

Автономная дисфункция при хронической болезни печени

Сростом численности населения, улучшением качества медицинской помощи и, как следствие, увеличением продолжительности жизни в популяции повышается распространенность хронической болезни печени (ХБП). Отдаленный прогноз этого заболевания относительно выживаемости в целом благоприятный, однако большая продолжительность жизни не всегда означает ее высокое качество. Значительный вклад в ухудшение качества жизни пациентов с ХБП вносит автономная дисфункция (АвД) – нарушение нормального функционирования автономной нервной системы (АНС), негативно влияющее на здоровье. АвД может быть первичной и вторичной, острой и хронической, прогрессирующей. Настоящий обзор посвящен хронической вторичной АвД, развивающейся вследствие ХБП. По данным различных исследований, распространенность АвД у больных вирусным гепатитом В составляет 85%, алкогольной болезнью печени – 72%, первичным билиарным циррозом – 71%, вирусным гепатитом С – 58%, первичным склерозирующим холангитом – 46%.

Автономная нервная система

АНС состоит из симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС), которые отвечают за произвольный контроль работы внутренних органов, гладких мышц и экзо- и эндокринных желез.

Симпатические преганглионарные нейроны высвобождают ацетилхолин, постганглионарные нейроны – норадреналин (за исключением потовых желез, являющихся холинергическими, и мозгового слоя надпочечников, непосредственно связанного с преганглионарными нейронами). Физиологические ответы на симпатическую нервную стимуляцию проявляются повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), дилатацией бронхиол, вазодилатацией в скелетных мышцах, вазоконстрикцией в пищеварительном тракте, снижением гастроинтестинальной моторики, повышением работы потовых желез, констрикцией гладкомышечных сфинктеров и мидриазом.

Нейротрансмиттером ПНС является ацетилхолин, посредством которого парасимпатическая стимуляция вызывает снижение ЧСС, вазодилатацию, бронхоконстрикцию, повышение гастроинтестинальной моторики, расслабление гладкомышечных сфинктеров и миоз.

Патогенез

При ХБП развиваются комплексные изменения электролитного гомеостаза, нарушаются регуляция и ответ на вазоконстрикторы и вазодилататоры, происходят изменения артериовенозной циркуляции и другие иммунологические и физиологические нарушения, выступающие дополнительным стрессовым фактором по отношению к аутоиммунной функции.

Сниженный ответ на вазоконстрикторы предположительно связан с повышением концентрации вазодилататоров, в частности оксида азота, продукция которого увеличивается в ответ на даже небольшое повышение

портального давления. Причинами системной вазодилатации являются повышенные уровни циркулирующих вазодилаторов, печеночная дисфункция и активизация портокапталного шунтирования. Циркулирующие вазодилататоры активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и повышают плазменные уровни ангиотензина II – мощного вазоконстриктора. Последний активно вмешивается в работу ПНС, в частности уменьшает регулирующие действие блуждающего нерва на вариабельность сердечного ритма. Определенную роль в развитии АвД также может играть окислительный стресс.

АвД часто встречается у больных сахарным диабетом. У пациентов с ятрогенной гипогликемией может развиваться автономная недостаточность, возникающая вследствие сниженного ответа адреналина и СНС в целом на гипогликемию. Последняя может индуцировать тяжелую печеночную дисфункцию, что приводит к нарушению работы АНС. Развивающаяся в итоге АвД нарушает способность пациента ощущать гипогликемию, что замыкает порочный круг.

АвД при ХБП поздних стадий ассоциируется со сниженной чувствительностью барорецепторов к гипотензии, вследствие чего возникают патологические ответы АД и ЧСС.

Клиническая картина

Клинические проявления АвД при ХБП не отличаются от таковых АвД другой этиологии и включают снижение когнитивной функции, постуральное головокружение, частые падения, общую слабость, недержание мочи, тошноту, раннее насыщение и сексуальную дисфункцию. В то же время при ХБП эти симптомы могут иметь невыраженный характер, часто не выявляются, а при сочетании с вышеописанными кардиоваскулярными нарушениями трудно дифференцируются с другими осложнениями ХБП, такими как гиповолемия.

Специфические симптомы дисфункции АНС

Ортостатическая гипотензия (ОГ). Одним из наиболее частых проявлений АвД при ХБП является ОГ. Пациент обычно жалуется на головокружение при вставании из положения сидя или лежа. Также могут наблюдаться нечеткость зрения, дискомфорт

в голове, шее или плечах (так называемая головная боль в виде вешалки-плечиков), общая слабость, в тяжелых случаях – потеря сознания.

