

Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина

Е.В.Максимова[✉], И.Л.Кляритская

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7

[✉]HelenMaksimovatt@mail.ru

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это частое осложнение и одно из наиболее тяжелых проявлений болезней печени, сильно ухудшающее качество жизни как самих пациентов, так и тех, кто за ними ухаживает. Кроме того, когнитивные нарушения, связанные с циррозом печени, приводят к более значительным затратам ресурсов здравоохранения у взрослых пациентов, чем какие-либо другие проявления болезней данного органа.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости и степени ПЭ при развитии лекарственных поражений печени (ЛПП) во время проведения химиотерапии у больных раком молочной железы и раком яичников и пациентов с ревматоидным артритом, получающих длительную терапию метотрексатом, в зависимости от наличия сахарного диабета, и оценить эффективность лечения ПЭ при помощи L-орнитин-L-аспартата.

Материалы и методы. В группы исследований вошли 52 женщины, больные раком яичников, и 53 – раком молочной железы, у которых на фоне химиотерапии развились ЛПП, а также 88 пациентов с ревматоидным артритом, у которых ЛПП развились на фоне длительной (более 5 лет) терапии метотрексатом. Степень ПЭ определялась с помощью шкалы West-Haven и теста на критическую частоту мельканий с использованием гепатоанализатора Hepatonorm™ (Германия) на 0-й (исходно) и 8-й (по окончании лечения) неделях исследования. Пациенты с ПЭ получали терапию L-орнитин-L-аспартатом по 1 пакету гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки.

Результаты. ПЭ (в частности, минимальная ПЭ) – частое проявление ЛПП и в группе пациентов с ревматоидным артритом, длительно получающих терапию метотрексатом, и у пациенток, проходящих курсы химиотерапии по поводу рака молочной железы и рака яичников. Сахарный диабет является фактором риска ЛПП, отрицательно влияющим на степень ПЭ.

Выводы. Лечение L-орнитин-L-аспартатом на протяжении 8 нед доказало свою эффективность в купировании проявлений ПЭ, что подтверждается результатами теста на критическую частоту мельканий.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, химиотерапия, рак молочной железы, рак яичников, ревматоидный артрит, L-орнитин-L-аспартат.

Для цитирования: Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019

Clinical Trial

Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine

Е.В.Максимова[✉], I.L.Kliaritskaia

S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University

[✉]HelenMaksimovatt@mail.ru

Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent complication and one of the most debilitating manifestations of liver disease, severely affecting the lives of patients and their caregivers. Furthermore, cognitive impairment associated with cirrhosis results in utilization of more health care resources in adults than other manifestations of liver disease.

The aim of the study: To study the incidence and degrees of hepatic encephalopathy in patients with drug-induced liver disease (DILD) during chemotherapy (CT) of breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) and in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving long-term methotrexate therapy, depending on the presence of diabetes mellitus (DM), and evaluate the efficacy of HE treatment with L-Ornithine-L-aspartate.

Materials and methods. The study groups included 52 patients with OC and 53 patients with breast cancer who developed DILD on the background of chemotherapy, as well as 88 patients with RA whose DILD developed on the background of long-term (more than 5 years) methotrexate therapy. The degree of hepatic encephalopathy was determined using the West-Haven scale and the critical flicker frequency test (CFF) using the Hepatonorm™ (Germany) hepatoanalyzer at 0 (initially) and 8 (at the end of the treatment) weeks of study. Patients with HE received L-ornithine-L-aspartate therapy for 1 packet of granules, previously dissolved in 200 ml of liquid, 3 times a day.

Results. Hepatic encephalopathy (in particular, minimal HE) is a frequent manifestation of DILD in the group of patients with rheumatoid arthritis who have been receiving long-term methotrexate therapy, and in patients undergoing CT for breast and ovarian cancer. Diabetes mellitus is a risk factor for DILD, which adversely affects the degree of HE.

Conclusions. Treatment with L-ornithine-L-aspartate for 8 weeks proved to be effective in cupping of HE manifestations, which is confirmed by the results of CFF test.

