



К. О. Песоцкая

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»,
Харьков

Факторы риска печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатобилиарной патологией

Цель — определить факторы риска развития печеночной энцефалопатии (ПЭ) у пациентов с гепатобилиарной патологией (ГБП).

Материалы и методы. Оценены показатели маркеров цитолиза (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза), холестаза (γ -глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин) и синтетической активности печени (альбумин, протромбиновый индекс) у 71 пациента с ГБП (из них 32 пациента с ПЭ).

Результаты. Результаты продемонстрировали, что наиболее значимым среди исследованных биохимических маркеров ГБП, с точки зрения риска развития ПЭ, является именно общий билирубин. Нарушение синтетической функции печени, о которой свидетельствует уровень альбумина и протромбиновый индекс, также может вносить вклад в развитие ПЭ, поскольку снижение концентрации альбумина приводит к росту свободного билирубина в крови, опасность которого обусловлена высокой токсичностью.

Выводы. Связь типа и тяжести ГБП с риском развития ПЭ обусловлены характерным для них содержанием общего билирубина, отражающим тяжесть холестаза, и концентрацией альбумина, отражающей степень нарушения синтетической функции печени. Содержание общего билирубина и альбумина в крови тесно связаны с ПЭ ($p < 0,001$): концентрация общего билирубина более 68 мкмоль/л повышает относительный риск ПЭ в 2,5 раза (95 % ДИ 1,86—3,37), а концентрация альбумина менее 35 г/л — в 2,37 раза (95 % ДИ 1,46—3,84).

Ключевые слова: гепатобилиарная патология, печеночная энцефалопатия, факторы риска.

От других органов пищеварительной системы печень отличается многообразием функций, среди которых особое место занимает влияние на состояние центральной нервной системы. Можно выделить как минимум три типа взаимосвязей функций нервной системы и печени: строгая зависимость церебрального метаболизма от поддержания нормального уровня гликемии, который в значительной степени контролируется печенью; зависимость функций нервной системы от содержания ряда микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ; детоксикация нейротоксических веществ, главную роль в которой играет печень [5].

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается более 2 млрд лиц, страдающих гепатобилиарной патологией (ГБП) [3]. Одним из наиболее частых

и тяжелых осложнений ГБП является печеночная энцефалопатия (ПЭ), представляющая собой комплекс потенциально обратимых на начальной стадии психических и нервно-мышечных нарушений, обусловленных печеночной недостаточностью, которая развивается на фоне почти всех известных острых и хронических заболеваний печени [4]. ПЭ — классическая составляющая «большого» синдрома печеночной недостаточности [1]. Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных нарушений функций печени [2]. ПЭ на ранней стадии занимает особое место в практической деятельности врача, поскольку ее диагностика затруднена из-за отсутствия субъективной и объективной клинической симптоматики.

Цель работы — определить факторы риска развития печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатобилиарной патологией.

Матеріали і методи

У 71 пацієнта с ГБП (в том числі у 32 с ПЭ) були оцінені концентрації маркерів цитоліза (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза), холестаза (γ -глутамілтранспептидаза, щелочна фосфатаза, загальний білірубін) і синтетическої активності печені (альбумін, протромбіновий індекс).

Для оцінки зв'язи концентрації біохіміческіх маркерів, пола, вікста і діагноза болньх с клініческіми проявленіями ПЭ применіли регресійний аналіз, результати которого представлені в віде оіжіданія шансов (ОШ) с 95% доверительним інтервалом (ДІ). Рассчитывали значения относительного риска (ОР). Для проведения регрессионного анализа численные значения всех исследуемых показателей были ранжированы с помощью кластеризации. Расчет показателей проводили с помощью статистического пакета SPSS.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа продемонстрировали, что у пациентов без клинических проявлений ПЭ имело место превышение по сравнению с нормой уровня активности ферментов цитоліза ($p < 0,001$) и холестаза ($p < 0,05$) (табл. 1). У пациентов с ПЭ показатели всех исследованных маркеров ГБП достоверно отличались от нормы (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$) и показателей пациентов без ПЭ ($p < 0,01$). Наибольшее отклонение от нормы у пациентов с ПЭ отмечено в содержании общего билирубина, которое в среднем превышало норму в 10 раз ($p < 0,0001$) (см. табл. 1).

