.* Применение «Реамберина» в интенсивной терапии тяжелых форм острых отравлений алкоголем. Пособие для врачей // О.В.Сергеев, Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов и др.– СПб., 2004.– 32 с.
9. *Различные формы большой печеночной недостаточности: клинические особенности и исходы / А.И. Хазанов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол, колопроктол.– 2008.– Т. 18.– №2.– С.18–27.*

10. Hepatic Encephalopathy-Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification /A. Lockwood [et al.] // *Hepatology*.– 2002.– Vol. 35.– № 3.– P. 716–721.

11. *Javier, L.-C.* Hepatic encephalopathy: A review / L.-C. Javier, P. Almeda, L. Guevara, M. Uribe. // *Annals of Hepatology*.– 2003.– Vol.2.– P.122–130.

12. *Mahoney, F.I.* Functional evaluation: the Barthel Index / F.I. Mahoney, D. Barthel // *Maryland State Medical Journal*.– 1965.– Vol. 14.– P. 56–61.

13. *Parrish, C.R.* Hepatic Encephalopathy: Are NH₄ Levels and Protein Restriction Obsolete? / C.R Parrish, P Caruana, N Shah. // *Practical Gastroenterology*.– 2011.– Vol.2.– P. 6–18.

14. *Prakash, R.* Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy/ R. Prakash, K.D. Mul-len. // *Gastroenterology & Hepatology*.– 2010.– Vol. 7.– P. 515–525.