

Печеночная энцефалопатия и синдром избыточного бактериального роста. Как предупредить развитие фатальных событий

По материалам VI научной сессии Института гастроэнтерологии НАМН Украины «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии», 14-15 июня, г. Днепр

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – одно из тяжелых осложнений цирроза печени, которое с трудом поддается медикаментозной коррекции. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играют большую роль в ведении этой патологии. Взаимосвязь между состоянием кишечной микрофлоры и заболеваниями печени сегодня достоверно определена и продолжает изучаться.



Вопросам коррекции состояния кишечного микробиома у пациентов с ПЭ посвятил свой доклад директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов.

ПЭ является одним из важнейших прогностических факторов заболеваний печени. В течении ПЭ принято выделять латентную (субклиническую) фазу развития и фазу клинических проявлений, которую подразделяют на 4 стадии. При хронической портосистемной ПЭ прогнозировать течение заболевания сложнее, чем при фульминантной печеночной недостаточности. Прогноз ПЭ зависит от этиологии поражения печени, выраженности коллатерального кровообращения, остаточного объема функционирующей паренхимы печени, возраста пациента и сопутствующих заболеваний, а также стадии ПЭ. Так, при ПЭ 0-I стадии выживаемость составляет практически 100%, при ПЭ II стадии – 60-70%, III-IV стадии – около 30%. Эти данные убедительно доказывают: чем раньше установлен диагноз и начата соответствующая терапия, тем выше шансы помочь пациенту.

В современной модели патогенеза ПЭ при хронических заболеваниях печени значительная роль отведена эндогенным нейротоксинам и аминокислотному дисбалансу, которые формируются параллельно с нарушением функционирования гематоэнцефалического барьера и нарушением баланса нейротрансмиттеров. Одним из ключевых нейротоксинов является аммиак. Механизмы его избыточного накопления при заболеваниях печени весьма разнообразны. Так, накопление аммиака в кишечнике происходит вследствие избыточного поглощения белков, желудочно-кишечных кровотечений, запоров. Кровоизлияния в ткани, инфекции различной локализации и сепсис, азотемия, катаболизм и атрофия мышц обуславливают накопление внекишечного аммиака. В результате портосистемного шунтирования и печеночно-клеточной недостаточности нарушаются процессы обезвреживания последнего в орнитиново-мочевном цикле и глутаминсинтетазной реакции. Вышеперечисленные метаболические нарушения приводят к стойкой гипераммониемии, которая, в свою очередь, является причиной нарушений функции органов и тканей. Аммиак образуется во многих тканях, но концентрация его в воротной вене – одна из самых высоких, что связано с активностью кишечной микрофлоры.

Кишечная микрофлора наряду с печенью осуществляет детоксикационную функцию и поддерживает баланс между образованием и обезвреживанием аммиака через гидролитические восстановительные процессы. Сегодня взаимосвязь между хроническими заболеваниями печени и нарушениями количественного и качественного состава микрофлоры не вызывает сомнений. У подавляющего большинства пациентов с циррозом печени отмечается синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Интенсивный рост протеолитической (гнилостной) флоры, которая образует большое количество газообразного аммиака и конечных продуктов метаболизма белка, потенцирует прогрессирование ПЭ. Отек слизистой кишечника, как проявление портальной энтеропатии, обуславливает гипоксию, воспаление и дезинтеграцию

слизистой оболочки кишечника. Эти факторы создают условия для транслокации бактерий и эндотоксинов, что при недостаточности местных факторов иммунной защиты может приводить к инфекционно-септическим осложнениям. В связи с этим антибиотики входят в схемы терапии ПЭ в качестве патогенетических средств, направленных на снижение гипераммониемии и бактериальной транслокации.

Диагностика ПЭ базируется на:

- выявлении клинических признаков (астериксис, спутанность сознания, другие неврологические симптомы);
- психометрическом тестировании (тест связи чисел, тест объединения пунктирных фигур, тест складывания простых фигур из кубиков или спичек);
- лабораторных данных (повышение уровней аммиака и ароматических аминокислот в сыворотке крови);
- электроэнцефалографии (уплощение кривой α -ритма, появление τ - и δ -активности).

Лечение ПЭ включает:

1. Базисные мероприятия:
 - элиминация этиологически значимых факторов (употребление алкоголя);
 - элиминация триггерных и отягощающих факторов.
2. Санацию кишечника:
 - высокие клизмы с лактулозой;
 - пероральные слабительные (сульфат магния, макроголь).
 - неабсорбируемые кишечные антибиотики (рифаксимин).
3. Соблюдение диеты с ограничением белка:
 - в фазу латентной ПЭ ограничение потребления белка до 40-60 г/сут;
 - при ПЭ I-II ст. – 30 г/сут;
 - при ПЭ III-IV ст. – 20 г/сут (предпочтительно зондовое и парентеральное питание).

Медикаментозная терапия ПЭ, направленная на снижение гипераммониемии, нацелена на уменьшение образования аммиака в кишечнике (лактоулоза, антибактериальные препараты), усиление обезвреживания аммиака в печени (метаболиты орнитинового цикла орнитин-аспартат), а также связывание аммиака в крови.

При этом антибиотики – традиционный компонент терапии ПЭ, направленный на подавление аммониегенной флоры. Применение системных антибактериальных препаратов ограничено побочными эффектами и невозможностью длительного приема. Поэтому у пациентов с ПЭ на фоне хронических заболеваний печени рационально использовать рифаксимин – невосстанавливающийся антибиотик, который характеризуется отсутствием системных побочных явлений и развития резистентности.

