

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Лапо Е.И., Исаева Н.В., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Родиков М.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, e-mail: miracid@mail.ru

В представленном обзоре рассматриваются вопросы современного лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с механической желтухой. Патология панкреатодуоденальной зоны, осложненная механической желтухой, среди всех хирургических заболеваний брюшной полости по частоте уступает лишь острому аппендициту и в последние годы не имеет тенденции к снижению. Послеоперационная летальность в хирургии желчевыводящих путей достигает 18-20%, а послеоперационная летальность от печеночной недостаточности, возникающей после декомпрессии желчевыводящих путей, достигает 15-47%. Печеночная энцефалопатия – это нервно-психический синдром, проявляющийся расстройством поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстройствами вследствие острой печеночно-клеточной недостаточности, хронических заболеваний печени или порто-системного шунтирования крови. Подчеркивается важность комплексной терапии печеночной энцефалопатии путем сочетания хирургического лечения механической желтухи и терапевтической коррекции поражения нервной системы.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, механическая желтуха, лечение.

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Lapo E.I., Isaeva N.V., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Rodikov M.V.

Krasnoyarsk state medical University named after Professor V. F. Voyno - Yasenetsky Ministry of health of Russia, Krasnoyarsk, e-mail: miracid@mail.ru

In the present review discusses the current treatment of hepatic encephalopathy in patients with obstructive jaundice. Pathology pancreatoduodenal zone, complicated by mechanical jaundice, among all surgical diseases of the abdominal cavity in frequency second only to acute appendicitis, and in recent years has no tendency to decrease. Postoperative mortality in surgery of the biliary tract reaches 18-20%, and postoperative mortality from liver failure that occurs after decompression of the biliary tract reaches 15-47%. Hepatic encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome that is manifested by conduct disorder, consciousness, neuromuscular disorders, caused by metabolic disorders due to acute hepatocellular failure, chronic liver disease or Porto-systemic shunting of blood. Emphasizes the importance of comprehensive therapy of hepatic encephalopathy by combination of surgical treatment of obstructive jaundice and therapeutic correction of disorders of the nervous system.

Keywords: hepatic encephalopathy, obstructive jaundice, treatment.

Патология гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненная механической желтухой, среди всех хирургических заболеваний брюшной полости по частоте уступает лишь острому аппендициту и в последние годы не имеет тенденции к снижению. Послеоперационная летальность в хирургии желчевыводящих путей достигает 18-20%, а послеоперационная летальность от печеночной недостаточности, возникающей после декомпрессии желчевыводящих протоков, достигает 15-47%. Одним из осложнений механической желтухи является формирование печеночной недостаточности и эндогенной интоксикации.

Количество пациентов каждые 10 лет увеличивается в 2 раза, параллельно с этим возрастает частота осложнённых форм жёлчнокаменной болезни. По мнению Б.Ф. Шевченко с соавторами (2009), А.С. Воротынцева (2012), главными факторами, способствующими развитию этой патологии, являются застой и изменения физико-химической структуры

желчи на фоне гиподинамии и несбалансированного питания, табакокурения и употребления алкоголя, а также нарушения метаболизма, эмоциональный стресс, наследственная предрасположенность, гормональный дисбаланс, воспалительные и дистрофические процессы в гепатобилиарной системе. Ежегодно количество больных МЖ различной этиологии увеличивается в Российской Федерации на 800 000 [1; 5; 7].

Среди причин, вызывающих развитие МЖ, большинство авторов указывают холедохолитиаз и стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Холедохолитиаз занимает ведущее место и наблюдается у 8,1-26,8% больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), в группе больных старше 60 лет его частота достигает 28,1%. В настоящее время наметилась тенденция к увеличению числа больных, страдающих доброкачественной механической желтухой некалькулезного происхождения, причиной которой чаще всего бывает стеноз большого дуоденального сосочка (16-29%), панкреатит (5,4-27,4%), рубцовые стриктуры внепеченочных желчных путей (5,3-15%), паразитарные заболевания печени (1,6-4%) [1; 5; 7].