Пациенты с ОГ должны поддерживать внутрисосудистый объем путем потребления не менее 2-2,5 л жидкости в сутки. Тем не менее это может усугублять симптомы ХБП, особенно у больных с гиперволемией/гипоальбуминемией. Компрессионные чулки помогают распределять внесосудистую жидкость, а также предотвращают периферический венозный застой при нахождении в вертикальном положении. Для минимизации постпрандиальной гипотензии следует избегать переизбытка. Пациенты должны научиться вставать путем совершения медленных, постепенных движений. При неэффективности вышеуказанных мероприятий возможно назначение медикаментозной терапии. Флудрокортизон может уменьшать проявления ОГ путем увеличения задержки натрия и воды, однако при ХБП препарат следует применять с осторожностью вследствие высокой вероятности наличия вторичного гиперальдостеронизма. Аналогичный эффект мидодрина достигается путем агонистического действия на α_1 -адренорецепторы; тем не менее у пациентов с ХБП этот препарат может ухудшать функцию печени. Для коррекции ОГ также описано использование β -блокаторов, клонидина, пиридистигмина, эритропоэтина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. В целом лечение ОГ при наличии портальной гипертензии является трудной клинической задачей.

Общая слабость (ОС) у пациентов с ХБП может варьировать от незначительного нарушения повседневной активности до резкого истощения. Пациентам, предъявляющим жалобы на постоянную слабость, часто назначают исследования печеночной функции, и у многих из них обнаруживается ХБП. ОС может развиваться на любых стадиях ХБП, однако выраженность этих двух нарушений между собой не коррелирует. В то же время выраженность ОС увеличивается с утяжелением АвД, на основании чего последняя считается ведущим этиологическим фактором данного синдрома. Другими факторами, вносящими вклад в развитие ОС, являются метаболические нарушения, анемия, измененная структура сна и прием некоторых лекарственных препаратов (бензодиазепинов, антидепрессантов, β -блокаторов).

Помимо ОС, АвД снижает толерантность к физическим нагрузкам. У больных сахарным диабетом, осложненным дисфункцией АНС, наблюдаются притупленные ответы ЧСС, АД, адреналина и норадреналина, что также может быть свойственно пациентам с ХБП.

ОС часто имеет полиэтиологический характер и трудно поддается лечению. При ХБП-ассоциированной ОС пациентам рекомендуется ежедневно поддерживать одинаковый уровень физической активности и избегать чрезмерных нагрузок. В резистентных случаях первичного билиарного цирроза, при которых ОС сопровождается избыточной сонливостью в дневное время, успешно применяется аналептик модафинил. В относительных противопоказаниях к назначению данного препарата указана артериальная гипертензия; на протяжении лечения необходим постоянный контроль АД. Стартовая доза модафинила составляет 50-100 мг. Побочные эффекты включают головную боль, нарушения сна и артериальную гипертензию. У пациентов, страдающих бессонницей, седативные препараты могут улучшать сон и таким образом уменьшать сонливость в дневное время. У больных, получающих β -блокаторы, следует проанализировать целесообразность их приема с учетом соотношения пользы и риска, так как эти препараты могут вызывать выраженную ОС.

Мочевые симптомы. Дисфункция мочевого пузыря – характерный признак АвД. Это расстройство может проявляться недержанием мочи (до 14% пациентов), частыми позывами и произвольной задержкой мочи, что, в свою очередь, может приводить к инфекциям мочевых путей, почечной недостаточности и снижению качества жизни. Недержание мочи усугубляется на фоне приема диуретиков.

Методы коррекции мочевых симптомов, вызванных АвД, довольно ограничены. Выбрать наиболее адекватное лечение помогает исследование уродинамики. Первой линией терапии частых позывов к мочеиспусканию является «переобучение» мочевого пузыря (увеличение временного интервала между опорожнением) либо регулярный туалет (мочеиспускание каждые 2-4 ч). Фармакотерапия включает назначение антимикукардиальных препаратов (могут усугублять АвД) и β -блокаторов (могут вызывать глубокую ОГ). При тяжелой гипотонии мочевого пузыря