При ГБП содержание общего билирубина у пациентов с ПЭ было в 3 раза ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов без ПЭ ($p < 0,0001$). При

этом у пациентов с ПЭ II стадии концентрация общего билирубина достигала 300 мкмоль/л и выше — уровня, который может приводить к необратимым изменениям в подкорковых структурах мозга. Это позволяет предположить, что наиболее значимым среди исследованных биохимических маркеров ГБП, с точки зрения риска развития ПЭ, является общий билирубін. Для оценки роли данного метаболита в патогенезе ПЭ был проведен детальный статистический анализ.

С помощью кластерного анализа значения концентрации общего билирубина у 71 пациента с ГБП были ранжированы на три кластера. Для 1-го кластера характерным был диапазон содержания общего билирубина от 0 до 68 мкмоль/л, для 2-го кластера — от 69 до 136 мкмоль/л, для 3-го кластера — выше 137 мкмоль/л. Средняя концентрация общего билирубина в крови у 38 пациентов, выделенных в 1-й кластер, составляла ($31,81 \pm 2,69$) мкмоль/л, у 27 пациентов 2-го кластера — ($90,90 \pm 3,90$) мкмоль/л, у 6 пациентов 3-го кластера — ($279,90 \pm 88,91$) мкмоль/л, при этом все кластеры по среднему значению содержания исследуемого метаболита достоверно отличались друг от друга ($p < 0,0001$).

Пациенты с ПЭ достоверно отличались от пациентов без клинических проявлений ПЭ по распространенности случаев содержания в крови общего билирубина выше 68 мкмоль/л — 81% против 18% ($p < 0,0001$) (табл. 2, рис. 1). Более того, если у большинства пациентов с ГБП без ПЭ (82% случаев) средняя концентрация общего билирубина составляла 31,81 мкмоль/л, то в 62,5% случаев у пациентов с проявлениями ПЭ данный показатель был практически в три раза выше — 90,90 мкмоль/л ($p < 0,0001$).

Таблица 1. Значения основных биохимических маркеров гепатобилиарной патологии у пациентов с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и без них

Показатель	Норма [6]	Без печеночной энцефалопатии (n = 39)	Печеночная энцефалопатия (n = 32)
Аланинамінотрансфераза, ЕД/л	4–36	$75,95 \pm 7,47^*$	$170,00 \pm 14,31^\#$
Аспаратамінотрансфераза ЕД/л	0–35	$69,87 \pm 6,25^*$	$177,53 \pm 17,63^\#$
γ -Глутамілтранспептидаза, ЕД/л	8–38	$63,72 \pm 1,77^{**}$	$83,19 \pm 1,86^{\#\#}$
Щелочна фосфатаза, ЕД/л	30–120	$148,05 \pm 5,86^{***}$	$245,68 \pm 11,54^\#$
Общий билирубін, мкмоль/л	5,1–17	$38,97 \pm 4,44^{**}$	$119,45 \pm 21,17^\#$
Альбумін, г/л	35–50	$41,24 \pm 0,97$	$34,63 \pm 0,46^{\#\#}$
Протромбіновий індекс, %	85–100	$84,53 \pm 1,48$	$73,82 \pm 2,26^{\#\#}$

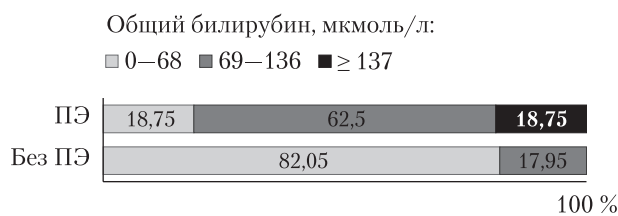
Примечание. Различия относительно нормы статистически значимы: * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$.

Различия относительно пациентов без печеночной энцефалопатии статистически значимы: # $p < 0,0001$; ## $p < 0,01$.