Key words: hepatic encephalopathy, liver treatment, chemotherapy, breast cancer, ovarian cancer, rheumatoid arthritis, L-ornithine-L-aspartate.

For citation: Maksimova E.V., Kliaritskaia I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019

Взаимосвязь печени и центральной нервной системы

Вопрос о роли поражения печени и нарушения ее функций в возникновении различных психозов и заболеваний нервной системы имеет длинную историю и все еще является открытым. Так, учение о связи мозговой деятельности с функцией печени было широко распространено еще

у античных врачей. Влияние печени на психическую деятельность было известно с древнейших времен. Около 2000 г. до н.э. вавилоняне считали печень источником способностей к предсказанию и ясновидению и использовали название этого органа как слово, обозначающее «душу» или «настроение». В древнекитайской медицине (Neiching, 1000 лет до н.э.) печень рассматривалась как хранилище

Таблица 1. Стадии (степени) ПЭ

Стадия (степень)	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная, скрытая)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия I (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия II (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия III (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия IV (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

крови и вместилище души. В 460–370 г. до н.э. Гиппократ описал больного гепатитом, который «лаял, как собака, не мог остановиться и говорил вещи, которые невозможно было понять». Кроме того, Гиппократ считал, что «в зависимости от того, находится ли болезнь мозга в связи с расстройством отделения слюны или желчи, душевнобольные тихи, угнетены и боязливы, или, напротив, буйны и разрушительны». Давно уже при болезнях печени у больных отмечалось озлобление, раздражительное настроение и депрессивное состояние. В XIX в. подчеркивали значение нарушения функции печени в происхождении некоторых психозов и выделяли особое психотическое состояние – *folie heratique*. В конце XIX в. была выдвинута гипотеза, что причиной изменений нервной системы при болезнях печени является интоксикация желчью [1].

Патогенез поражений нервной системы при патологии печени и желчных путей сложен. Его основу образуют нарушения дезинтоксикационной функции печени и различных видов обмена – белкового, липидного, углеводного, водно-электролитного, витаминного и др. Имеет значение и то, что патология печени отрицательно влияет на функцию других органов, в частности селезенки, поджелудочной железы и почек. Последнее подтверждается частым развитием гепатолиенального или гепаторенального синдромов (увеличение селезенки, олигурия вплоть до анурии, азотемия и т.д.) [2].

Развитие самого тяжелого синдрома нервно-психических нарушений – портальной энцефалопатии и энцефаломиелопатии – зависит от течения цирроза печени. При быстром нарастании затруднений в токе крови из воротной вены через печень опасность появления симптомов энцефалопатии большая, чем в случаях медленного нарастания процесса. В последнем случае нервная система имеет больше возможности адаптироваться к увеличению количества аммиака в крови. Быстрое нарастание затруднений в циркуляции портальной крови через печень влечет за собой ускоренное развитие коллатеральных путей для тока крови из воротной вены в полые вены (через околопупочную вену, вены желудка, пищевода и т.д.), способствует поступлению в мозг крови, не подвергшейся дезинтоксикации и богатой аммиаком, сдвигу кислотно-щелочного состояния в сторону алкалоза [1].

В настоящее время, учитывая опыт и накопленные знания, можно выделить как минимум три типа взаимосвязей функций нервной системы и печени: строгая зависимость церебрального метаболизма от поддержания нормального уровня гликемии, который в существенной степени контролируется печенью; зависимость функций нервной системы от содержания ряда микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ; детоксикация нейротоксичных веществ, главную роль в которой играет печень [1, 2].

Определение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – потенциально обратимое расстройство центральной нервной системы, кото-

рое обусловлено метаболическими расстройствами, возникающими в результате печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических или психических нарушений с различной степенью выраженности – от субклинических до комы. ПЭ встречается примерно у 60–70% пациентов с хроническими заболеваниями печени. Условиями для установления диагноза ПЭ служат наличие проявлений печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования и исключение церебральных нарушений иной природы [3–5].