Таблица. Пробы, позволяющие оценить функцию АНС

Проба, исследуемый тип АНС и интерпретация	Методика проведения
Активное стояние (ПНС) ≥1,04 – норма 1,01-1,03 – пограничное значение <1,0 – патология	ЭКГ-монитор закрепляют на пациенте, находящемся в положении лежа на спине, и достигают стабильных исходных уровней ЧСС, после чего пациент встает. Рассчитывается отношение самого длинного интервала RR (примерно 30-й удар сердца) к самому короткому интервалу RR (примерно 15-й удар сердца)
Глубокое дыхание (ПНС) >9 уд/мин – норма (возраст >60 лет) ≥15 уд/мин – норма (возраст <60 лет) 11-14 уд/мин – пограничное значение ≤10 уд/мин – патология	Пациент с закрепленным ЭКГ-монитором находится в положении сидя и дышит глубоко и равномерно с частотой 6 дыхательных движений в минуту. Регистрируют максимальную и минимальную ЧСС каждого цикла для трех последовательных циклов. Вычисляют среднюю разницу между максимальной и минимальной ЧСС
Проба Вальсальвы (ПНС) ≥1,1 – норма (возраст >60 лет) 1,1-1,2 – пограничное значение ≥1,21 – норма (возраст <60 лет)	После отдыха пациент на протяжении 15 с выдыхает в мундштук, создающий сопротивление 40 мм рт. ст. Вычисляется отношение самого длинного интервала RR непосредственно после устранения препятствия выдыхаемому воздуху к самому короткому интервалу RR во время проведения пробы
Проба Вальсальвы (СНС) В норме вскоре после устранения препятствия выдыхаемому воздуху происходит скачок АД	Та же, что и пробы Вальсальвы (ПНС), но оценивается АД
Изометрическая физическая нагрузка (СНС) ≥16 мм рт. ст. – норма 11-15 мм рт. ст. – пограничное значение ≤10 мм рт. ст. – патология	Пациент сжимает динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной, и удерживает его в этом положении 5 мин. Измеряется АД перед проведением пробы и непосредственно перед отпуском динамометра; вычисляется разница полученных значений
Вазопрессорный эффект холода (СНС) ≥15 мм рт. ст. – норма 11-14 мм рт. ст. – пограничное значение ≤10 мм рт. ст. – патология	Одна рука погружается в холодную воду на 1 мин. Измеряется диастолическое АД до и после; вычисляется разница полученных значений
Дисфункцию АНС можно классифицировать следующим образом:	
• дисфункция отсутствует: все пробы в норме или с пограничным значением; • начальная: 1 патологическая проба с ЧСС или 2 таких пробы с пограничным значением; • определенная: ≥2 патологические пробы с ЧСС; • тяжелая: ≥2 патологические пробы с ЧСС плюс 1 патологическая или с пограничным значением проба с АД; • атипичная: любая другая комбинация патологических проб.	

периодическая катетеризация уменьшает недержание, снижает риск инфекций и почечной недостаточности.

Гастроинтестинальные расстройства. У пациентов с ХБП имеют место замедленная эвакуация жидкой и твердой пищи из желудка и пролонгированный транзит от ротовой полости до слепой кишки, что проявляется ранним насыщением, тошнотой, рвотой, снижением веса и болью в эпигастрии. Снижение моторики тонкой кишки, возникающее вследствие ХБП, повышает риск развития энцефалопатии и перитонита. Замедленное опорожнение желудка ассоциируется с постпрандиальной гипогликемией, что может усугублять АвД. Изменения моторики пищеварительного тракта в сочетании со сниженным контролем сфинктеров могут вызывать диарею, запор и недержание. Последний симптом усугубляется при назначении слабительных.

Доступные сегодня методы лечения замедленного опорожнения желудка в целом малоэффективны. К медикаментозным средствам относятся эритромицин, улучшающий моторику, но не уменьшающий симптомы, и домперидон, который является более эффективным в контроле симптомов (по данным исследования у пациентов с диабетическим гастропарезом). Перспективными методами являются гастростомия, инъекции ботулотоксина и имплантация электродов.

Нарушения моторики кишечника вначале можно корректировать с помощью диеты; при ее неэффективности назначают лекарственные препараты — слабительные, закрепляющие средства с плановыми клизмами. В тяжелых случаях, когда имеет место резкое снижение качества жизни, может применяться хирургическое лечение. Недержание можно корригировать путем реконструктивных и пластических операций на анальном сфинктере, однако отдаленная эффективность этих вмешательств низкая. При недержании и запоре симптомы может уменьшать колэктомия ± формирование стомы.

Сексуальная дисфункция. У пациентов с жалобами на сексуальную дисфункцию исследование печеночной функции часто выявляет ХБП. Причинами сексуальных расстройств в таких случаях могут быть общая слабость, изменение образа тела, собственно АвД и изменения циркулирующих уровней половых гормонов. На поздних стадиях ХБП сексуальная дисфункция более выражена у женщин. Усугублять данное расстройство могут диуретики, β-блокаторы и антидепрессанты.

Дифференцировать причину сексуальной дисфункции между АвД, побочными эффектами препаратов и психологическими проблемами часто затруднительно. Несмотря на низкие уровни тестостерона и высокие уровни эстрогенов, заместительная терапия тестостероном не улучшает эректильную функцию. У больных алкоголизмом сексуальную функцию улучшает воздержание от употребления алкоголя. Распространенность эректильной дисфункции почти в 2 раза выше у мужчин, перенесших внутрипеченочное портосистемное шунтирование.

