

Терапевтические стратегии ведения печеночной энцефалопатии

В настоящем обзоре рассмотрены терапевтические подходы, нацеленные на коррекцию печеночной энцефалопатии (ПЭ) – нейропсихиатрического проявления заболеваний печени.

Стратегии, направленные на снижение аммониемии

Содержание белка в рационе

Практически у всех пациентов с циррозом печени (ЦП) имеет место нутритивный дефицит вследствие анорексии, плохого питания, мальабсорбции и нарушенного метаболического статуса. Такие больные при госпитализации часто находятся в гиперметаболическом и гиперкатаболическом состоянии, которое усугубляет осложнения (в частности, гастроинтестинальное кровотечение), продолжающаяся анорексия и проведение анализов натощак. На основании того, что белок, поступающий с пищей, может повышать продукцию аммиака, на протяжении многих лет обычной практикой было ограничение белка в рационе. В настоящее время такой подход считается неприемлемым, так как он не только не уменьшает ПЭ, но и приводит к негативным последствиям. На сегодня существует консенсус, что содержание белка в рационе пациента с ЦП должно быть нормальным или высоким (1-1,5 г/кг/сут). Редким исключением являются пациенты с врожденными нарушениями метаболизма и больные с острой печеночной недостаточностью (ОПН), интубированные по поводу ПЭ 3-4 ст., ассоциированной с высокими циркулирующими уровнями аммиака; при ограничении белка пациент должен получать достаточное количество калорий (например, с помощью инфузий декстрозы).

Аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ)

Основным источником АКРЦ, составляющих около 25% всего белка в рационе, являются молочные продукты и овощи. АКРЦ служат ценным субстратом для синтеза белка, сохраняя и восстанавливая мышечную массу на поздних стадиях заболеваний печени. При ЦП недостаточность питания приводит к дефициту АКРЦ и, как следствие, накоплению ароматических аминокислот, что в совокупности усугубляет белково-энергетическую недостаточность и ухудшает глутаматергическую нейротрансмиссию (ароматические аминокислоты являются предшественниками ложных нейротрансмиттеров). У пациентов, плохо переносящих высокобелковую диету, назначение АКРЦ позволяет обеспечить достаточное поступление азота без нарушения психического статуса, при этом белки растительного происхождения лучше переносятся благодаря более высокому содержанию АКРЦ. Так как АКРЦ находятся в зависимости от циркулирующего инсулина, инсулинорезистентность, в частности при ЦП, может ограничивать их питательную ценность, если пациент не получает системной инсулинотерапии. Учитывая противоречивые результаты ряда мета-анализов, единого мнения относительно целесообразности применения АКРЦ при ЦП на сегодня нет. Большинство пациентов с ЦП достаточно модифицированного диетического режима, включающего

частые приемы пищи с обязательным поздним ужином.

Гликемический контроль

Прогрессирующие заболевания печени, как правило, сопровождаются нарушениями метаболизма жиров и углеводов, достигающими крайней степени выраженности у пациентов, находящихся в критическом состоянии. После возобновления энтерального питания таким больным может потребоваться строгий гликемический контроль с помощью инсулина с целью уменьшения окислительного стресса (который является триггером инсулинорезистентности) и митохондриального повреждения печени, а также для улучшения активации эндотелия (т. е. продукции NO), что в комплексе улучшает кровоток, защищает ткани от повреждения и положительно влияет на клинический исход.

Пробиотики

Основная часть аммиака, продуцируемого в кишечнике, образуется путем дезаминирования бактериями поступающих с пищей аминокислот; определенный вклад также вносят уреазоположительные бактерии, разлагающие мочевины. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, с выраженным нарушением питания, уровни доминантных протекторных штаммов бактерий (*Bifidobacterium* и *Lactobacillus*) снижаются. Пробиотики – живые непатогенные микроорганизмы, утилизирующие компоненты пищи, которые могут играть роль в развитии ПЭ. Пробиотики уменьшают продукцию аммиака в кишечнике под действием глутаминазы энтероцитов, ограничивают бактериальную транслокацию, модулируют провоспалительный ответ и проницаемость кишечника, что в целом обеспечивает положительный эффект при ПЭ. Кроме того, пробиотики, достигая толстого кишечника, начинают продуцировать молочную, уксусную и масляную кислоты, а также газ (в основном водород), которые ускоряют эвакуацию бактерий, генерирующих аммиак. В рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях пробиотики уменьшали образование аммиака и воспаление в кишечнике. Положительным действием также обладают ферментируемые пищевые волокна (пребиотики). Общим эффектом для пробиотиков, помимо уменьшения субстрата для других бактерий и ограничения бактериальной транслокации, является ферментация неабсорбируемых сахаров (моно-, ди- и олигосахаридов), в результате которой продуцируются молочная кислота, этанол и CO₂, модулирующие кислотность кишечного содержимого и газообразование.