ПЭ может осложнять течение почти всех заболеваний печени, как острых, так и хронических. Так, к основным заболеваниям, при которых может развиваться ПЭ, относятся [4, 5]:

- цирроз печени;
- вирусные гепатиты;
- опухоли печени;
- жировой гепатоз беременных;
- лекарственный гепатит;
- передозировка некоторых препаратов;
- острый холангит и т.д.

Классификация ПЭ

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2014 г. ПЭ должна классифицироваться в соответствии со всеми следующими 4 факторами [3–5].

I. Так, в зависимости от основного заболевания, согласно классификации ПЭ, предложенной в 1998 г. на съезде специалистов в этой области [6], ПЭ делится на типы А, В, С:

- А (Acute) – связана с острой печеночной недостаточностью;
- В (Bypass) – связана с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует;
- С (Cirrhosis) – связана с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

II. По тяжести проявлений. ПЭ подразделяется на явную (клинически выраженную) и скрытую, или минимальную (минПЭ). Явная ПЭ делится на 4 степени (табл. 1).

III. По течению заболевания:

- эпизодическая ПЭ;
- рецидивирующая ПЭ – это приступы ПЭ, которые происходят с временным интервалом 6 мес или меньше;
- персистирующая ПЭ представляет образец поведенческих нарушений, которые присутствуют постоянно и перемежаются с рецидивами явной ПЭ.

IV. В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется на:

- непровоцируемую (спонтанную);
- провоцируемую (индуцированную), при этом должен быть указан провоцирующий фактор. Последние могут быть идентифицированы почти при всех приступах эпизодической ПЭ типа С. В этом случае должен идти актив-

Эпизодическая	Рецидивирующая
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечное кровотечение	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неопределенные
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неопределенные	Желудочно-кишечное кровотечение

Тип	Степень	Течение	Форма	Спонтанная или индуцированная
А	МинПЭ	Скрытая	Эпизодическая	Спонтанная
	1-я			
В	2-я	Явная	Рецидивирующая	Индуцированная (указать причину)
	3-я		Персистирующая	
С	4-я			

Степень ПЭ	Уровень аммиака артериальной крови
0-я	В норме
1-я	Увеличен до 1,33 раза от ВГН
2-я	Увеличен в 1,33–1,67 раза от ВГН
3-я	Увеличен в 1,67–2 раза от ВГН
4-я	Увеличен более чем в 2 раза от ВГН

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

Время, с	Баллы	Стадия (степень) ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

ный поиск провоцирующих факторов, и лечение назначается после того, как они будут найдены (табл. 2) [3, 4].

Каждый случай и приступ ПЭ должны быть описаны и классифицированы в соответствии со всеми 4 критериями, приведенными в табл. 3 [3, 4].

Недавно был предложен 5-й компонент классификации, основанный на выявлении факта наличия или отсутствия у пациента рецидивирующей печеночной недостаточности [6, 7].

Диагностика ПЭ

Диагностика ПЭ осуществляется на основании клинико-anamnestических данных и лабораторных признаков поражения печени. Для оценки жизненного прогноза пациента необходимо правильно определить степень (стадию) ПЭ, так как этот критерий входит в систему оценки тяжести цирроза – классификацию Чайлд–Пью. Важно помнить, что после появления клинически выраженной ПЭ в течение 1 года выживает 42% больных, а в течение 3 лет – всего 23% [8].

При этом диагностика 4 клинических степеней манифестной ПЭ (степени 1–4) является простой и надежной.

Однако важно в первую очередь распознать латентную ПЭ (степени 0, 0–1), которая также называется субклинической ПЭ, или минПЭ [9].

При минПЭ нельзя обнаружить клинически никакие психические или неврологические дефекты, и ни один из лабораторных параметров не может предоставить любые достоверные данные, поэтому диагностика данной степени ПЭ представляет наибольшие сложности. Тем не менее некоторые (по-прежнему обратимые) нейрофизиологические и нейропсихологические отклонения от нормы могут быть количественно определены [10]. Распознавание этой формы крайне важно, так как частота минПЭ у больных циррозом достигает 50–70%, т.е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии; кроме того, минПЭ сопровождается неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в том числе при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [4, 9].