Диагностика

Самым простым клиническим тестом на АвД является оценка ОГ путем измерения АД в положении лежа и стоя. ОГ диагностируется в случае, если в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение систолическое или диастолическое АД снизится на ≥ 20 и ≥ 10 мм рт. ст. соответственно. Критерием синдрома позиционной ортостатической тахикардии является симптоматическое повышение ЧСС на ≥ 30 уд/мин при проведении такой же пробы, но при отсутствии снижения АД. Перед установлением диагноза ОГ у пациентов с ХБП следует исключить гиповолемию. Последняя, как правило, характеризуется изолированным снижением систолического АД, однако этот критерий не является специфичным.

Еще одним простым тестом является электрокардиография (ЭКГ) в покое. В норме ЧСС в покое находится в диапазоне 60–80 уд/мин; показатели выше этих значений указывают на дисфункцию ПНС. Однако тахикардия в покое также может наблюдаться при анемии, гипертиреозе, сепсисе,

гиповолемии, аритмиях и феохромоцитоме. Прием ЧСС-лимитирующих препаратов может маскировать дисфункцию ПНС.

В некоторых ситуациях, например при отсутствии необходимого оборудования, достаточно провести оценку симптомов по соответствующим шкалам. Наиболее простой является ортостатическая классификационная шкала (OGS), состоящая всего из 10 пунктов, которые оценивает сам пациент в зависимости от тяжести постуральных симптомов. Эта шкала широко используется, однако не проходила валидацию у пациентов с ХБП. Составная шкала автономных симптомов (COMPASS) является более детализированной, но ее сложнее применять на практике.

В таблице представлены другие пробы, позволяющие оценить функцию АНС. Следует отметить, что исследование автономной функции у пациента, получающего β-блокаторы, предоставит искаженные результаты из-за притупления нормальных симпатических ответов.

Лечение АвД при ХБП

Специфического лечения нет, терапия носит симптоматический характер. Прежде всего необходимо исключить обратимые причины симптомов, характерных для АвД. Например, инфекция мочевых путей может сопровождаться мочевыми симптомами, общей слабостью и тахикардией. Обычно ведение АвД у пациентов с ХБП осложняется множеством факторов. Так, больные могут постоянно принимать диуретики, β-блокаторы, антидепрессанты или седативные средства — все эти препараты влияют на АНС. Лактулоза и диуретики могут вызывать недержание и сексуальную дисфункцию. Проблемой также является парацентез с эвакуацией жидкости: снижение интраабдоминального давления может вызывать глубокую вазодилатацию во внутренних органах с последующей выраженной активацией СНС, что при худшем сценарии заканчивается сосудистой недостаточностью. Избежать этого можно с помощью внутривенной инфузии альбумина для поддержания нормоволемического кровообращения.

Доказательства эффективности той или иной терапии дисфункции АНС при ХБП ограничены, поэтому приходится полагаться на доказательную базу относительно АНС в целом. В качестве первой линии терапии рекомендуются нефармакологические мероприятия, при их неэффективности назначаются лекарственные препараты и/или решается вопрос о хирургическом вмешательстве.

Прогноз

По данным Hendrickse и соавт. (1992), 4-летняя смертность у больных ХБП с АвД составляет 30% по сравнению с 6% у пациентов с ХБП и нормальной функцией АНС. При компенсированном и декомпенсированном циррозе печени АвД является независимым фактором риска смерти. С возрастом расстройства АНС усугубляются и значительно увеличивается частота ОГ, падений и недержания.

Несмотря на высокую распространенность АвД у пациентов с ХБП, клиницисты часто упускают из внимания симптомы автономных нарушений, фокусируясь на отклонениях лабораторных показателей и тяжести поражения печени. В то же время многие такие симптомы, в частности общая слабость и сексуальная дисфункция, даже в случае их выявления редко корригируются, так как считаются неперспективными, широко распространенными и немодифицируемыми. Простая отмена препаратов, в ряде случаев имеющих неблагоприятное соотношение пользы и риска (β-блокаторов, диуретиков, антидепрессантов), может уменьшить проявления АвД и улучшить качество жизни пациента. Своевременная диагностика АвД помогает выявлять больных ХБП с повышенным риском смерти, которым показана более активная терапия.

Hepatic Medicine: Evidence and Research 2011; 3: 81-87

Перевел с англ. Алексей Терещенко



КАРСИЛ® –

надасть печінці нових сил!



**КАРСИЛ – гепатопротектор
№1 в Україні**



Має антитоксичну дію



**Покращує мікроциркуляцію в
печінці**

Карсил® Форте – гепатопротектор із зручною кратністю прийому!



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2010**



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