Гастроэнтерологам хорошо известен препарат рифаксимины Альфа Нормикс® – неабсорбируемый кишечный антибиотик с доказанным антимикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Данный препарат одобрен FDA для лечения ПЭ, синдрома раздраженного кишечника без запоров и диареи путешественников, а также эффективно используется для терапии воспалительных заболеваний кишечника и дивертикулеза.

Рифаксимин оказывает бактерицидное действие путем угнетения синтеза РНК бактерий через связывание β -единицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. При этом спектр активности рифаксимины достаточно широк. Помимо прямого бактерицидного действия, рифаксимин обладает противовоспалительной

активностью за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов – интерлейкинов-10, -1β , туморонекротического фактора- α . Немаловажной является способность молекулы рифаксимины модулировать функции кишечной микробиоты (адгезивные свойства, вирулентность) (Pimentel M., 2016). Таким образом, рифаксимин не только не имеет свойственных системным антибиотикам нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, но и оказывает подобный пре- и пробиотикам модулирующий эффект. Побочные действия рифаксимины достаточно редко проявляются, пациенты, как правило, хорошо переносят препарат.

Рифаксимин неоднократно подтвердил свою эффективность в лечении ПЭ в рандомизированных клинических исследованиях. Так, действенность рифаксимины в сравнении с препаратами лактулозы показана в работах L. Vucsi и соавт. (1993), Mas и соавт. (2003), Paik и соавт. (2005), а по сравнению с другими антибиотиками – в исследованиях Di Piazza и соавт. (1991), Festi и соавт. (1993), Miglio и соавт. (1997). Результаты этих и других клинических исследований были объединены в метаанализе, проведенном К.М. Eltawil и соавт. (2012). У пациентов, принимавших рифаксимин, уровень аммиака в сыворотке крови был достоверно ниже, чем у больных, использовавших неабсорбируемые дисахариды или другие антибиотики. Метаанализ показал достоверное улучшение показателей электроэнцефалографии и тестов при портосистемной энцефалопатии у пациентов, получавших рифаксимин.

Рекомендуемая доза Альфа Нормикса для лечения ПЭ составляет 1200 мг/сут в 3 приема.

В метаанализе, проведенный L. Gatta, C. Scarpignato в 2017 г., были включены результаты 32 исследований (суммарно 1331 пациент) по изучению эффективности рифаксимины при СИБР. В среднем частота эрадикации у пациентов с СИБР составила 70,8%. Подтвержден дозозависимый эффект рифаксимины для достижения эрадикации при СИБР: с увеличением дозы увеличивается частота эрадикации. Оптимальная доза для достижения эрадикации при СИБР составила 1200 мг/сут в течение 10-14 дней (Gatta L., Scarpignato C., 2017).

Таким образом, ранняя диагностика и своевременно начатое лечение играют большую роль в коррекции ПЭ. Гипераммониемия при ПЭ имеет многофакторный генез и является одним из ключевых патогенетических звеньев. Для коррекции гипераммониемии используют средства, направленные на санацию кишечника, связывание аммиака в крови и его обезвреживание в печени. Антибиотики являются средствами патогенетической терапии, направленной на подавление аммониегенной флоры и снижение транслокации бактерий. Препарат рифаксимины Альфа Нормикс® – невосстанавливающийся кишечный антибиотик, обладающий бактерицидным действием, самостоятельной противовоспалительной активностью и модулирующим влиянием на кишечную микрофлору.

Подготовила Мария Марчук

Альфа Нормикс
Рифаксимин- α

Единственный препарат, который МОДУЛИРУЕТ КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ и УСТРАНЯЕТ ДИСБИОЗ при СРК, дивертикулярной болезни, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекциях.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

ул. Н. Гринченко, 4-Б, г. Киев, 03680
Тел./факс: +38 (044) 359-01-09

Состав: 1 таблетка содержит рифаксимины 200 мг.
Показания: Острые желудочно-кишечные инфекции (в том числе дисперс путешественников); синдром избыточного роста микроорганизмов в тонкой кишке; печеночная энцефалопатия; дивертикулярная болезнь кишечника в стадии обострения; функциональное состояние кишечника; профилактика инфекционных осложнений при обширных хирургических вмешательствах.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к рифаксимины, или к другим рифаксимины, или к любому из вспомогательных компонентов препарата. Рецидив гиперчувствительности (дискариотический дерматит, ангионевротический отек и анафилактика).
Способ применения и дозировка:
Взрослым и детям старше 12 лет от 1 таблетки 3 раза в сутки до 2 таблеток 2-3 раза в сутки (600-1200 мг).
В отдельных случаях исследования у детей в возрасте от 6 до 12 лет применяли дозу 20-30 мг/сутки, которую разделяли на 2-4 приема.
Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней и зависит от клинического эффекта у пациента. При необходимости повторные курсы лечения можно проводить с перерывами в 20-40 дней. Дозы и частота приема могут быть изменены по рекомендации врача.
Побочные реакции:
Наиболее распространенные побочные эффекты (в 1/100 до 1/10):
- со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, увеличение объема и дефекации, диарея, метеоризм, частый вздутие, тошнота, рвота, редельные тенезмы;
- со стороны нервной системы: головноемление, спазмы в конечностях;
- общие расстройства: повышение температуры.
Регистрационное свидетельство: № UA/9360/01/01 от 18.03.2014.