Оперативное вмешательство при наличии признаков механической желтухи всегда предпочтительнее выполнять в «холодном периоде». Однако в ургентной хирургии гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненной механической желтухой, выбор сроков операции часто диктуется исходным состоянием больного, характером основного заболевания и его осложнениями, эффективностью консервативной терапии. Успех лечения во многом зависит от рационального сочетания консервативного и оперативного подходов, а главным стратегическим вопросом при разработке лечебного алгоритма считаем правильное определение приоритетного направления в каждом конкретном случае.

В патогенезе МЖ важное значение отводится внепеченочным токсическим проявлениям. Инкорпорация желчных кислот в клеточные мембраны различных органов сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), конечные продукты которого вызывают деструкцию мембран клеточных и субклеточных структур и запускают цепь патологических процессов, влияющих на жизненно важные системы организма. Развивающееся состояние можно охарактеризовать появлением выраженной токсемии, гипоксии тканей, гипофункцией органов и систем детоксикации.

Возникающая гистотоксическая гипоксия характеризуется генерализованным поражением всех органов и систем, вызывает вторичное повреждение печени, что многократно усиливает эндотоксикацию. Одновременно происходит нарушение функций почек с возникновением синдрома острой печёночно-почечной недостаточности, проявляющейся олигурией и гиперазотемией (Юдин А.А., 2010; Бекбауов С.А. с соавт., 2013; Sakmak G.K. et al., 2008).

Тяжесть состояния на фоне МЖ определяется степенью угнетения функционального состояния печени и прогрессирующей печеночной недостаточностью. Нарастание явлений эндогенной интоксикации с усилением свободнорадикального окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты организма приводит к прогрессирующей полиорганной недостаточности (ПОН) с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС).

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это нервно-психический синдром, проявляющийся расстройством поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстройствами вследствие острой печеночно-клеточной недостаточности, хронических заболеваний печени или порто-системного шунтирования крови [3; 8; 10; 15; 21]. ПЭ может наблюдаться при острой (фульминантной) печеночной недостаточности, обусловленной алкогольными, вирусными, токсическими гепатитами, ишемией печени (ишемический гепатит, синдром Бадда – Киари, хирургический шок), болезнью Вильсона – Коновалова, острой жировой дистрофией у беременных, тяжелыми бактериальными инфекциями. В 8–15% случаев причина острой печеночной недостаточности остается невыясненной. В развитии острой энцефалопатии вследствие массивного некроза печеночных клеток преобладают факторы паренхиматозной недостаточности, исходом которой чаще является эндогенная печеночная кома. По срокам развития энцефалопатии выделяют сверхострую (до 7 дней), острую (до 28 дней) и подострую (до 3 месяцев) печеночную недостаточность [1; 4; 8; 16; 24; 27].

Механизм действия метаболитов на ЦНС до конца не ясен. Наиболее обоснованной является теория нарушения энергетических процессов в нейронах, согласно которой неионизированный аммиак легко проникает через гематоэнцефалический барьер, мембраны нейронов и митохондрий, где происходит ферментативная реакция, вследствие которой из иона аммония и α -кетоглутарата образуется глутамин. При этом происходит снижение скорости окисления глюкозы и образования АТФ, что ведет к энергетическому голоданию клеток мозга (Волчкова Е.В., Кокорева Л.Н., 2005; Ивашкин В.Т. с соавт., 2008). Усиленный синтез глутамина в мозге вызывает осмотический отек и снижение содержания нейротрансмиттера глутамата (Morita T. et al., 2004).

В настоящее время существует три теории развития печеночной энцефалопатии. Токсическая теория освещена в работах (Надинская М.Ю., Подымова С.Д., 2006; Ивашкин В.Т. с соавт., 2008; Радченко В.Г., 2011; Lemberg A., Fernández M.A., 2009). Ведущим эндогенным нейротоксином является аммиак, кроме того, имеют значение жирные кислоты, фенолы и меркаптан (Иваников И.О. с соавт., 2002; Надинская М.Ю., Подымова С.Д., 2006; Ивашкин В.Т. с соавт., 2008; McKinney A.M. et al., 2010; Fleming J.W., 2011). Аммиак,

образующийся в основном в толстой кишке, поступает по воротной вене в печень, где в норме большая его часть включается в орнитинный цикл, конечным продуктом которого является мочевины. Не включившийся в орнитинный цикл мочевины аммиак захватывается небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, где под влиянием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Указанные механизмы способствуют предотвращению попадания токсических продуктов в системный кровоток. При печеночной энцефалопатии происходит снижение скорости метаболизма аммиака, других токсинов в печени. Кроме того, токсические продукты могут попадать в общий кровоток, минуя печень, по порто-кавальным анастомозам.

