

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, М.В. Куртуков, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, А.С. Сигидаев, М.С. Таланцева

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

A rational approach to the treatment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, S.M. Zakharenko, M.V. Kurtukov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev, A.S. Sigidaev, M.S. Talantseva

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. На основании наблюдения 125 больных циррозом печени различной этиологии классов А, В и С по прогностической классификации Чайльда – Пью, осложненного портосистемной энцефалопатией минимальной – II стадии, рандомизированных в зависимости от терапии на пять клинически сопоставимых групп, исследовали эффективность комплексной терапии препаратами различных фармакологических групп. Полученные результаты позволили сделать вывод о наибольшей эффективности лечения данной категории пациентов препаратом стимул, пробиотическим препаратом, а также комбинацией метронидазола с пробиотиком. После проведенной терапии с включением данных групп препаратов достигнуты значимое купирование психоэмоциональных и нервно-мышечных расстройств, улучшение выполнения психометрических тестов, что сопровождалось улучшением клинико-биохимических показателей крови и, в целом, качества жизни пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, стимул (цитруллин малат), метронидазол, пробиотики.

Введение

Портосистемная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых психоэмоциональных и нервно-мышечных расстройств, возникающих при гепатоцеллюлярной недостаточности и (или) портокавальном шунтировании, основными клиническими проявлениями которого являются нарушения сознания, интеллекта, речи и изменения личности [1, 2]. ПЭ является частым осложнением цирротической стадии хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [3], существенно увеличивает экономические затраты, связанные с диагностикой и лечением [4], значительно снижает качество жизни больных циррозом печени (ЦП) и ухудшает прогноз данного заболевания [5].

Патогенез ПЭ по-прежнему остается предметом многочисленных научных дискуссий. Наиболее полно патофизиологические механизмы формирования

Abstract. In 125 patients with liver cirrhosis of different etiologies, classes A, B and C according to the Child-Pugh, with minimal hepatic encephalopathy and overt encephalopathy to II grade according to the West Haven criteria, we studied the efficacy of treatment of hepatic encephalopathy drugs of different pharmacological groups. The highest efficiency was found in the treatment with Stimol, treatment with probiotics and treatment included the combination of probiotics with metronidazole. Treatment with these drugs showed improvement in clinical status and in psychometric (cognitive) performance, as well as positive changes in clinical and biochemical parameters of blood. Also, this treatment was associated with the improving the quality of life of patients.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, stimol (citrulline malate), metronidazole, probiotics.

данного синдромокомплекса объясняет теория отека глии, согласно которой эндогенные нейротоксины (аммиак, производные фенола и ароматических аминокислот, меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты) вызывают отек и функциональные нарушения астроглии. При этом ведущая церебротоксическая роль отводится аммиаку [6].

Кроме того, в развитии ПЭ широко обсуждается роль системного воспаления [7], дисбиоза кишечника [8, 9], а также дефицита цинка – важнейшего субстрата ферментов орнитинового цикла [10]. Следовательно, многофакторный механизм развития ПЭ должен предусматривать использование комплексного подхода в лечении данного клинического проявления ЦП.

В мировой клинической практике убедительную эффективность терапии ПЭ продемонстрировали такие препараты, как рифаксимин [11], метронидазол [12], лактулоза [13], L-орнитин-L-

аспартат [14], аминокислоты с разветвленной боковой цепью [15], а также пробиотические и синбиотические препараты [16]. Однако на сегодняшний день существует ряд открытых вопросов, касающихся дифференцированного подхода в выборе препарата и длительности лечения ПЭ, эффективности комбинированной терапии данного синдрома комплекса.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной терапии портосистемной энцефалопатии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени в стадии цирроза, включающей использование препаратов различных фармакологических групп.

Материалы и методы

Нами было обследовано 125 больных ХДЗП в стадии цирроза в возрасте от 29 до 63 лет (в среднем $47,7 \pm 1,1$ года), из них: 66 (52,8%) женщин и 59 (47,2%) мужчин.

Критериями включения в настоящее исследование были возраст от 18 до 65 лет, диагностированный ЦП, а также добровольное информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Диагностика ЦП проводилась с использованием стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. С целью гистоморфологической верификации диагноза у 5 больных в течение последних 3 лет в различных лечебных учреждениях города выполнялась пункционная биопсия печени.

Стадии ПЭ определяли в соответствии с критериями West Haven [2]. Состояние когнитивных функций оценивали с помощью опросника Mini-Mental State Examination (MMSE) [17]. С целью объективизации психоневрологических нарушений всем пациентам проводили психометрическое тестирование: тест связи чисел, вариант А (ТСЧ) и тест линий (ТЛ).

Качество жизни (КЖ) больных ЦП изучали с помощью опросника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study, SF-36 v.2™ Russian Standard Version 1.0) [18].

Критериями исключения из настоящего исследования были: тяжелая ПЭ (III и IV стадии), лечение противовирусными препаратами на момент исследования или в течение 4 недель до его начала; прием наркотических препаратов на момент исследования или в течение 6 месяцев до его начала; использование седативных, антибактериальных, про-, пре-, синбиотических препаратов на момент исследования или в течение 2 недель до его начала; наличие тяжелой сопутствующей патологии; психические заболевания; нарушение мозгового кровообращения; диагностированные неврологиче-

ские, офтальмологические расстройства, затрудняющие выполнение психометрических тестов; неспособность самостоятельного приема лекарственных препаратов, заполнения анкет, а также письменного согласия на проведение исследования; добровольный отказ пациента от проведения исследования.

В зависимости от терапии всех пациентов рандомизировали на пять групп, сопоставимых по полу, возрасту, этиологии ЦП, тяжести и длительности его течения с момента первичной манифестации признаков портальной гипертензии, а также по тяжести ПЭ. Результаты исследования регистрировали и оценивали до лечения и на 15-й день наблюдения.