Слабительные

Слабительными называют средства, очищающие кишечник путем увеличения эвакуации его содержимого. При ПЭ это полезный эффект, так как он позволяет уменьшить продукцию аммиака в кишечнике. Несмотря на ограниченные данные рандомизированных контролируемых исследований, в настоящее время слабительные являются наиболее широко используемой терапией ПЭ.

Неабсорбируемые дисахариды способствуют росту протекторных бактерий и снижают pH кишечного содержимого, вследствие чего уменьшается как продукция, так и всасывание аммиака. В отличие от глюкозы,

сахарозы и лактозы, которые легко ферментируются в тонкой кишке, лактулоза в неизменном виде поступает в толстую кишку, где ферментируется анаэробными бактериями, в основном *Bacteroides* spp. Продуктами бактериальной ферментации лактулозы являются водород и слабые кислоты (молочная, уксусная и масляная), которые окисляют аммиак в плохо всасывающийся аммоний. Однако закисление кишечного содержимого – не основной механизм действия лактулозы, так как суточная доза 10-20 г является низкой по сравнению с объемом стула 500-1000 г/сут. На это также указывает тот факт, что маннитол и сорбитол, снижающие pH, не уменьшают симптомы ПЭ. Важным механизмом действия может быть увеличение продукции водорода: из 7 г лактулозы образуется 1 л водорода, который ускоряет эвакуацию кишечного содержимого, а вместе с ним и бактерий – продуцентов аммиака.

Использование высоких доз лактулозы может сопровождаться значительным газообразованием, вздутием живота, дискомфортом и диареей, что отрицательно сказывается на приверженности пациентов к лечению. Кроме того, могут возникнуть тяжелая дегидратация, преренальная уремия, гипонатриемия и аспирация лактулозы.

Сопоставимым с пероральными слабительными эффектом обладают **клизмы**. При частоте стула ≥ 2 р/сут, достигнутой с помощью слабительных, клизмы не рекомендуются, так как не предоставляют дополнительной пользы.

Неабсорбируемые антибиотики

Значимую роль в образовании аммиака вносят уреазоположительные бактерии толстой кишки вследствие их огромного количества и более щелочного показателя pH в этом отделе кишечника, способствующего диффузии аммиака. В то же время колонизирующие желудок *Helicobacter pylori*, которые также расщепляют мочевины до аммиака, практически не вносят вклад в гипераммониемию, и эрадикация этого микроорганизма не имеет терапевтической пользы при ПЭ. Для подавления роста и элиминации чувствительных аммониегенных штаммов бактерий используют пероральные неабсорбируемые синтетические антибактериальные препараты, такие как неомицин и рифаксимин, по эффективности сопоставимые с лактулозой. Рифаксимин – синтетический антибиотик, по структуре схожий с рифамицином, обладающий широким спектром антибактериальной активности против аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. В рандомизированных контролируемых исследованиях рифаксимин продлевал ремиссию и уменьшал частоту госпитализаций по поводу ПЭ даже у пациентов, получавших лактулозу, и характеризовался более благоприятным профилем безопасности по сравнению с таковым неомицина.

Модуляторы внутриорганного метаболизма аммиака

L-Аргинин, поступающий с пищей, является важным субстратом в цикле мочевины, обеспечивающим детоксикацию аммиака в мочевины (посредством аргиназы). L-Аргинин считается частично незаменимой аминокислотой: он может продуцироваться в организме, однако при некоторых патологических состояниях требуется дополнительный прием L-аргинина.

При нарушениях цикла мочевины у детей (например, при дефиците аргининсукцината синтетазы и аргининсукциназы – AS и AL) ограничение L-аргинина в рационе вызывает быстрое (в пределах 15-68 ч) развитие симптомной гипераммониемии с рвотой, выраженной сонливостью или возбуждением. При данных расстройствах имеет место значительное снижение продукции мочевины, при этом азот накапливается преимущественно в виде глутамина, аммиака и, в некоторой степени, аланина и глутамата. В случае дефицита AS и AL обогащение рациона L-аргинином активизирует синтез цитрулина и аргининсукцината, что способствует почечной экскреции азота.

Клинических испытаний по оценке эффективности L-аргинина при ПЭ не проводилось. В экспериментальных исследованиях на животных коррекция дефицита L-аргинина сопровождалась уменьшением портальной гипертензии и отека мозга предположительно благодаря снижению гипераммониемии.

