



УДК 616-08+616.831+616.36-004



ГАВРИШ І.М.
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Резюме. Обстежено 75 хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника, проведено оцінку клінічних проявів печенкової енцефалопатії, нейропсихометричних тестів, ступенів дисбіозу кишечника та включено до комплексного лікування препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремніевої кислоти. Включення до комплексного лікування цих препаратів призводило до вірогідно кращої редукції суб'єктивних проявів цироз печінки, суттєвого нормування мікробіоценозу кишечника, регресу печінкової енцефалопатії.

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, дисбіоз кишечника, препарат лакто- та біфідобактерій, гідрогель метилкремніевої кислоти

Хронічні дифузні захворювання печінки є надзвичайно актуальною і складною проблемою не тільки сучасної гастроентерології, а й усієї внутрішньої медицини. За останні 10 років в Україні захворюваність на цироз печінки (ЦП) зросла на 75,6 %, поширеність ЦП — на 59,6 % [1–3]. Одним із найбільш частих ускладнень ЦП є печінкова енцефалопатія (ПЕ) — симптомокомплекс оборотних нейропсихічних порушень, що виникає при гепатоцелюлярній недостатності і/або портокавальному шунтуванні. Її основними клінічними проявами є зміни особистості, розлади інтелекту та мови, розвиток тривожно-депресивних станів, порушення свідомості і сну, а у тяжких випадках — кома і смерть хворого [4]. Щорічно більше ніж 20 % хворих на ЦП вперше відмічають маніфестацію ПЕ, що в 35–40 % випадків характеризується розгорнутою клінічною симптоматикою, нерідко з летальним кінцем. Виживання хворих протягом першого року після маніфестації клінічно вираженої ПЕ дорівнює лише 42 %, прогресивно зменшуючись протягом наступних 3 років до 21 %. Домінуючу роль у розвитку ПЕ відіграють аміак та меркаптани. Аміак утворюється у товстій кишці із продуктів білкового розпаду під дією амонієгенної мікрофлори, надходить по ворітній вені до печінки, де в нормі більша його частина включається в орнітиновий цикл, кінцевим продуктом якого є сечовина. Аміак, що не включився в цикл сечовини, захоплюється перивенозними гепатоцитами, в яких із різних аміно- і кето-

кислот та аміаку під дією глутамінсинтетази утворюється глутамін. Ці два механізми служать для запобігання попаданню токсичного аміаку в системний кровотік [5, 6]. При ПЕ швидкість метаболізму аміаку та інших токсинів у печінці значно знижується. Крім того, аміак потрапляє в загальний кровотік по портокавальних анастомозах, при цьому він виключається з печінкового метаболізму. Неіонізований аміак в астроцитах під дією глутамінсинтетази сприяє збільшенню пулу глутаміну — осмотично активної речовини, зміна концентрації якої призводить до розвитку набряку глії, набряку головного мозку і розвитку симптомокомплексу ПЕ [7–9]. Аміак посилює проникність гематоенцефалічного бар'єру, підвищуючи концентрацію ароматичних амінокислот у тканинах головного мозку, зокрема триптофану, що приводить до синтезу несправжніх нейротрансмітерів, які заміщують справжні нейромедіатори (допамін, норадреналін) і тим самим перешкоджають нормальній нейропередачі. Зниження синтезу фізіологічних допаміну та норадреналіну призводить до неадекватної нейротрансмісії та розвитку ПЕ. Несправжні нейротрансмітери можуть синтезуватися не тільки у ЦНС. Їх джерелом також є мікрофлора кишечника, і при печінковоклітинній недостатності або

© Гавриш І.М., 2014
© «Гастроентерологія», 2014
© Заславський О.Ю., 2014

портосистемних шунтах вони попадають у ЦНС, стаючи причиною ПЕ [10].

Незважаючи на сучасні досягнення гепатології, проблеми своєчасної діагностики й оптимізації лікування початкових проявів ПЕ, як і раніше, залишаються надзвичайно актуальними. У цьому аспекті певний інтерес становить комплексний та своєчасний підхід до діагностики ПЕ вже на початкових етапах її формування з метою профілактики прогресування уражень ЦНС із використанням психометричних тестів. Також важливе значення має включення в комплексне медикаментозне лікування хворих на ЦП ефективних засобів детоксикації з урахуванням основних патогенетичних механізмів формування ПЕ [11].

Мета дослідження: корекція ПЕ у хворих на ЦП у поєднанні з дисбіозом кишечника шляхом застосування препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти.