Диагноз ПЭ устанавливают на основании клинических симптомов и клинико-лабораторных признаков нарушения функции печени. Необходимо оценить сознание, поведение, интеллект, неврологический статус (тремор, изменение почерка, психометрические тесты) [11, 12].

К клиническим проявлениям минПЭ, которые помогут заподозрить ПЭ, относятся:

- нарушение зрительного восприятия;
- снижение внимания и памяти;
- замедление процесса мышления;
- нарушение концентрации внимания;
- снижение работоспособности;
- уменьшение скорости реакции;
- раздражительность [13].

Определение уровня аммиака

У большинства пациентов с ПЭ (более 90%) уровень аммиака в крови значительно повышен (табл. 4). Вместе с тем нормальная концентрация не должна являться основанием для исключения диагноза ПЭ [4, 9].

Психометрическое тестирование

Применяется для выявления минПЭ и детализации психических нарушений при ПЭ I и II стадий (степеней) [14]. В прошлые три десятилетия было разработано 50 простых психометрических тестов скрининга (в различных комбинациях). Выделяют две группы тестов: тесты на быстроту познавательной реакции (например, тест связи чисел) и тесты на точность тонкой моторики (например, тест копирования линий или линейный лабиринт) [15].

Например, при выполнении самого известного и широко распространенного в клинической практике теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценка теста является временем, затраченным пациентом на его выполнение, включая время, необходимое для исправления ошибок (табл. 5). Чувствительность психометрических тестов в выявлении минПЭ составляет 70–80% [16].

Кроме того, в диагностике ПЭ, в частности скрытой, или минПЭ, можно использовать следующие психометрические тесты:

1. Тест исключения по алфавиту.
2. Спиральный тест Архимеда.
3. Тест блочной конструкции.
4. Тест точек и кружков.
5. Тест цветных слов.
6. Тест интервала пальцев.
7. Тест с точками.
8. Тест на распознавание почерка.
9. Тест линейного лабиринта.
10. Тест копирования линий.
11. Логический индуктивный тест.

Таблица 6. Дифференциальная диагностика ПЭ	
Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабетическая	Гипогликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, лактоацидоз
Алкогольная	Интоксикация, синдром отмены (абстиненция), энцефалопатия Вернике
Лекарственная	Бензодиазепины, нейролептики, опиоиды
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	Гипонатриемия, гипокалиемия
Несудорожная эпилепсия	
Психиатрические нарушения	
Внутричерепное кровоотечение или инсульт	
Тяжелый медицинский стресс	Органная недостаточность или воспаление
Другие проявления	
Деменция	Первичная и вторичная
Поражения мозга	Травматические, новообразования, гидроцефалия нормального давления
Синдром обструктивного апноэ сна	

12. Тест на определения памяти для дизайна.
13. Тест чисел и символов.
14. Тест лабиринта восприятия.
15. Тест матриц Равена.
16. Тест последовательного вычитания.
17. Тест на сооружение звезды.
18. Тест пересказа текста.
19. Отслеживание геометрических фигур.
20. Тест визуальной конструкции двигателя.
21. Тест на зрительную память.
22. Тест на запоминание пары слов [17–19].

Определение критической частоты мельканий (CFF – critical flicker frequency)

Принцип определения критической частоты мельканий (КЧМ) был впервые внедрен E.Schafhäutl в 1855 г. и позднее разработан для клинического использования Л.Голдбергом в 1943 г. [20]. Этот метод с тех пор широко применяется в дифференциальной диагностике органических синдромов головного мозга. Он впервые был использован у пациентов с латентной ПЭ в 2002 г. Для диагностики ПЭ с помощью КЧМ применяется гепатоанализатор Hepatonorm™ – это прибор, дающий возможность быстро и просто провести точные, надежные и воспроизводимые анализы частоты мельканий [9]. На рис. 1 представлен внешний вид прибора.