Согласно теории ложных нейротрансмиттеров повышенный катаболизм белка и повышенное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвленной цепью - валина, лейцина, изолейцина, сопровождаются поступлением в кровь значительного количества ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина, триптофана, метаболизм которых осуществляется в печени (Cash W.J. et al., 2010). Снижение уровня аминокислот с разветвленной цепью в плазме способствует прохождению в ЦНС и накоплению в ткани мозга ароматических аминокислот, использующих аналогичную с аминокислотами с разветвленной цепью транспортную систему при прохождении через гематоэнцефалический барьер. Соотношение валин+лейцин+изолейцин /фенилаланин + тирозин + триптофан у здорового человека составляет 3-3,5, при печеночной энцефалопатии оно снижается в крови и спинномозговой жидкости до 1,5 и ниже. Повышенное поступление в мозг ароматических аминокислот, являющихся предшественниками ложных трансммиттеров, вызывает торможение ферментной системы, превращающей тирозин в ДОФА (диоксифенилаланин), преобразующийся в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм соединений протекает альтернативным путем. Увеличение в ЦНС ложных нейротрансмиттеров - октопаннина, фенилэтиламина, тиронина способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии.

Теория усиленной ГАМК-ергической передачи основывается на повышении тонуса ингибиторной нейротрансмиттерной системы, что обусловлено снижением печеночного клиренса гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), образующейся в кишечнике (Jalan R., Turjanski N., Taylor-Robinson S.D. et al., 2000). ГАМК является основным тормозным нейромедиатором в головном мозге. Кислота синтезируется в пресинаптических нервных окончаниях из глутамата при помощи глутаматдегидрогеназы. Медиатор связывается со специфическим ГАМК-рецептором на постсинаптической мембране, являющимся частью большого молекулярного комплекса. Кроме того, на рецепторе имеются места связывания с бензодиазепинами и барбитуратами. Блокирование любого из этих лигандов ведет к

открытию хлорных каналов. После поступления в клетку ионов хлора развивается гиперполяризация постсинаптической мембраны и торможение нервных импульсов. У больных с заболеваниями печени и проявлениями печеночной энцефалопатии уровень ГАМК в плазме повышен. Вариабельность клинической симптоматики печеночной энцефалопатии отражает количество и тип образующихся «токсических» метаболитов и транмиттеров. Кома при острой печеночной недостаточности часто сопровождается психомоторным возбуждением и отеком мозга.

Основной патогенетической моделью ПЭ в настоящее время является «гипотеза глии» (Ахмедов В.А., 2011; Бабак О.Я., 2010; Богомолов П.О., 2006; Буеверов А.О., 2003; Васильев Ю.В., 2002; Волчкова Е.В., 2005; Дамулин И.В., 2006; Драгун О.В., 2010; Надинская М.Ю., 1998-2006; Подымова С.Д., 2001, Полунина Т.Е., 2007-2010). Согласно этой теории, печеночно-клеточная недостаточность и портосистемное шунтирование крови приводят к развитию аминокислотного дисбаланса и увеличению содержания в крови эндогенных нейротоксинов. Это вызывает отек и функциональные нарушения астроглии: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов энергией АТФ, что клинически проявляется симптомами ПЭ. Морфологическим подтверждением данного процесса является обнаружение в мозге больных с ПЭ так называемых астроцитов Альцгеймера II типа в виде клеток с гипохромными, увеличенными ядрами, эксцентричным расположением ДНК, повышенным содержанием гликогена (Ахмедов В.А., 2011; Бабак О.Я., 2010; Богомолов П.О., 2006; Буеверов А.О., 2003; Васильев Ю.В., 2002; Волчкова Е.В., 2005; Надинская М.Ю., 1998-2006; Подымова С.Д., 2001, Полунина Т.Е., 2010).

Основными направлениями лечения ПЭ являются диета и медикаментозная терапия [2; 5-7; 14; 17; 20]. Диетические меры направлены на ограничение поступления с пищей белка и уменьшение образования аммиака в толстой кишке, а также на обеспечение поступления с пищей достаточного количества калорий, не менее 1500 ккал/день. При тяжелой ПЭ суточное потребление белка снижают до 20-30 г. После улучшения клинического состояния содержание белка в диете увеличивают каждые 3 дня на 10 г до ежедневного потребления 1 г на 1 кг массы тела.