Матеріал і методи

Нами було обстежено 75 хворих на ЦП алкогольної та вірусної етіології та 15 практично здорових осіб, які становили контрольну групу. Обстежені були пацієнтами спеціалізованого гастроентерологічного відділення МКЛ № 1 м. Івано-Франківська. За статтю всі обстежені хворі розподілялися так: 18 хворих були жінками (24 %) та 57 хворих — чоловіками (76 %). Співвідношення жінок та чоловіків становить 1 : 3,2. Отже, серед обстежених суттєво переважали чоловіки. Вік хворих коливався в межах від 33 до 73 років і в середньому дорівнював $(53,79 \pm 0,87)$ року, при цьому переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а й соціальне значення проблеми діагностики і лікування ЦП. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 10 років (середня тривалість $(4,37 \pm 2,35)$). Усім пацієнтам, включеним у дослідження, після ознайомлення і підписання ними інформованої згоди проводилося загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження. У діагностиці ЦП використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів у Лос-Анджелесі в 1994 році та МКХ-10. Діагноз ЦП установлювали на основі скарг хворих, анамнезу захворювання, лабораторних даних, даних УЗД печінки та селезінки, езофагогастродуоденоскопічного дослідження. Діагноз ЦП верифіковано за даними клінічного (скарги, анамнез, фізикальні дані) та лабораторно-інструментального обстеження згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.

Діагностика вірусного ЦП включала визначення маркерів вірусного гепатиту В і С згідно з алгоритмами діагностики. Алкогольне ураження печінки діагностували на основі даних про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50 г у перерахунку на етанол упродовж 2–5 років, результатів питальника Європейської гастроентерологічної асоціації (CAGE), клінічних і біохімічних проявів ураження печінки, виявлення стигм хронічного алкоголізму, наявності у частини хворих характерних лабораторних даних (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня амінотрансфераз) [12, 13].

ПЕ оцінювали за клінічними проявами, тестом зв'язку чисел (тест Рейтана) та астериксисом («хлопаючий тремор») [14, 15]. Для оцінки ступеня дисбіозу кишечника вивчали видовий і кількісний склад мікрофлори вмісту товстої кишки методом посіву десятиразових розведень на стандартний набір селективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів [16].

Відповідно до проведеного лікування хворі були розподілені на 3 групи. Пацієнти 1-ї групи (24 хворі) отримували базове лікування згідно з клінічним протоколом із надання медичної допомоги хворим на ЦП (Наказ МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271). Пацієнти 2-ї групи (25 хворих) на фоні базової терапії отримували препарат лакто- та біфідобактерій. Пацієнти 3-ї групи (26 хворих) на фоні базової терапії отримували препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти. Використовували вітчизняні препарати. Контрольну групу сформували 15 практично здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програм Statistica for Windows v. 7.1. Вірогідність різниці кількісних показників визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Найчастіше в клінічній картині обстежених хворих переважали прояви астеновегетативного синдрому. Астеновегетативний синдром проявлявся підвищеною втомлюваністю, слабкістю, пітливістю, зниженням працездатності, безсонням, головним болем, нападами тахікардії, депресією та спостерігався у 72 (96 %) хворих. Після проведеного лікування всі пацієнти відчували покращення самопочуття, проте відмічено, що в пацієнтів 3-ї групи спостерігалася більш швидке усунення астеновегетативного синдрому — на 7 днів раніше, ніж у пацієнтів 1-ї групи та на 2 дні раніше, ніж у пацієнтів 2-ї групи.

У 73 (97,3 %) хворих на ЦП при обстеженні відмітили дисбіоз кишечника. У 56 (74,7 %) хворих переважав дисбіоз кишечника II та III ступеня.

Після проведеного лікування відмічена позитивна динаміка оцінених нами показників мови, сну, координації, критики, настрою та уваги. Вірогідно кращу динаміку показників досягнуто в пацієнтів 3-ї групи, які крім базової терапії отримували препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти (табл. 1).

Нами було проаналізовано динаміку тесту зв'язку чисел під впливом проведеного лікування (табл. 2).

Після проведеного лікування відмітили покращення виконання тесту Рейтана в усіх групах. Проте у хворих 1-ї групи спостерігали вірогідне зниження часу на виконання тесту зв'язку чисел в 1,12 раза, у хворих 2-ї групи — в 1,25 раза, у хворих 3-ї групи — в 1,58 раза ($p < 0,05$).

Нами було проаналізовано динаміку ступеня астериксису під впливом проведеного лікування (табл. 3).