Суть исследования состоит в следующем: пациент видит то, что ему представляется постоянным красным свечением на экране, которое на самом деле – мелькание высокой частоты (рис. 2).

Анализатор частоты мельканий вызывает инфрафовеальный световой стимул с определенными импульсами света заданной длины волны и яркости, который постепенно снижается начиная с частоты 60 Гц. Инфрафовеальный стимул гарантируется вогнуто-выпуклой системой линз, которая ведет аккомодацию глаза к виртуальной картине источника света. Во время проведения исследования частота красного света, который изначально генерируется как высокочастотный импульс (60 Гц), создает у пациента ощущение постоянного света, постепенно уменьшается до того момента, пока не сменяется мельканием. Больному необходимо отметить это изменение нажатием кнопки. КЧМ, на которой данное восприятие меняется, измеряется несколько раз после этапа практики, и высчитывается среднее значение 8–9 результатов измерений. Это среднее значение и называется КЧМ и используется для оценки тяжести ПЭ [9, 21–23].

Мелькание, как правило, определяется тестируемыми людьми при значениях более 42 Гц с индивидуальными вариациями. У пациентов с минПЭ это происходит ниже

Рис. 1. Внешний вид гепатоанализатора Hepatonorm™.



Рис. 2. Красное свечение на экране, которое видит пациент во время исследования КЧМ.

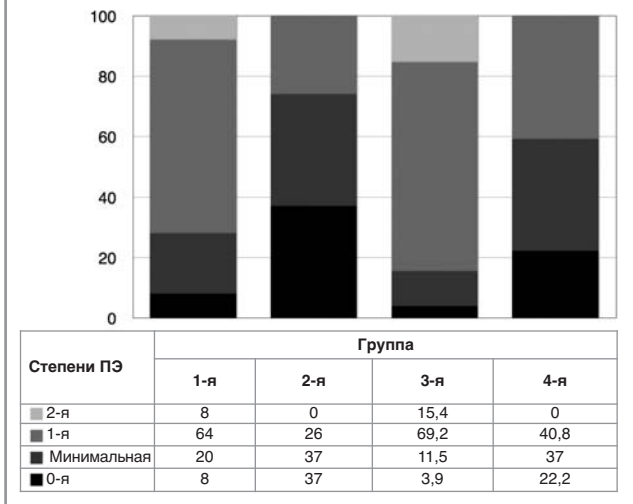


39 Гц (критическая величина), при 1-й степени ПЭ – при значениях 35,9–32 Гц, 2-й степени ПЭ – 31,9–28 Гц, 3-й степени ПЭ – при значениях ниже 27,9 Гц [9].

Применение в комплексной диагностике гепатоанализатора позволяет улучшить точность диагностики за счет того, что значительное снижение КЧМ происходит при прогрессировании ПЭ. Кроме того, определение КЧМ тесно коррелирует с другими методами диагностики ПЭ – электроэнцефалографией, уровнем аммиака сыворотки крови и психометрическими тестами. Чувствительность и специфичность измерения частоты мельканий с критической величиной в 39 Герц дают практически 100% диагноз клинической ПЭ. Очень важным фактором, который позволяет рекомендовать применение данного метода исследования в клинической практике, является то, что определение КЧМ позволяет достоверно диагностировать не только манифестные стадии, но и минимальную (доклиническую) степень ПЭ, что дает возможность при исследова-

Степени ПЭ	Локализация опухоли					
	РЯ (n=52)		РМЖ (n=53)		Всего (n=105)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2-я	2	3,85	4	7,54	6	5,71
1-я	23	44,23	29	54,72	52	49,52
МинПЭ	15	28,84	13	24,53	28	26,67
0-я	12	23,08	7	13,21	19	18,10

Рис. 3. Распределение степеней ПЭ по группам у больных РМЖ и РЯ в зависимости от наличия СД, %.