В составе базисной терапии, включавшей режим, диету № 5 по М.И. Певзнеру, все пациенты в равной мере получали двухнедельный курс стандартизированной инфузионно-дезинтоксикационной и метаболической терапии. С учетом обследуемого контингента больных, часть из них получала курс диуретической терапии, характер и объем которого соответствовали рекомендациям Всемирного гастроэнтерологического общества [19].

1 группу составили 25 больных ЦП, программа лечения которых, помимо базисной терапии, включала пероральный прием метронидазола 0,25 по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 10 дней.

2 группу составили 25 больных ЦП, программа лечения которых, помимо базисной терапии, включала двухнедельный пероральный прием пробиотического поликомпонентного препарата (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis*, *Enterococcus faecium*) по 2 капсулы 3 раза в день после еды.

3 группу составили 25 больных ЦП, которые, помимо базисной терапии, перорально по 1,0 г (10 мл) 3 раза в день во время еды в течение 12 дней получали цитруллин малат — препарат стимул («Лаборатории БИОКОДЕКС», Франция).

4 группу составили 25 больных, программа лечения которых, помимо базисной терапии, включала пероральный прием метронидазола 0,25 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 10 дней в комбинации с пероральным двухнедельным приемом пробиотического препарата по 2 капсулы 3 раза в день после еды.

5 группу составили 25 больных, программа лечения которых, помимо базисной терапии, включала пероральный прием ципрофлоксацина 0,5 по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 10 дней в комбинации с пероральным двухнедельным приемом пробиотического препарата по 2 капсулы 3 раза в день после еды.

По окончании лечения всем больным проводили стандартное клинико-лабораторное обследование с проведением психометрического тестирования и изучением КЖ. Качество терапии ПЭ оценивали

по улучшению клинического состояния обследуемых, особое внимание в котором уделялось нормализации сна, настроения, психоэмоционального статуса, координации движений, речи, а также по результатам психометрического тестирования, динамике уровня КЖ и нормализации клинических и биохимических показателей сыворотки крови (активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АлАТ, АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), величины протромбинового индекса (ПТИ), уровней билирубина (БР), общего белка, амилазы, мочевины, креатинина).

Все клинические и лабораторно-инструментальные данные, полученные при обследовании больных ЦП, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows v. 7.0.61.0.». В исследовании применяли методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

ЦП на фоне хронического гепатита В (ХГВ) имел место у 36 (28,8%) больных, на фоне хронического гепатита С (ХГС) – у 33 (26,4%) больных, на фоне хронического вирусного микст-гепатита (ХГВ+С) – у 32 (25,6%) больных, на фоне хронического алкогольного гепатита (ХАЛГ) – у 24 (19,2%) больных.

У большинства больных было отмечено декомпенсированное течение ЦП. Так, ЦП класса С по прогностической классификации Чайльд – Пью

имел место у 57 (45,6%), а класса А и В – у 31 (24,8%) и 37 (29,6%) пациентов соответственно.

Период манифестации проявлений портальной гипертензии по данным анамнеза болезни и сроки наблюдения за пациентами варьировали от 1 до 10 лет (в среднем $1,8 \pm 0,1$ года).

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ) была диагностирована у 30 (24%) пациентов, а клинически выраженная ПЭ I и II стадии имела место у 56 (44,8%) и 39 (32,8%) обследованных соответственно.

При изучении КЖ величина его отдельных показателей в сравниваемых группах значимо не различалась. У всех обследованных больных отмечались достаточно низкие значения шкал, что, вероятно, обусловлено характером и прогнозом заболевания, тяжестью его течения. Так, значения шкал физического компонента здоровья: PF (физическая активность), RP (ролевое физическое функционирование), BP (боль), GH (общее состояние здоровья, сопротивляемость болезни) в среднем для пациентов всех групп составляли 21 (19–25), 4 (4–6), 6 (4–7) и 44 (38–45) баллов соответственно, а значения шкал психического компонента здоровья: RE (ролевое эмоциональное функционирование), SF (социальная активность), VT (жизнеспособность), MH (психологическое здоровье) – 3 (3–5), 38 (38–50), 29 (22–36) и 25 (18–33) баллов соответственно.

В результате проведенного лечения улучшение клинического течения ПЭ было отмечено у большинства обследованных пациентов – в 72 (57,6%) случаях (рис. 1).