Медикаментозная терапия включает:

1. Препараты, снижающие гипераммониемию:
 - 1) уменьшение образования аммиака в кишке (лактоулоза, антибиотики);
 - 2) увеличение обезвреживания аммиака в печени (орнитин-аспартат, орнитин-альфа-кетоглутарат);
 - 3) связывание аммиака в крови (натрия бензоат, натрия фенилацетат).

2. Препарат, уменьшающий тормозные процессы в ЦНС (флумазенил).
3. Препараты с различным механизмом действия (аминокислоты с разветвленной боковой цепью, цинк).

Для уменьшения аммониеобразования в толстой кишке используют антибиотические и пробиотические препараты для контроля над аммониепродуцирующей флорой [3; 9; 10; 12; 24; 26]. При этом часто отмечают развитие побочных эффектов в виде развития дисбактериоза, метеоризма, диареи, что приводит к усугублению метаболических нарушений и утяжелению клинических проявлений ПЭ [11; 19; 21; 23; 25].

Орнитин-аспартат, орнитин-альфа-кетоглутарат оказывают гипоаммониемическое действие, способствуя утилизации аммонийных групп в орнитиновом цикле синтеза мочевины [13; 15; 18]. Снижают концентрацию аммиака в плазме крови, способствуют нормализации КЩС организма и выработке инсулина и соматотропного гормона. Улучшают белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания. Выводятся с мочой через цикл мочевинообразования, ввиду чего противопоказаны при почечной недостаточности. Последняя часто сопутствует печеночной дисфункции. Также могут вызывать кожные аллергические реакции, тошноту, рвоту [3; 18; 19; 22].

Натрия бензоат и натрия фенилацетат (комбинированный препарат) связывают аммиак в кровеносном русле. При применении бензоата натрия аммиак, связанный в виде гиппуровой кислоты, обезвреживается и выводится с мочой. Указанный препарат компании Usclyd Pharma (США) применяется для лечения орфанных генетических заболеваний, связанных с нарушением обмена мочевины. Препарат не зарегистрирован для применения на территории РФ.

Наличие повышенного уровня бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга дало повод для использования в терапии ПЭ антагонистов бензодиазепиновых рецепторов - флумазенила. Недостатком данного препарата является очень короткий период полураспада, поэтому признаки энцефалопатии после прекращения приема флумазенила могут быстро рецидивировать [3; 5; 9; 12; 15; 19; 26].

Поскольку ни одно из предложенных медикаментозных средств для лечения ПЭ не является в достаточной степени эффективным и не охватывает всех известных звеньев ее патогенеза, продолжается поиск новых лекарственных препаратов и их комбинаций.

Таким образом, анализ данных доступных источников литературы показал отсутствие единого подхода к проблеме своевременной диагностики и лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с механической желтухой, что определяет необходимость дальнейших исследований в данном направлении. С учетом перечисленных выше позиций представляется интересным изучение возможности применения препаратов с

антиоксидантной и нейропротекторной активностью в лечении печеночной энцефалопатии.