нии в динамике своевременно и адекватно ее корректировать и контролировать эффективность лечения [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ПЭ основывается на исключении других неврологических и соматических заболеваний и интоксикаций [2]. Поскольку специфические особенности, которые позволяли бы дифференцировать ПЭ от других дисметаболических энцефалопатий, отсутствуют, принципиально важно исключить иные причины нарушения сознания больного.

При проведении дифференциальной диагностики следует рассмотреть общие расстройства, изменяющие уровень сознания, и признаки, характерные для данных видов расстройств (EASL, 2014); табл. 6.

Наиболее часто приходится дифференцировать ПЭ и печеночную кому от нарушений мозгового кровообращения, уремической, хлоропенической, алкогольной и других ком. Обычно больших дифференциально-диагностических трудностей не возникает, так как у больных с ПЭ, как правило, имеются желтуха, печеночный запах изо рта, соответствующие указания в анамнезе на заболевания печени, токсические гепатотропные воздействия. Необходимо учитывать также и результаты лабораторных исследований [3].

В 2010–2017 гг. на базе ревматологического отделения ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко» и отделения химиотерапии (ХТ) ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М.Ефетова» было проведено исследование.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости и степени ПЭ при развитии лекарственных поражений печени (ЛПП) во время проведения ХТ у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) и пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих длитель-

ную терапию метотрексатом, в зависимости от наличия сахарного диабета (СД), и оценить эффективность лечения ПЭ при помощи L-орнитин-L-аспартата (LOLA).

Материалы и методы

В группы исследований вошли 52 пациентки с РЯ и 53 – с РМЖ, у которых на фоне ХТ развились ЛПП, а также 88 пациентов с РА, у которых ЛПП развились на фоне длительной (более 5 лет) терапии метотрексатом.

Диагноз ЛПП устанавливался на основании следующих критериев:

- 1) анамнез (четкая временная связь между началом проведения ХТ или терапии метотрексатом и клинико-лабораторной картиной заболевания, регресс симптоматики после ее отмены);
- 2) исключение другой возможной этиологии поражения печени (исключение вирусных и наследственных заболеваний печени, исключение употребления алкоголя в клинически значимых дозах);
- 3) данные клинико-лабораторных методов исследования (повышение уровня АЛТ/АСТ и/или щелочной фосфатазы более 2 норм) [24, 25].

Степень ПЭ определялась с помощью шкалы West-Naven и теста на КЧМ с использованием гепатоанализатора Hepatonorm™ (Германия) на 0 (исходно) и 8-й (по окончании лечения) неделях исследования.

Пациентам с ПЭ в комплекс лечения был добавлен LOLA по 1 пакету гранул, предварительно растворенных в 200 мл жидкости, 3 раза в сутки, на протяжении 8 нед.

LOLA является стабильной солью двух аминокислот. L-орнитин стимулирует метаболизм мочевины, что приводит к катаболизму аммиака. LOLA обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитинный цикл. LOLA повышает толерантность к белку и имеет анаболическое действие, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты.

Результаты и их обсуждение

При проведении теста на КЧМ для определения степени ПЭ в группах пациенток с РМЖ и РЯ было выявлено (табл. 7), что в 81,9% случаев зарегистрирована ПЭ той или иной степени, что подчеркивает значение проведения теста на КЧМ у онкогинекологических пациенток. Чаще всего регистрировалась ПЭ 1-й степени (49,52%), второй по частоте встречаемости оказалась минПЭ – она наблюдалась в 26,67% случаев. Если говорить о ПЭ 2-й степени, то в целом она регистрировалась у 5,71% пациенток, но в группе больных РМЖ она выявлялась почти в 2 раза чаще (в 1,96 раза), чем в группе пациенток с локализацией опухоли в яичниках (7,54% против 3,85% соответственно).

Для изучения влияния СД на течение ЛПП пациентки были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошли 25 больных РЯ и сопутствующим СД 2-го типа; во 2-ю – 27 больных РЯ без СД; в 3-ю – 26 больных РМЖ и сопутствующим СД 2-го типа; в 4-ю – 27 пациенток с РМЖ без СД.