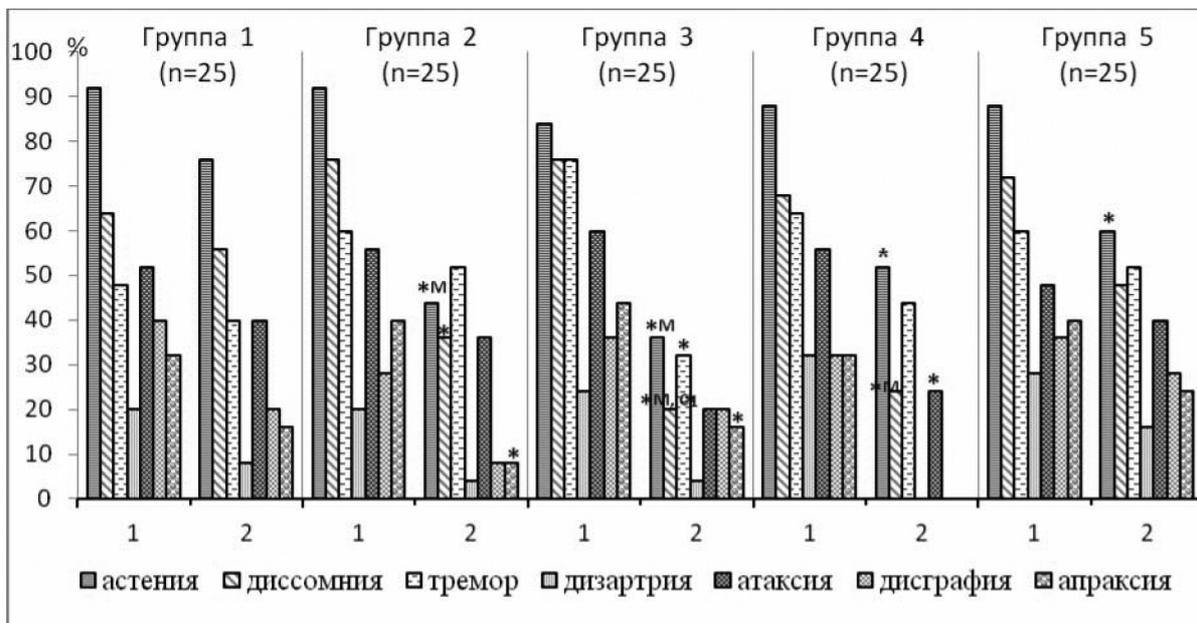


Рис. 1. Динамика некоторых клинических проявлений ПЭ у больных ЦП на фоне лечения, Chi – square, $p < 0,05$; 1 – результаты до лечения, 2 – результаты после лечения; * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными данными своей группы (χ^2 McNemar); ^M- $p < 0,05$ в сравнении с данными у больных 1-й группы после лечения; ^{C1}- $p < 0,05$ в сравнении с данными у больных 5-й группы после лечения

Так, достоверное купирование проявлений астенического синдрома имело место у больных 3-й и 2-й групп – в 57,1% и 52,2% случаев соответственно (χ^2 McNemar = 10,08; $p=0,001$), а также у больных 4-й и 5-й групп: в 40,9% и 31,8% случаев соответственно (χ^2 McNemar = 7,11; $p=0,007$ и χ^2 McNemar = 5,14; $p=0,02$). У пациентов 1-й группы субъективное улучшение самочувствия отмечалось лишь в 17,3% случаев, что было статистически не значимым (χ^2 McNemar = 2,25; $p=0,1$).

Нормализация ритма сна и бодрствования в виде увеличения продолжительности и глубины ночного сна при низкой потребности в дневном сне достоверно отмечалась лишь у больных 3-й, 4-й и 2-й групп: в 73,7%, 64,7% и 52,6% случаев соответственно (χ^2 McNemar = 12,07; $p<0,001$, χ^2 McNemar = 9,09; $p=0,002$ и χ^2 McNemar = 8,10; $p=0,004$) в сравнении с 5-й и 1-й группами, где восстановление циркадных ритмов было достигнуто у 27,7% и 12,5% больных соответственно ($p>0,05$).

Значимое восстановление пространственного мышления имело место лишь у больных 2-й и 3-й групп: в 80% и 63,6% случаях соответственно (χ^2 McNemar = 6,13; $p=0,01$ и χ^2 McNemar = 5,14; $p=0,02$), а также у больных 4-й группы, в которой по окончании лечения задание на копирование рисунка безошибочно выполняли все пациенты. В группах 1 и 5 купирование апраксии было достигнуто только у 16% больных ($p>0,05$).

Достоверное купирование тремора пальцев рук было выявлено лишь у больных 3-й группы: в 57,9% случаев (χ^2 McNemar = 9,09; $p=0,002$). У больных 4-й группы подобный результат был достигнут

в 31,1% случаев, у больных 1-й группы – в 16,7%, а у больных 2-й и 5-й групп – лишь в 13,4% случаев ($p>0,05$).

Значимое восстановление координации движений в результате проведенного лечения было отмечено лишь у больных 3-й и 4-й групп: в 68,7% и 57,1% случаев соответственно (χ^2 McNemar = 9,09; $p=0,002$ и χ^2 McNemar = 6,13; $p=0,01$). У больных 2-й, 1-й и 5-й групп купирование атаксии было достигнуто в 26,3%, 23,0% и 16,7% случаев соответственно ($p>0,05$).

Нормализация речи в виде улучшения ее темпа, ритма и мелодической структуры, а также почерка в виде слитного написания букв с сохранением полей строки при контрольном осмотре имели место у 74,2% (23/31) и 53,4% (23/43) больных от общего числа обследованных с выявленными до лечения дизартрией и дисграфией соответственно. При этом полное восстановление данных функций центральной нервной системы (ЦНС) было отмечено лишь у больных 4-й группы.

При анализе результатов психометрического тестирования достоверное уменьшение времени выполнения ТСЧ и ТЛ, а также уменьшение количества ошибок теста линий ($KO_{ТЛ}$) было выявлено во всех группах ($p<0,05$). Однако больные 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп в сравнении с 5-й группой выполняли ТСЧ значительно быстрее: за 58 (45–77), 61 (46–80), 58 (42–76) и 57 (44–74) с против 72 (56–92) с соответственно ($p<0,05$). Время выполнения ТЛ, а также $KO_{ТЛ}$ у больных сравниваемых групп значимо не различались ($p>0,05$) (рис. 2).