Таблиця 2. **Распространенность 3 диапазонов концентрации общего билирубина у пациентов с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и без них**

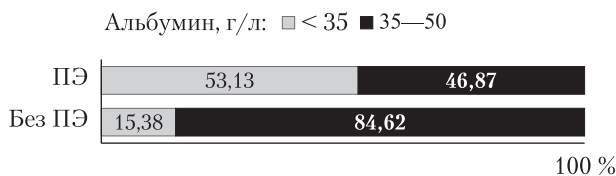
Общий билирубин, мкмоль/л		Без печеночной энцефалопатии (n = 39)	Печеночная энцефалопатия (n = 32)
Диапазон	M ± m		
0–68	31,81 ± 2,69	32 (82,05 %)	6 (18,75 %)
69–136	90,90 ± 3,90	7 (17,95 %)	20 (62,50 %)
≥ 137	279,90 ± 88,91	0	6 (18,75 %)

Примечание. Различия между средними концентрациями всех диапазонов статистически значимы ($p < 0,0001$). Различия между распространенностью выделенных диапазонов среди пациентов с печеночной энцефалопатией и без нее по всем диапазонам статистически значимы ($p < 0,0001$).

Рис. 1. **Распространенность выделенных диапазонов концентрации общего билирубина у пациентов с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и без них**

Кроме того, у 6 пациентов с ПЭ (18,75 %) средняя концентрация общего билирубина составляла 279,90 мкмоль/л, а у больных без ПЭ подобных высоких значений не обнаружено ($p < 0,0001$) (см. табл. 2).

Результаты регрессионного анализа подтвердили ассоциацию концентрации общего били-

Рис. 2. **Распространенность выделенных диапазонов концентрации альбумина у пациентов с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и без них**

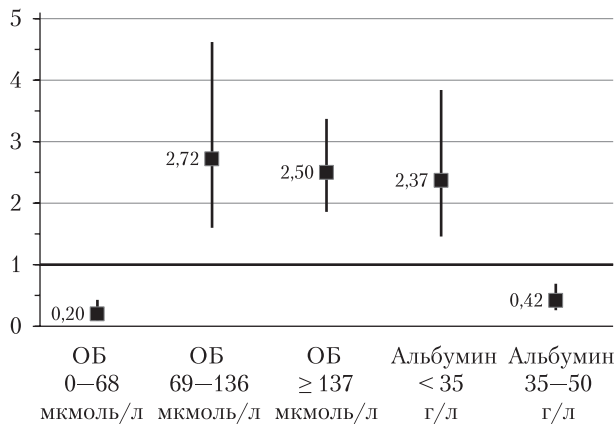
рубина с ПЭ. При содержании в крови общего билирубина в диапазоне 69–136 мкмоль/л относительный риск развития/наличия ПЭ повышается в 2,72 раза (95 % ДИ 1,60–4,62), а отношение шансов составляет 7,62 (95 % ДИ 2,57–22,59) ($p < 0,0001$). При концентрации общего билирубина выше 137 мкмоль/л риск наличия ПЭ составляет 2,50 (95 % ДИ 1,86–3,37). В то же время, содержание общего билирубина до 68 мкмоль/л тесно связано с отсутствием клинических проявлений ПЭ (ОШ 19,81; 95 % ДИ 5,92–66,23) ($p < 0,0001$) и снижает риск развития ПЭ в 3,97 (95 % ДИ 2,03–7,77).

Нарушение синтетической функции печени, о котором свидетельствует уровень альбумина и протромбиновый индекс (см. табл. 1), также может вносить вклад в развитие ПЭ, поскольку снижение концентрации альбумина, 1 г которого способен связывать 8,0–8,5 г свободного билирубина, приводит к увеличению содержания данной формы метаболита в крови. Опасность свободного билирубина обусловлена его высокой токсичностью и способностью проникать через клеточные мембраны и гематоэнцефалический барьер за счет высокой жирорастворимости. Кластерный анализ показал, что для пациентов с ГБП наиболее характерными были два диапазона концентрации альбумина: ниже нормы – менее 35 г/л и в пределах нормы – 35–50 г/л. Среди пациентов без ПЭ концентра-

Таблиця 3. **Распространенность диапазонов концентрации общего билирубина у пациентов с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и без них**

Альбумин, г/л		Без печеночной энцефалопатии (n = 39)	Печеночная энцефалопатия (n = 32)
Диапазон	M ± m		
< 35	32,74 ± 0,21	6 (15,38 %)	17 (53,13 %)
35–50	40,91 ± 0,77	33 (84,62 %)	15 (46,88 %)

Примечание. Различия между средними концентрациями всех диапазонов статистически значимы ($p < 0,001$). Различия между распространенностью выделенных диапазонов среди пациентов с печеночной энцефалопатией и без нее по всем диапазонам статистически значимы ($p < 0,001$).