Після проведеного лікування в 1-й групі зменшилась кількість хворих із 3-м ступенем астериксису на 4,2 %, з 2-м ступенем — на 8,3 %. Кількість пацієнтів із 1-м сту-

пенем астериксису збільшилася на 12,5 %. У 2-й групі зменшилась кількість хворих із 3-м ступенем астериксису на 12 %, з 2-м ступенем — на 16 %. Також у 2-й групі на 28 % збільшилася кількість пацієнтів, у яких астериксис не спостерігався. Після проведеного лікування в 3-й групі зменшилася кількість хворих із 3-м ступенем астериксису на 11,6 %, з 2-м ступенем — на 15,4 %, з 1-м ступенем — на 26,9 %. Проведена в 3-й групі терапія сприяла також збільшенню на 53,8 % кількості пацієнтів, у яких астериксис не спостерігався.

Отже, враховуючи вищевикладене, можна стверджувати, що регрес ПЕ більш виражений у пацієнтів 3-ї групи, які отримували комплексне лікування з включенням препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти.

Динаміка ступенів дисбіозу кишечника у хворих на ЦП під впливом проведеного лікування відображена в табл. 4.

Аналізуючи дані табл. 4, слід відмітити, що після проведеної базової терапії в 1-й групі зменшилася кількість пацієнтів із проявами дисбіозу на 12,5 %. Включення до комплексної терапії препарату лакто- та біфідобактерій у 2-й групі сприяло зменшенню кількості хворих із дисбіозом кишечника на 52 %. Включення до комплексної терапії препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти в 3-й групі сприяло зниженню кількості хворих із дисбіозом кишечника на 69,2 %. Це свідчить про кращий та триваліший ефект від застосування комплексного лікування з включенням препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти, ніж базової терапії.

Таблиця 1 — Динаміка клінічних проявів печінкової енцефалопатії у процесі лікування

Порушення	1-ша група, n = 24 (%)		2-га група, n = 25 (%)		3-тя група, n = 26 (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Мова	18 (75)	12 (50)	20 (80)	7 (28)	20 (76,9)	5 (19,2)
Сон	24 (100)	13 (54,2)	25 (100)	6 (24)	26 (100)	4 (15,4)
Координація	20 (83,3)	8 (33,3)	20 (80)	5 (20)	21 (80,8)	5 (19,2)
Критичне мислення	21 (87,5)	15 (62,5)	20 (80)	12 (48)	20 (76,9)	10(38,5)
Настрій	24 (100)	9 (37,5)	25 (100)	5 (20)	26 (100)	4 (15,4)
Увага	24 (100)	10 (41,7)	25 (100)	6 (24)	26 (100)	4 (15,4)

Таблиця 2 — Динаміка тесту Рейтана в процесі лікування, M ± t

Тест Рейтана, с	Контроль, n = 15	1-ша група, n = 24		2-га група, n = 25		3-тя група, n = 26	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	28,53 ± 0,34	87,28 ± 4,55*	77,62 ± 6,97**	82,44 ± 4,75*	65,92 ± 5,29**	88,43 ± 4,49*	56,04 ± 3,81**

Примітки: * — вірогідність відмінності показників від контролю, $p < 0,05$; * — вірогідність відмінності від показника до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 3 — Динаміка ступеня астериксису в процесі лікування

Ступінь астериксису	1-ша група, n = 24 (%)		2-га група, n = 25 (%)		3-тя група, n = 26 (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
0	3 (12,5)	3 (12,5)	3 (12)	10 (40)	2 (7,7)	16 (61,5)
1	11 (45,8)	14 (58,3)	10 (40)	10 (40)	14 (53,8)	7 (26,9)
2	6 (25)	4 (16,7)	7 (28)	3 (12)	6 (23,1)	2 (7,7)
3	4 (16,7)	3 (12,5)	5 (20)	2 (8)	4 (15,4)	1 (3,8)

Таблиця 4 — Динаміка ступенів дисбіозу кишечника у хворих на ЦП під впливом лікування

Ступені дисбіозу	1-ша група, n = 24 (%)		2-га група, n = 25 (%)		3-тя група, n = 26 (%)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
I	4 (16,7)	3 (12,5)	5 (20)	3 (12)	6 (23,1)	2 (7,7)
II	7 (29,2)	6 (25)	8 (32)	4 (16)	8 (30,8)	3 (11,5)
III	11 (45,8)	10 (41,7)	12 (48)	5 (20)	11 (42,3)	3 (11,5)
IV	0	0	0	0	1 (3,8)	0

Висновки

1. Включення до комплексного лікування хворих на ЦП препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти призводило до вірогідно кращої редукції суб'єктивних проявів ЦП, суттєвому нормуванню мікробіоценозу кишечника в обстежених хворих, що проявлялося позитивною динамікою ступенів дисбіозу.