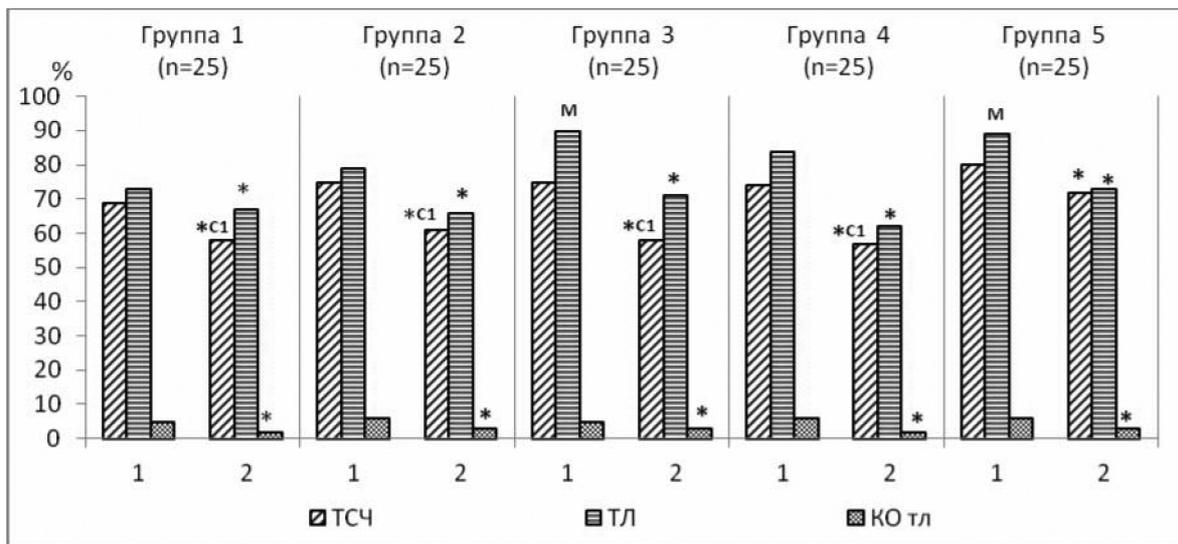


Рис. 2. Динамика результатов психометрического тестирования у больных ЦП на фоне лечения, Wilcoxon Matched Pairs Test / Mann – Whitney U-test, $p<0,05$; 1 – результаты до лечения, 2 – результаты после лечения; * – $p<0,05$ в сравнении с показателями своей группы до лечения; [C¹] – $p<0,05$ в сравнении с показателями у больных 5-й группы после лечения; [M] – $p<0,05$ в сравнении с показателями у больных 1-й группы до лечения

По окончании лечения встречаемость отдельных стадий ПЭ у больных сравнимых групп достоверно не различалась ($p>0,05$) (рис. 3).

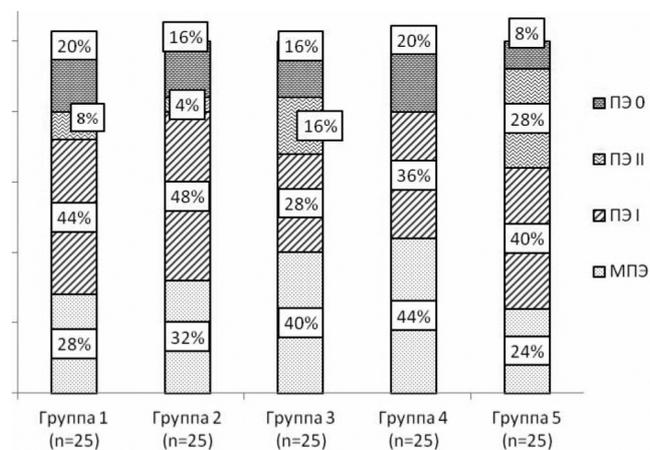


Рис. 3. Распределение больных ЦП различных терапевтических групп в зависимости от тяжести ПЭ после лечения, $n = 125$

Так, МПЭ была диагностирована в 42 (33,6%) случаях: у 11 (44%) больных 4-й группы, у 10 (40%) больных 3-й группы, у 8 (32%) больных 2-й группы, у 7 (28%) больных 1-й группы и у 6 (24%) больных 5-й группы соответственно. Умеренная ПЭ I и II стадии были выявлены в 49 (39,2%) и 14 (11,2%) случаях, причем ПЭ II стадии определялась лишь у пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 5-й групп.

Более того, в результате проведенного лечения проявления ПЭ отсутствовали у 20 (16,0%) больных ЦП. Так, при контрольном исследовании, включавшем оценку психоэмоциональных и нервно-мышечных расстройств, психического статуса и проведение психометрического тестирования, ПЭ не определялась у 5 (20%) больных 1-й и 4-й групп, у 4 (16%) больных 2-й и 3-й групп и у 2 (8%) больных 5-й группы.

Улучшение клинического течения ПЭ у больных ЦП сопровождалось уменьшением выраженности синдромов цитопении, цитолиза, холестаза, а также усилением белково-синтетической и детоксикационной функций гепатоцитов. При этом величина показателей периферической крови, за исключением количества эритроцитов и лейкоцитов, в изучаемых группах больных по окончании лечения значимо не различалась ($p>0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Динамика некоторых клинических показателей крови у больных ЦП на фоне лечения, Wilcoxon Matched Pairs Test /Mann – Whitney U–Test, Me (UQ–LQ), $p<0,05$

Показатель (норма)		Гемоглобин г/л (120 – 160)	Эритроциты $10^{12}/л$ (3,5 – 5,5)	Лейкоциты $10^9/л$ (4,8 – 8,5)	Лимфоциты % (19 – 37)	Тромбоциты, $10^9/л$ (200 – 350)	СОЭ, мм/ч (до 15)
Группа 1 $n = 25$	1	126 (108 – 135)	3,9 (3,2 – 4,1)	8,2 (5,6 – 9,5)	24 (16 – 30)	160 (109 – 211)	25 (13 – 45)
	2	134 (104 – 140)	4,0 (3,3 – 4,1)	5,5 (4,8 – 6,7) [A]	26 (18 – 33)	179 (112 – 217)	14 (10 – 30) [A]
Группа 2 $n = 25$	1	123 (98 – 126)	3,6 (3,1 – 3,7)	8,0 (5,2 – 9,3)	19 (16 – 30)	155 (106 – 198)	28 (16 – 46)
	2	121 (110 – 132)	3,9 (3,4 – 3,9)	5,8 (4,5 – 6,9) [A]	25 (19 – 36) [A]	184 (103 – 218) [A]	23 (10 – 42)
Группа 3 $n = 25$	1	123 (107 – 134)	3,9 (3,1 – 4,2)	7,8 (5,7 – 8,9)	21 (14 – 28)	150 (105 – 197)	31 (17 – 42)
	2	130 (113 – 141)	4,5 (3,6 – 4,7) [A, L, C1]	7,0 (5,2 – 7,6) [M, L, M1, C1]	26 (19 – 34) [A]	181 (115 – 220) [A]	25 (14 – 36)
Группа 4 $n = 25$	1	127 (101 – 133)	3,8 (3,2 – 4,1)	7,5 (4,1 – 8,9)	26 (14 – 28)	152 (115 – 180)	25 (15 – 36)
	2	130 (111 – 140)	4,1 (3,3 – 4,2)	5,6 (4,8 – 6,9) [A]	33 (25 – 35) [A]	187 (145 – 245) [A]	16 (10 – 31) [A]
Группа 5 $n = 25$	1	118 (89 – 125)	3,7 (2,9 – 4,1)	7,9 (4,2 – 9,5)	24 (13 – 26)	169 (98 – 211)	29 (13 – 41)
	2	122 (103 – 126)	3,8 (3,2 – 3,9)	5,8 (5,2 – 6,4) [A]	26 (17 – 33)	197 (101 – 191) [A]	25 (12 – 40)