ОБ — общий билирубин

Рис. 3. Относительный риск развития печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатобилиарной патологией

ция альбумина была ниже нормы только в 15 % случаев, у пациентов с ПЭ содержание альбумина > 35 г/л наблюдали в 3 раза чаще (53 %) ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 2).

Данные регрессионного анализа подтвердили наличие связи между ПЭ и снижением содержания альбумина в крови у пациентов с ГБП: при концентрации альбумина ниже нормы (> 35 г/л) риск развития ПЭ повышался в 2,37 раза (95 % ДИ 1,46–3,84), отношение шансов составляло 6,23 (95 % ДИ 2,05–18,97) ($p < 0,001$). Таким образом, у пациентов с ГБП концентрация в крови общего билирубина выше 69 мкмоль/л и альбумина ниже 35 г/л были факторами риска развития ПЭ (рис. 3).

Выраженность цитолиза гепатоцитов, прогрессирование холестаза и нарушение синтетической функции печени, отразившиеся на значениях концентрации исследованных биохимических маркеров, связаны с типом и тяжестью ГБП. Среди пациентов с желчнокаменной болезнью преобладала концентрация общего билирубина в диапазоне 0–68 мкмоль/л и альбумина в диапазоне 35–50 г/л — 84 % случаев ($p < 0,0001$). Уровень билирубина в диапазоне от 69 до 136 мкмоль/л и концентрация альбумина ниже 35 г/л отмечены лишь в 16 % случаев. Для пациентов со вторичным билиарным цир-

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. — М.: Литтерра, 2011.

розом печени наиболее характерной (64 % случаев) была концентрация общего билирубина в диапазоне 69–136 мкмоль/л ($p < 0,0001$), а концентрация альбумина в 51,5 % случаев была ниже 35 г/л.

Таким образом, связь типа и тяжести ГБП с риском развития ПЭ обусловлены характерным для них содержанием общего билирубина, отражающим тяжесть холестаза, и концентрацией альбумина, отражающей степень нарушения синтетической функции печени.

Полученные результаты позволили определить направление и перспективы дальнейшего исследования. Выявленная зависимость между результатами лабораторных исследований и риском развития ПЭ позволяет предположить наличие других критериев (клинических, лабораторных, инструментальных), являющихся предикторами развития ПЭ у пациентов с ГБП. Возможность раннего прогнозирования развития ПЭ у данной когорты больных имеет важное значение, так как позволяет начать комплексную терапию на доклинической стадии, тем самым предотвращая развитие развернутой клинической симптоматики и осложнений.

Выводы

У пациентов с печеночной энцефалопатией величина всех исследованных маркеров гепатобилиарной патологией достоверно отличалась от нормы (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$) и показателей пациентов без печеночной энцефалопатии ($p < 0,01$).

При гепатобилиарной патологии содержание общего билирубина и альбумина в крови тесно связаны с печеночной энцефалопатией ($p < 0,001$): концентрация общего билирубина более 68 мкмоль/л повышает относительный риск печеночной энцефалопатии в 2,5 раза (95 % ДИ 1,86–3,37), а концентрация альбумина менее 35 г/л — в 2,37 раза (95 % ДИ 1,46–3,84).

Связь типа и тяжести гепатобилиарной патологии с риском развития печеночной энцефалопатии обусловлены характерным для них содержанием общего билирубина, отражающим тяжесть холестаза, и концентрацией альбумина, отражающей степень нарушения синтетической функции печени.

2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени // Рос. журн. гастроэнтерол. колопроктол. — 2016. — № 26 (4). — С. 71–102.