2. Застосування препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти на фоні базової терапії призводило до регресу ПЕ, що проявлялося покращенням мови, сну, координації рухів, уваги, критики, мислення, настрою, а також результатів виконання психометричних тестів.

Список літератури

1. Звягинцева Т.Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глуценко // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 46-47.
2. Нейко Є.М. Сучасні погляди на цироз печінки / Є.М. Нейко, О.А. Шаповал // Галицький лікарський вісник. — 2006. — Т. 13, № 4. — С. 140-142.
3. Самогальська О.Є. Цироз печінки: сучасний стан проблеми / О.Є. Самогальська, Н.В. Карпенко // Сімейна медицина. — 2009. — № 2. — С. 6-8.
4. Сірчак Є.С. Вплив гепатифу на амінокислотний спектр сироватки крові у хворих на цироз печінки / Є.С. Сірчак, Н.В. Пошегорова, В.І. Русин // Експериментальна та клінічна медицина. — 2009. — № 3. — С. 98-102.
5. Богомолів П.О. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков / П.О. Богомолів, А.В. Петраков, О.С. Кузьмина // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, № 7. — С. 37-41.
6. Пошегорова Н.В. Портальная энцефалопатия при гепаторенальному синдрому / Н.В. Пошегорова, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько // Експериментальна і клінічна медицина. — 2010. — № 2. — С. 99-102.

7. Маев И.В. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева // Клиническая медицина. — 2002. — № 5. — С. 42-45.

8. Селиверстов П. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки / П. Селиверстов, В. Радченко, И. Сафроненкова // Врач. — 2009. — № 10. — С. 27-31.

9. Randolph C. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines / C. Randolph, R. Hillsabeck, A. Kato // Liver Int. — 2009. — Vol. 29. — P. 629-635.

10. Харченко Н.В. Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 6 (56). — С. 68-72.

11. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шупулин // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 3. — С. 81-83.

12. Євстігнєєв І.В. Хронічні хвороби печінки: проблеми прогресування цирозу / І.В. Євстігнєєв, В.І. Чорний, В.І. Капиученко // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2 (40). — С. 103-107.

13. Лобанець Н.В. Розробка клініко-лабораторного комплексу для підтвердження алкогольної етіології у хворих на цироз печінки / Н.В. Лобанець // Вісник наукових досліджень. — 2010. — № 2. — С. 109-112.

14. Бабак О.Я. Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Т.Е. Козырева // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 71-76.

15. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2003. — № 5. — С. 46-52.

16. Патратій М.В. Дисбактеріоз кишечника: клініка, діагностика, шляхи корекції / М.В. Патратій, В.П. Пішак, В.О. Калугін [та ін.]. — Чернівці, 2006. — 112 с.

Отримано 05.06.14 ■

Гавриш І.М.

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме. Было обследовано 75 больных циррозом печени в сочетании с дисбиозом кишечника, проведена оценка клинических проявлений печеночной энцефалопатии, нейропсихометрических тестов, степеней дисбиоза кишечника и включен в комплексное лечение препарат лакто- и бифидобактерий и гидрогель метилкремниевой кислоты. Включение в комплексное лечение данных

препаратов приводило к достоверно лучшей редукции субъективных проявлений цирроза печени, существенной нормализации микробиоты кишечника, регрессу печеночной энцефалопатии.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, дисбиоз кишечника, препарат лакто- и бифидобактерий, гидрогель метилкремниевой кислоты.

Gavrysh I.M.

State Higher Educational Institution Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

NEW POSSIBILITIES OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY CORRECTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Summary. We have examined 75 patients with liver cirrhosis combined with intestinal dysbiosis, assessed the clinical manifestations of hepatic encephalopathy, neuropsychometric tests, degrees of intestinal dysbiosis and included in the comprehensive treatment a preparation of Lactobacillus and Bifidobacterium and methylsilicic acid hydrogel. Inclusion in the comprehensive treatment of these drugs

resulted in significantly better reduction of subjective signs of liver cirrhosis, significant normalization of intestinal microbiota, regression of hepatic encephalopathy.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, intestinal dysbiosis, preparation of Lactobacillus and Bifidobacterium, methylsilicic acid hydrogel.