1 – показатели до лечения, 2 – показатели после лечения; [A] – $p<0,05$ в сравнении с показателями исходного уровня своей группы; [L] – $p<0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы после лечения; [C1] – $p<0,05$ в сравнении с показателями 5-й группы после лечения.

Так, достоверное увеличение числа эритроцитов имело место лишь у больных 3-й группы, а лимфоцитов – у больных 2-й, 3-й и 4-й групп ($p < 0,05$). При этом содержание эритроцитов у больных 3-й группы было достоверно больше в сравнении со 2-й и 5-й группами ($p < 0,05$) и значимо не различалось в сравнении с 1-й и 4-й группами ($p > 0,05$). Значимое уменьшение количества лейкоцитов было выявлено во всех группах больных, за исключением 3-й группы, а уменьшение СОЭ – только лишь у больных 1-й и 4-й групп ($p < 0,05$). При этом содержание лейкоцитов у больных 1-й, 2-й,

4-й и 5-й групп было достоверно меньше в сравнении с 3-й группой: в 1,2 раз ($p < 0,05$).

Увеличение количества тромбоцитов отмечалось лишь у больных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп ($p < 0,05$). У больных 1-й группы динамика данного показателя не имела статистической значимости ($p > 0,05$).

Из биохимических показателей (табл. 2) значимое уменьшение активности АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП было выявлено во всех изучаемых группах, причем уровень АсАТ был достоверно меньше у больных 3-й группы в сравнении со 2-й и 5-й

Таблица 2

Динамика некоторых биохимических показателей крови у больных ЦП на фоне лечения, Wilcoxon Matched Pairs Test /Mann – Whitney U-Test, Me (UQ-LQ), $p < 0,05$

Показатель (норма)	Группа 1 (n = 25)		Группа 2 (n = 25)		Группа 3 (n = 25)		Группа 4 (n = 25)		Группа 5 (n = 25)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
АлАТ, Е/л (11 – 50)	70 (57 – 112)	49 (36 – 91) (A)	65 (49 – 95)	44 (35 – 76) (A)	62 (44 – 101)	45 (32 – 90) (A)	67 (31 – 110)	50 (32 – 86) (A)	65 (41 – 99)	51 (35 – 81) (A)
АсАТ, Е/л (11 – 50)	96 (64 – 135)	77 (55 – 119) (A)	111 (65 – 151)	88 (61 – 130) (A)	92 (48 – 116)	62 (42 – 86) (A) [L,C1]	97 (48 – 139)	78 (41 – 114) (A)	112 (48 – 174)	84 (41 – 126) (A)
Общий белок, г/л (63 – 87)	71 (67 – 72)	73 (68 – 74)	72 (67 – 75)	73 (66 – 78)	71 (65 – 70)	73 (65 – 74)	68 (62 – 71) [L]	75 (68 – 76) (A)	70 (68 – 72)	73 (68 – 76)
ПТИ, % (70 – 130)	74 (63 – 82)	76 (64 – 85)	65 (60 – 71) [M]	74 (61 – 79) (A)	70 (68 – 72)	76 (73 – 80) (A)	67 (61 – 72) [M]	74 (64 – 78) (A)	67 (59 – 73) [M]	71 (61 – 75)
Билирубин общий, мкмоль/л (6,8 – 26)	51 (18 – 100)	46 (11 – 94)	54 (14 – 101)	37 (12 – 90) (A)	55 (16 – 101)	34 (12 – 82) (A)	59 (24 – 108)	36 (13 – 85) (A)	60 (21 – 113)	41 (14 – 99) (A)
ГГТП, Е/л (11 – 63)	136 (66 – 308)	114 (60 – 190) (A)	139 (91 – 324)	120 (67 – 220) (A)	128 (92 – 305)	98 (54 – 178) (A)	133 (52 – 315)	104 (58 – 224) (A)	144 (76 – 323)	123 (60 – 221) (A)
ЩФ, Е/л (36 – 92)	122 (93 – 159)	112 (90 – 162) (A)	137 (101 – 194)	110 (83 – 172) (A)	122 (96 – 242)	91 (84 – 122) (A)	106 (101 – 179)	88 (71 – 147) (A)	144 (109 – 191)	127 (113 – 152) (A)
Амилаза, Е/л (28 – 100)	69 (51 – 83)	64 (56 – 80)	61 (42 – 105)	51 (32 – 72) (A)	64 (46 – 79)	53 (42 – 63) (A)	58 (37 – 86)	53 (39 – 77)	62 (31 – 92)	58 (35 – 81)
Мочевина, ммоль/л (1,7 – 8,3)	4,1 (2,7 – 5,9)	3,6 (3,2 – 5,3)	4,8 (2,1 – 6,5)	3,9 (2,9 – 5,5)	5,2 (3,4 – 7,9)	3,1 (1,8 – 4,6) (A)	3,9 (3,1 – 5,2)	3,2 (2,4 – 4,8)	4,8 (3,2 – 6,6)	3,9 (2,9 – 5,1)
Креатинин, мкмоль/л (40 – 104)	49 (18 – 69)	44 (14 – 51)	51 (33 – 65)	46 (30 – 55) [S]	50 (43 – 74)	31 (10 – 39) (A)	49 (18 – 72)	42 (16 – 54) [S]	53 (31 – 77)	49 (26 – 52) [S]

1 – показатели до лечения, 2 – показатели после лечения; (A) – $p < 0,05$ в сравнении с показателями исходного уровня своей группы; [M] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями исходного уровня 1-й группы; [L] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями исходного уровня 2-й группы; [S] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 3-й группы после лечения; [C1] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 5-й группы после лечения.