- Звягинцева Т.Д., Глущенко С.В. Хроническое диффузное заболевание печени: патогенетические подходы к лечению // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 46—47.
- Щербиніна М.Б., Скірта І.Ю., Буренко А.М. Біліарна патологія: камінь спотикання на рівній дорозі сучасної гастроентерології // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 18—19.
- Lookwood A.H. Hepatic Encephalopathy. In: Neurology and General Medicine / Ed. by M.J.Aminoff. — 4th ed. — Philadelphia, 2008. — P. 265—279.
- Pagana K.D., Pagana T.J. Mosby's manual of diagnostic and laboratory test. — St. Louis: Elsevier Inc., 2010. — 1245 p.

К. О. Пісоцька

ДУ «Інститут неврології, психіатрії, наркології НАМН України», Харків

Фактори ризику печінкової енцефалопатії у пацієнтів з гепатобіліарною патологією

Мета — визначити чинники ризику розвитку печінкової енцефалопатії (ПЕ) у пацієнтів з гепатобіліарною патологією (ГБП).

Матеріали та методи. Оцінено показники маркерів цитолізу (аланінамінотрансфераза, аспартатаміно-трансфераза), холестази (γ -глутамілтранспептидаза, лужна фосфатаза, загальний білірубін) і синтетичної активності печінки (альбумін, протромбіновий індекс) у 71 пацієнта з ГБП (серед яких 32 пацієнти з ПЕ).

Результати. Результати засвідчили, що найбільш значущим серед досліджених біохімічних маркерів ГБП, з точки зору ризику розвитку ПЕ, є саме загальний білірубін. Порушення синтетичної функції печінки, про яку свідчить рівень альбуміну і протромбіновий індекс, також може вносити внесок у розвиток ПЕ, оскільки зниження концентрації альбуміну призводить до зростання вільного білірубину в крові, небезпека якого зумовлена високою токсичністю.

Висновки. Зв'язок типу і тяжкості ГБП з ризиком розвитку ПЕ зумовлені характерним для них вмістом загального білірубину, який відображає тяжкість холестази, і концентрацією альбуміну, що відображає ступінь порушення синтетичної функції печінки. Вміст загального білірубину і альбуміну в крові тісно пов'язаний з ПЕ ($p < 0,001$): концентрація загального білірубину понад 68 мкмоль/л підвищує відносний ризик ПЕ в 2,5 рази (95% ДІ 1,86—3,37), а концентрація альбуміну менше 35 г/л — в 2,37 рази (95% ДІ 1,46—3,84).

Ключові слова: гепатобіліарна патологія, печінкова енцефалопатія, фактори ризику.

К. О. Pisotska

SI «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Risk factors of hepatic encephalopathy in patients with hepatobiliary pathology

Objective — to identify the risk factors for the development of hepatic encephalopathy (HE) in patients with hepatobiliary pathology (HBP).

Materials and methods. The study involved 71 patients with HBP (among them 32 patients with HE), for whom the following parameters have been investigated: indicators of cytolysis markers (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholestasismarkers (γ -GTP, alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin), and markers of synthetic activity of the liver (albumin, prothrombin index).

Results. It has been shown that total bilirubin was the most significant among the studied biochemical HBP markers from the point of view of the risk of HE development. The violations of liver synthetic function, apparent in the albumin levels and prothrombin index, can also contribute to the development of HE, because the reduction of albumin levels result in the increased free bilirubin in the blood, which is dangerous due to its high toxicity.

Conclusions. The relationship of the HBP type and severity with the risk of HE development is stipulated by the typical for them levels of total bilirubin, reflecting the severity of cholestasis, and albumin, which reflects the degree of the violations of liver synthetic function. Levels of total bilirubin and albumin in blood are closely associated with HE ($p < 0.001$): the total bilirubin levels more than 68 mmol/L increases the relative HE risk in 2.5 folds (95% CI 1.86—3.37), and the albumin concentration is less than 35 g/l — 2.37 times (95% CI 1.46—3.84).

Key words: hepatobiliary pathology, hepatic encephalopathy, risk factors, total bilirubin, albumin

Контактна інформація

Пісоцька Ксенія Олегівна, мол. наук. співр. відділу нейроінфекцій та розсіяного склерозу
E-mail: kseniyaresock@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2016 р.