Список литературы

1. Бабак О.Я. Синдром холестаза: что надо знать каждому врачу // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – № 3. – С. 8-10.
2. Барановский А.Ю. Принципы лечения холестатических заболеваний печени / А.Ю. Барановский, К.Л. Райхельсон, Н.В. Семенов, Е.Г. Солоницин // Лечащий врач. – 2012. – № 07/12.
3. Бекбауов С.А. Современные подходы диагностики и лечения печеночно-почечной недостаточности у больных механической желтухой / С.А. Бекбауов, Е.М. Липницкий, А.Е. Котовский, В.Г. Истратов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 76-78.
4. Визгалов С.А. Роль гипоксии в развитии печеночной недостаточности при механической желтухе / С.А. Визгалов, С.М. Смотрич, В.П. Юрченко // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. – 2007. – № 3 (19). – С. 12-16.
5. Винник Ю.С. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Е.В. Серова, А.В. Лейман, Р.И. Андреев // Сибирский медицинский журнал [Томск]. – 2012. – № 3. – С. 116-119.
6. Волчкова Е.В. Печеночная энцефалопатия: особенности клинического течения и патогенетической коррекции / Е.В. Волчкова, Л.Н. Кокорева // Consilium Medicum = Врачебный консилиум. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 451-456.
7. Воротынцев А.С. Современные представления о диагностике и лечении желчнокаменной болезни и хронического калькулезного холецистита // Лечащий врач. – 2012. – № 07/12.
8. Вотьев И.В. Холедохолитиаз – нестареющая проблема хирургии / И.В. Вотьев, Н.Б. Прохоров, Н.И. Богомолов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № S4. – С. 35-36.
9. Гальперин Э.И. Энергетический статус ткани печени крыс при ишемических повреждениях / Э.И. Гальперин, Л.В. Платонова, Н.И. Шоно // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 43-48.
10. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей / под редакцией Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. – М. : Издательский дом «Видар-М», 2009. – 568 с.
11. Грищенко К.Н. Патологическая физиология печени : учеб.-метод. пособие / К.Н.

Грищенко, Ф.И. Висмонт. – Минск : БГМУ, 2010. – С. 23.

12. Губергриц Н.Б. Синдром желтухи в клинической практике / Н.Б. Губергриц, Н.С. Кабанец, П.Г. Фоменко // Здоровье Украины. – 2009. – № 12/1. – С. 13-15.

13. Давыдов В.Г. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В.Г. Давыдов, С.В. Бойчук, Р.Ш. Шаймарданов, И.Х. Валеева, М.М. Миннебаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 18. – № 1. – С. 25-31.

14. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврол. журн. – 2001. – Т. 6. – № 3. – С. 10-19.

15. Bemeur C. Evidence for oxidative/nitrosative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy / C. Bemeur, P. Desjardins, R.F. Butterworth // Metabolic brain disease. – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 3-9.

16. Butterworth R.F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2013. – Vol. 10 (9). – P. 522-8.

17. Cash W.J. Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy / W.J. Cash, P. McConville, E. McDermott, P.A. McCormick et al. // QJM. – 2010. – Vol. 103. – P. 9-16.

18. Chen J.R. Morphological changes of cortical pyramidal neurons in hepatic encephalopathy / J.R. Chen, B.N. Wang, G.F. Tseng, Y.J. Wang et al. // BMC Neuroscience. – 2014. – Vol. 15. – P. 15.

19. Damnjanović Z. Correlation of inflammation parameters and biochemical markers of cholestasis with the intensity of lipid peroxidation in patients with choledocholithiasis / Z. Damnjanović, M. Jovanović, A. Nagorni, M. Radojković // Vojnosanit Pregl. – 2013. – Vol. 70 (2). – P. 170-6.

20. Desjardins P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined / P. Desjardins, T. Du, W. Jiang, L. Peng, R.F. Butterworth // Neurochemistry international. – 2012. – Vol. 60 (7). – P. 690-6.

21. Fleming J.W. Hepatic encephalopathy: Suspect it early in patients with cirrhosis // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 78. – P. 597-605.

22. Jalan R. Increased availability of central benzodiazepine receptors in patients with chronic hepatic encephalopathy and alcohol related cirrhosis / R. Jalan, N. Turjanski, S.D. Taylor-Robinson et al. // Gut. – 2000. – Vol. 46. – P. 546-552.

23. Lemberg A., Fernández M.A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and

oxidative stress / A. Lemberg, M.A. Fernández // *Annals of Hepatology*. – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 95-102.

24. McKinney A.M. Acute Hepatic Encephalopathy: Diffusion-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Findings, and Correlation with Plasma Ammonia Level and Clinical Outcome / A.M. McKinney, B.D. Lohman, B. Sarikaya et al. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1471-1479.

25. Morita T. Severe Involvement of Cerebral Neopallidum in a Dog with Hepatic Encephalopathy / T. Morita, Y. Mizutani, Y. Michimae, M. Sawada et al // *Veterinary Pathology*. – 2004. – Vol. 41. – P. 442-445.

26. Rovira A. Imaging Findings in Hepatic Encephalopathy / A. Rovira, J. Alonso, J. Córdoba // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2008. – Vol. 29. – P. 1612-1621.

27. Wolf D.C. Hepatic encephalopathy // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 22. – P. 329-336.