группами: в 1,4 раза ($p < 0,05$), и значимо не различался в сравнении с 1-й и 4-й группами ($p > 0,05$).

Достоверное снижение уровня БР имело место у больных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп, а уменьшение активности амилазы — лишь у больных 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$).

По окончании лечения значимое увеличение количества общего белка было отмечено лишь у больных 4-й группы, а величины ПТИ — у больных 2-й, 3-й и 4-й групп: в 1,1 раз соответственно ($p < 0,05$).

Величина показателей мезенхимально-воспалительного, холестатического, цитолитического (за исключением активности АсАТ) синдромов в сравниваемых группах достоверно не различалась ($p > 0,05$). При этом значимая динамика показателей азотистого обмена: уровня мочевины и креатинина, отражающих состояние детоксикационной функции печени, была выявлена лишь у больных 3-й группы. При этом содержание креатинина в данной группе было достоверно меньше в сравнении с другими изучаемыми группами: в 1,6 раз ($p < 0,05$). Уровень мочевины в группах значимо не различался ($p > 0,05$).

При оценке динамики показателей КЖ на фоне проведенной терапии достоверное увеличение значений по шкалам PF, RE, МН и GH: повышение уровня физической активности, ролевого эмоционального функционирования, психологического

здоровья с настроением и общего состояния здоровья с увеличением сопротивляемости болезни соответственно было выявлено во всех группах больных ($p < 0,05$) (рис. 4). При этом величина показателя МН у больных 2-й, 4-й и 5-й групп значимо не различалась ($p > 0,05$), но была достоверно больше в сравнении с 1-й и 3-й группами больных ЦП: 37 (26–45), 36 (28–43) и 35 (29–42) баллов против 30 (23–36) и 30 (25–37) баллов соответственно ($p < 0,05$).

Значимое увеличение показателей по шкалам RP и VT: увеличение объема повседневной деятельности и жизненного тонуса (чувства бодрости, увеличение силы, энергии) было выявлено лишь у больных 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп ($p < 0,05$). При этом значения показателя RP в данных группах больных достоверно не различались ($p > 0,05$) и составляли 8 (7–8), 8 (7–8), 7 (6–9) и 8 (8–9) баллов соответственно, а показатель VT был достоверно больше у больных 3-й группы: 43 (39–47) баллов против 38 (33–42), 38 (31–40) и 37 (34–41) баллов соответственно ($p < 0,05$). У больных 1-й группы величина данных параметров КЖ достоверно не различалась в сравнении с исходными данными ($p > 0,05$) и была достоверно меньше в сравнении с другими группами ($p < 0,05$).

Статистически значимое увеличение значений по шкале ВР после проведенного лечения, свиде-

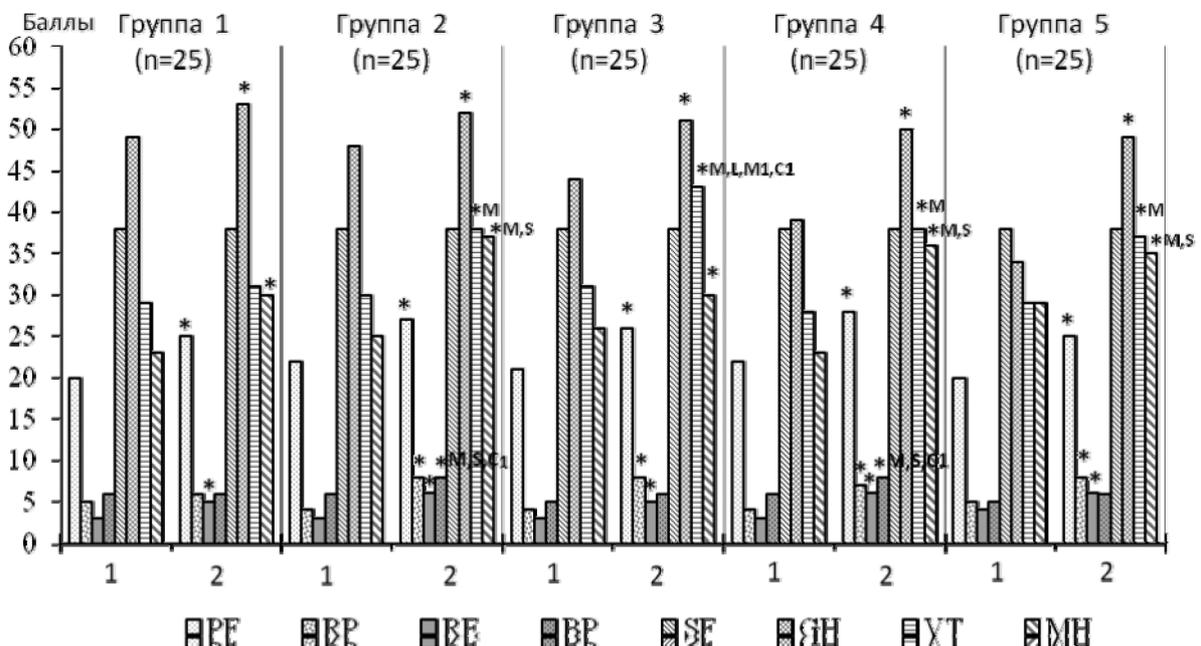


Рис. 4. Динамика показателей КЖ больных ЦП различных терапевтических групп, Wilcoxon Matched Pairs Test / Mann – Whitney U-test, $p < 0,05$; 1 – результаты до лечения, 2 – результаты после лечения; * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями своей группы до лечения; [M] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у больных 1-й группы до лечения; [L] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у больных 2-й группы после лечения; [S] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у больных 3-й группы после лечения; [M¹] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у больных 4-й группы после лечения; [C¹] – $p < 0,05$ в сравнении с показателями у больных 5-й группы до лечения

тельствующее об уменьшении интенсивности и (или) купировании болевого синдрома, его влияния на повседневную деятельность было выявлено лишь у больных 2-й и 4-й групп: 6 (4–6) против 8 (7–9) баллов – до и после лечения во 2-й группе, и 6 (4–7) против 8 (8–9) баллов – в 4-й группе, соответственно ($p < 0,05$). Причем уровень ВР в данных группах больных был достоверно больше в сравнении с 1-й, 3-й и 5-й группами: 8 (8–9) баллов против 6 (4–6), 6 (5–6) и 6 (5–7) баллов соответственно ($p < 0,05$).