Фенилбутират, конвертируемый *in vivo* в фенилацетат, является доказанно эффективной терапией гипераммониемии, ассоциированной с нарушениями цикла мочевины, которые характеризуются повышенными уровнями глутамина. Фенилацетат ковалентно связывается с циркулирующим глутамином с образованием фенилацетил-глутамина, выводимого с мочой; так как глутамин является субстратом для продукции аммиака, аммониегенез в результате уменьшается. В то же время при ПЭ фенилбутират не оказывает должного эффекта, вероятно, из-за того, что при печеночной недостаточности отсутствует гиперглутаматное состояние – необходимое условие для терапевтического действия фенилацетата.

Бензоат натрия также повышает экскрецию аммиака с мочой, но в виде гиппуровой кислоты (гиппурата) – глицинового конъюгата бензойной кислоты. Кроме того, бензоат натрия уменьшает энцефалопатию при врожденных нарушениях метаболизма, а в лечении острой портосистемной ПЭ по эффективности не уступает лактулозе.

L-Орнитин L-аспартат (ЛОЛА) является источником L-орнитина и L-аспартата как субстратов для продукции глутамата в мышцах, что приводит к снижению циркулирующих уровней аммиака. В эксперименте на животных с моделированием поздних стадий ПЭ назначение ЛОЛА уменьшало отек мозга. В рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с ЦП и легкой ПЭ 7-дневная терапия ЛОЛА уменьшала постпрандиальные пики аммиака после пероральной белковой нагрузки. При назначении ЛОЛА в высоких дозах в данном исследовании наблюдалось повышение плазменных уровней глутамата при неизменном уровне глутамина и увеличении продукции мочевины, что противоречит гипотезе детоксификации аммиака в мышцах. Кроме того, доза 40 г вызывала гипергликемию и гиперинсулинемию. При ОПН терапия ЛОЛА не исследовалась и в настоящее время не рекомендуется. По некоторым данным, аммониеснижающий эффект ЛОЛА является быстропроходящим, и после отмены терапии возникает «рикошетная» гипераммониемия, так как значительные повышенные уровни глутамина рано или поздно становятся источником

аммониегенеза в почках и кишечнике (под влиянием глутаминазы). Дополнительный эффект от аспартата представляется маловероятным – в экспериментальных исследованиях на животных последний не оказывал сколько-нибудь значимого влияния на гипераммониемию.

L-Орнитин фенилацетат (ОФ) – новый препарат, действие которого направлено на внутриорганный метаболизм аммиака и аминокислот. Как и при назначении ЛОЛА, L-орнитин в составе ОФ выступает субстратом для синтеза глутамина из аммиака в мышцах, однако в последующем аммиак выключается из метаболизма, попадая в «ловушку» фенилацетилглутамина, который экскретируется с мочой. В экспериментах на животных с моделированием гипераммониемических состояний (ЦП, ОПН) лечение ОФ уменьшало отек мозга и внутричерепное давление. В настоящее время осуществляются клинические исследования препарата.

Другие методы, направленные на снижение гипераммониемии

Гипогликемический препарат **акарбоза** подавляет всасывание глюкозы в кишечнике, что способствует преобладанию сахаролитической бактериальной флоры над протеолитической. В результате уменьшается продукция аммиака и стимулируется моторика кишечника. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием пациентов с ЦП, начальными стадиями ПЭ и сахарным диабетом 2 типа 8-недельная терапия акарбозой (100 мг 3 р/сут), помимо снижения гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликолизированного гемоглобина, привела к значительному снижению уровня аммиака в крови и улучшению когнитивных функций.

Агонист дофамина **бромкриптин** использовался с переменным успехом в лечении нарушений дофаминергической нейротрансмиссии, ассоциированных с хронической стойкой ПЭ, однако ни в одном исследовании не удалось показать статистически значимого преимущества препарата перед стандартной терапией. Кроме того, у пациентов с ЦП и асцитом бромкриптин может индуцировать гипонатриемию. Тем не менее в литературе описаны единичные случаи улучшения состояния при лечении бромкриптином пациентов с ЦП, начальными стадиями ПЭ и поражением базальных ганглиев, ассоциированным с дефицитом дофамина.

Коррекция провоцирующих факторов

Усугублению энцефалопатии часто предшествует воздействие различных факторов, многие из которых являются прогнозируемыми и модифицируемыми. Наиболее часто такими факторами выступают запор, инфекции, гастроинтестинальное кровотечение и установка портосистемного шунта (ПСШ).

У пациентов с ЦП бактериальные инфекции predisполагают к развитию кровотечений из варикозно расширенных вен (КВРВ). Метаанализ использования антибиотиков при КВРВ показал улучшение краткосрочной выживаемости на 9%. Необходимо помнить о возможности развития септической энцефалопатии, которая может накладываться на клинику ПЭ или имитировать ее.