Значения по шкале SF – уровень социальной активности в сравниваемых группах при контрольном исследовании достоверно не различался ($p > 0,05$) и в среднем для всех групп соответствовал величине, установленной до лечения: 38 (38–50) баллов.

Таким образом, улучшение клинического течения ПЭ вплоть до полного купирования данного синдрома, отмеченного у 16,0% больных ЦП, и, вместе с тем, уменьшение выраженности ПКН, что, в целом, сопровождалось улучшением КЖ, было достигнуто у большинства обследованных пациентов независимо от вида терапии – в 72 (57,6%) случаях. При этом клинически выраженная и статистически значимая динамика психоэмоциональных и нервно-мышечных проявлений ПЭ была отмечена лишь у тех пациентов, в комплексном лечении которых применяли стимул, пробиотик, а также комбинацию метронидазола с пробиотиком. Так, использование данных групп препаратов в равной степени способствовало достоверной нормализации уровня сознания в виде восстановления ритма сна и бодрствования, а также улучшению психического статуса в виде восстановления пространственного мышления. Также на фоне терапии метронидазолом в комбинации с пробиотическим препаратом, равно как и при лечении стимулом отмечалось значимое улучшение выполнения больными ЦП координаторных проб. При этом достоверное купирование постурального тремора было выявлено лишь в группе больных, принимавших стимул, а восстановление речи и почерка – у всех пациентов, получавших комбинацию метронидазола с пробиотиком.

Выраженное улучшение самочувствия в виде купирования проявлений астенического синдрома было достигнуто у всех обследованных, за исключением больных, получавших монотерапию метронидазолом, особенно в сравнении с пациентами, принимавшими стимул и пробиотик. Отсутствие значимой динамики астенического синдрома у больных, в лечении которых использовался метронидазол в виде монотерапии, могло быть связано с нарушением биотрансформации данного препарата в печени, накоплением его метаболитов и, соответственно, развитием нейротоксического эффекта [20, 21]. Од-

нако совместное использование метронидазола и пробиотика способствовало нивелированию данной нежелательной реакции, вероятно, за счет коррекции микробиоценоза кишечника и, следовательно, целого ряда положительных влияний: уменьшения выраженности системной эндотоксинемии, гипергаммониемии, некро-воспалительной активности гепатоцитов с улучшением их функционального состояния [16, 22], что клинически проявлялось достоверным купированием не только проявлений астении: слабости, утомляемости, головокружения, но и других психоэмоциональных и нервно-мышечных расстройств. Предположительно, подобные механизмы лежали в основе эффективности лечения, достигнутой и при монотерапии пробиотическим препаратом, что требует дальнейшего изучения. Также у больных ЦП, использовавших пробиотический препарат в качестве монотерапии или в комбинации с метронидазолом, было выявлено значимое в сравнении с другими группами уменьшение выраженности болевого синдрома и его влияния на повседневную деятельность пациентов.

Кроме того, использование пробиотика в режиме монотерапии или в комбинации с антибактериальными препаратами в сравнении с монотерапией метронидазолом способствовало достоверному улучшению процессов костномозгового кровотока и стабилизации функциональной активности гепатоцитов. При этом из вариантов комбинированной терапии наиболее значимое улучшение лабораторных показателей было отмечено у пациентов, получавших в качестве антибактериального препарата метронидазол.

Монотерапия метронидазолом не сопровождалась достоверным повышением жизненного тонуса, увеличением объема повседневной деятельности пациентов, а уровень настроения у них по окончании лечения был достоверно ниже в сравнении с больными, схема лечения которых включала использование пробиотического препарата.

Напротив, значимое купирование психоэмоциональных и нервно-мышечных расстройств у больных, получавших в качестве монотерапии стимул, было обусловлено его дезинтоксикационным и энергетическим потенциалом [23, 24]. Стимул представляет собой комбинацию двух естественных метаболитов: дикарбоновой кислоты – малата, и аминокислоты – L-цитруллина. Малат является промежуточным продуктом цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикла Кребса), посредством которого происходит синтез АТФ, необходимый для реализации обменных энергозависимых процессов. L-цитруллин является промежуточным метаболитом орнитинового цикла, который по закону массового действия ускоряет его оборот – стимулирует синтез мочевины в печени. Следовательно, данный препарат одновре-

менно способствует уменьшению гипераммониемии за счет ускорения обезвреживания аммиака и улучшению энергетического обмена в клетках путем усиления активности цитохромоксидазной системы и, соответственно, накопления макроэргических фосфатов [25].

Лабораторными критериями эффективности стимула были увеличение количества эритроцитов, причем значимое в сравнении с другими группами средств, увеличение числа лимфоцитов и тромбоцитов, стабилизация мембран гепатоцитов, улучшение их синтетической функции, а также улучшение процессов желчеобразования и желчевыделения. В сравнении с другими группами препаратов у пациентов, принимавших стимул, отмечалось достоверное снижение показателей азотистого обмена, что отражало улучшение детоксикационной функции печени. Кроме того, терапия стимулом в сравнении с использованием пробиотика и его комбинации с антибактериальными препаратами способствовала более выраженному и значимому повышению жизненного тонуса: субъективному увеличению чувства силы и энергии, что позволяет рассматривать данный препарат в качестве адаптогена, эффективно устраняющего патологическую реакцию ЦНС в ответ на эндогенную интоксикацию.

Достоверное уменьшение времени выполнения психометрических тестов имело место у всех больных независимо от вида терапии, однако пациенты, получавшие ципрофлоксацин в комбинации с пробиотиком, в сравнении с другими группами выполняли ТСЧ, отражающий быстроту познавательных процессов, значительно медленнее. Кроме того, терапия ципрофлоксацином в комбинации с пробиотическим препаратом сопровождалась менее значимой динамикой психоневрологических расстройств у больных ЦП. Между тем данный вид терапии способствовал улучшению лабораторных показателей и увеличению отдельных параметров КЖ пациентов. Использование ципрофлоксацина с целью селективной деконтаминации кишечника у больных ЦП даже в комбинации с пробиотиком, вероятно, в меньшей степени способствует элиминации аммониегенной флоры в сравнении с метронидазолом, обладающим значимой активностью в отношении большинства анаэробных микроорганизмов.

Заключение

В комплексном лечении больных ЦП с ПЭ минимальной — II стадии из представленных схем наиболее оптимальным является использование в качестве монотерапии цитрулина малата (стимула), пробиотического препарата, а также комбинации метронидазола с пробиотиком. Рациональное использование всех возможных методов воздействия на ключевые звенья патогенеза ПЭ позво-

ляет клиницисту более эффективно проводить последовательное этапное лечение этой сложной категории пациентов.

Литература

1. Подымова, С.Д. Болезни печени : руководство / С.Д. Подымова. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 768 с.
2. Ferenci, P. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci [et al.] // *J. Hepatol.* — 2002. — V. 35. — P. 716 — 721.
3. Bircher, J. Oxford Textbook of Clinical Hepatology / J. Bircher [et al.]. — 2nd edition. — New York.: Oxford University Press, 1999. — P. 764 — 783.
4. Poordad, F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy / F.F. Poordad // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — V. 25. (Suppl. 1). — P. 3 — 9.
5. Schalm, S.W. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning / S.W. Schalm // *J. Hepatol.* — 1998. — V. 28. — P. 45 — 49.
6. Bajaj, J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy / J.S. Bajaj // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — V. 31. — P. 537 — 547.
7. Chung, R.T. Cirrhosis and its complications / R.T. Chung, D. Podolsky // In Harrison's Principles of Internal Medicine / D.L. Kasper, E. Braunwald, A.S. Fauci, eds. — 16th edition. — New York.: McGraw-Hill, 2005. — P. 1858 — 1869.
8. Shawcross, D.L. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis / D.L. Shawcross [et al.] // *J. Hepatol.* — 2004. — V. 40. — P. 247 — 254.
9. Zhao, H.Y. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis / H.Y. Zhao [et al.] // *Chin. J. Dig.* — 2004. — V. 5. — P. 64 — 67.
10. Liu, Q. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / Q. Liu [et al.] // *J. Hepatol.* — 2004. — V. 39. — P. 1441 — 1449.
11. Marchesini G. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis / G. Marchesini [et al.] // *J. Hepatol.* — 1996. — V. 23. — P. 1084 — 1092.
12. Sidhu, S.S. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial) / S.S. Sidhu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — V. 106. — P. 307 — 316.
13. Morgan, M.H. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole / M.H. Morgan, A.E. Read, D.C. Speller // *Gut.* — 1982. — V. 23. — P. 1 — 7.
14. Dhiman, R.K. Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy / R.K. Dhiman [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — V. 45. — P. 1549 — 1552.
15. Mittal, V.V. Treatment of minimal hepatic encephalopathy: A randomised controlled trial comparing lactulose, probiotics and l-ornithine l-aspartate with placebo / V.V. Mittal [et al.] // *J. Hepatol.* — 2009. — 50 (Suppl.). — 471A.
16. Plauth, M. Longterm treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids: a double blind placebo-controlled cross over study / M. Plauth [et al.] // *J. Hepatol.* — 1993. — V. 17. — P. 308 — 314.
17. Liu, Q. Symbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis / Q. Liu [et al.] // *J. Hepatol.* — 2004. — V. 39. — P. 1441 — 1449.
18. Folstein, M.F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician /

M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J. Psychiatr. Res. — 1975. — V. 12. — P. 189–198.

19. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова ; под ред. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2007. — 313 с.

20. Практическое руководство Всемирного гастроэнтерологического общества (ВГО). Лечение асцита, осложняющего цирроз печени у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 82–88.

21. Loft, S. Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy / S. Loft [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1987. — V. 22. — P. 117–123.

22. Muscará, M.N. Plasma hydroxy-metronidazole / metronidazole ratio in patients with liver disease and in healthy volunteers / M.N. Muscará [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1995. — V. 40. — P. 477–480.

23. Malaguarnera, M. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double blind, placebo-controlled study / M. Malaguarnera [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2007. — V. 52. — P. 3259–3265.

24. Briand, J. Use of a microbial model for the determination of drug effects on cell metabolism and energetics: study of citrulline malate / J. Briand [et al.] // Biopharmaceutics & Drug Disposition. — 1992. — V. 13. — P. 1–22.

25. Goubel, F. Citrulline malate limits increase in muscle fatigue induced by bacterial endotoxin / F. Goubel [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 1997. — V. 75. — P. 205–207.

26. Callis, A. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels. Study in the animal and in man / A. Callis [et al.] // Drug. Res. — 1991. — V. 41. — P. 660–663.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru;

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: zsm@mail.ru;

Куртуков Максим Викторович — врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: maxkurt84@mail.ru;

Козлов Константин Вадимович — докторант кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru;

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.ru;

Сигидаев Алексей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: sigiday@yandex.ru;

Таланцева Марина Сергеевна — докторант кафедры терапии усовершенствования врачей №1 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8-911-091-23-33, e-mail: selmarina07@rambler.ru.