Вследствие высокого содержания белка и, следовательно, азотистой нагрузки кровь, попадая в кишечник при гастроинтестинальном кровотечении, вызывает резкое увеличение продукции аммиака. Аммониегенный эффект крови и усугубление ПЭ предположительно связаны с дефицитом АКРЦ изолейцина, который устраняет ингибиторный эффект аммиака на цикл трикарбонных кислот в нейронах.

Установленный ПСШ может быть причиной ухудшения ПЭ и ее рефрактерности к стандартной терапии; наилучшей тактикой в таком случае может быть закрытие шунта.

Следует отметить, что создание ПСШ (с целью стабилизации состояния пациентов с неконтролируемым КВРВ и рефрактерным асцитом) может вызывать манифестацию ПЭ, особенно в раннем постинтервенционном периоде. Профилактика ПЭ лактулозой (60 г/сут) или рифаксимин (1200 мг/сут) в первые месяцы после установки ПСШ является неэффективной.

Ведение острой тяжелой ПЭ

ОПН сопровождается быстрым развитием ПЭ с отеком мозга, внутричерепной гипертензией и прогрессированием стадий комы. Основу ведения таких больных составляет специфическая терапия причины ОПН, устранение провоцирующих факторов (дегидратации, электролитного и кислотно-щелочного дисбаланса, инфекций) и уменьшение гипераммониемии.

Нормализация кровообращения. ОПН является гипердинамическим состоянием с высоким сердечным выбросом, низким средним артериальным давлением и низкой системной сосудистой резистентностью; генерализованная вазодилатация, вызывающая глубокую активацию нейрогуморальной системы, сменяется вазоконстрикцией регионарных сосудистых бассейнов. Среднее артериальное давление при ОПН следует поддерживать на уровне церебрального перфузионного давления (50-65 мм рт. ст.). При развитии полиорганной недостаточности может потребоваться назначение инотропов. Всем пациентам с ОПН при поступлении рекомендуется провести короткий синактоновый тест, так как ОПН часто осложняется надпочечниковой недостаточностью.

Поддержание почечной функции. Нарушение функции почек может развиваться вследствие преренального, гепаторенального или нефротоксического повреждения и часто требует проведения почечнозаместительной терапии. Непрерывная гемодиализация имеет преимущества перед интермиттирующей, так как позволяет избежать резких сдвигов жидкостей, обеспечивает более высокую гемодинамическую стабильность и улучшает церебральное перфузионное давление. Учитывая нарушенный метаболизм лактата в печени при ОПН, рекомендуется использовать безлактатные диализаты.

Коррекция электролитного дисбаланса. Гипонатриемия ≤ 125 ммоль/л может усугублять отек головного мозга и является противопоказанием к ортотопической трансплантации печени. В то же время индуцированная гипонатриемия при травматическом повреждении головного мозга и ОПН улучшает внутричерепное давление и снижает необходимость в инотропах.

Антибактериальные препараты. Сепсис при ОПН является значимым фактором смертности и противопоказанием к трансплантации. Примерно у 75% пациентов с ОПН развиваются бактериальные и у 30% – грибковые инфекции. При первых признаках инфекции должны быть немедленно назначены антибиотики широкого спектра действия и/или противогрибковые препараты; после идентификации микроорганизма при необходимости лечение модифицируют. При ОПН широко практикуется профилактическое назначение соответствующих рандомизированных контролируемых исследований.

Гликемический контроль. Как гипер-, так и гипогликемия требуют немедленной коррекции, поскольку могут усугублять отек головного мозга.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

International Journal of Hepatology, 2011

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**



КАРСИЛ® – надасть печінці нових сил!

Показання до застосування*:
 **Токсичні ураження печінки:**
 для підтримуючого лікування
 у пацієнтів із хронічними
 запальними захворюваннями
 печінки або цирозом печінки

**Дія – гепатопротекторна
та антитоксична**

**Карсил® Форте –
гепатопротектор із зручною
кратністю прийому!**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**

80 таблеток, вагетні оболонки
КАРСИЛ® 22,5 мг
 Таблетки, вагетні оболонки
 Силімарин

80 таблеток, вагетні оболонки
КАРСИЛ® ФОРТЕ 30 мг
 Таблетки, вагетні оболонки
 Силімарин

Для лікування та профілактики захворювань печінки

Представництво АД «Сопарма» в Україні
 пр. Московський, д. 9, 4 корпус,
 2 этаж, офіс 4-203
 Київ, 04073,
 тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71

sopharma
 ПРАКТИКА ВІСНУК

*Вказано для інформаційних цілей. Не є рекомендацією лікаря. © Сопарма, 2011. Фото: А. Терещенко