Распределение степеней ПЭ по группам при учете такого фактора риска, как СД, выглядело следующим образом (рис. 3).

Таблица 8. Степени ПЭ в зависимости от сопутствующего СД в группе пациентов с РА

Степень ПЭ	1-я группа (n=44) – с СД 2-го типа		2-я группа (n=44) – без СД	
	абс.	%	абс.	%
1-я	24	54,55	0	0
МинПЭ	15	34,09	28	63,64
0-я (норма)	5	11,36	16	36,36

Как видно из представленных на рис. 3 данных, СД оказывал влияние и на степень ПЭ: так в группах пациенток с сопутствующим СД (в 3-й группе – больных РМЖ и 1-й группе – больных РЯ) была зарегистрирована наибольшая частота встречаемости ПЭ 1-й степени (69,2% в 3-й группе и 64,0% – в 1-й) против 26% во 2-й группе (РЯ без СД) и 40,8% в 4-й группе (РМЖ без СД). С одинаковой частотой встречалась минПЭ в группах с СД (по 37,0% соответственно). Все это позволяет сделать вывод о том, что СД отрицательно влияет на развитие ПЭ и приводит к большей степени выраженности ПЭ, что необходимо учитывать при назначении терапии сопровождения данной категории больных.

После 8 нед терапии LOLA ни у одной из онкогинекологических пациенток не была зарегистрирована ПЭ 1 и 2-й степени, у 23,08% больных РЯ и 20,75% – РМЖ была выявлена минПЭ, у оставшихся женщин после лечения тест на КЧМ показал нормальные результаты, что говорит об отсутствии ПЭ.

Степени ПЭ в группе пациентов с РА, получающих длительную терапию метотрексатом (n=88), распределились следующим образом (рис. 4): примерно у 1/2 была выявлена минПЭ – 43 (48,86%); ПЭ 1-й степени отмечалась у 24 (27,27%) человек, и только у 21 (23,87%) больного в группе РА были получены нормальные результаты теста на КЧМ, свидетельствующие об отсутствии ПЭ.

В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД группы пациентов с РА были поделены поровну (по 44 человека в каждой). Итак, в 1-ю группу вошли пациенты с сопутствующим СД 2-го типа, во 2-ю (n=44) – без СД.

Как видно из табл. 8, у большей части пациентов 1-й группы (т.е. группы с сопутствующим СД) была зарегистрирована ПЭ 1-й степени (54,55%), в то время как ни у одного из обследуемых больных 2-й группы (т.е. без СД) не была выявлена ПЭ 1-й степени. Во 2-й группе преобладали пациенты с минПЭ (они составили 63,64% от общего числа пациентов данной группы). Оставшаяся часть пациентов 2-й группы (36,36%) показала нормальные значения теста на КЧМ, свидетельствующие об отсутствии ПЭ. Таких больных было в 3,2 раза больше, чем пациентов с ПЭ 0-й степени в 1-й группе.

Данные исследований доказывают тот факт, что СД является фактором риска ЛПП и оказывает отрицательное влияние на степень ПЭ.

После 8 нед лечения в группе больных РА ни у одного человека не регистрировалась ПЭ 1-й степени, у 20 (22,73%) была выявлена минПЭ, и у большинства (77,27%) при проведении контрольного исследования на КЧМ получены нормальные результаты, свидетельствующие об отсутствии ПЭ (рис. 5).

По результатам исследования разработан и применен способ диагностики ПЭ: патент №70779. UA. А61К 36/00, А61К 35/00 «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (Украина), патент №164771. RU. А61К 36/00, А61К 35/00 «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (Россия).

Выводы

ПЭ (в частности, минПЭ) – частое проявление ЛПП и в группе пациентов с РА, длительно получающих терапию метотрексатом, и группе женщин, проходящих курсы ХТ

Рис. 4. Распределение степеней ПЭ в группе пациентов с РА до лечения, %.

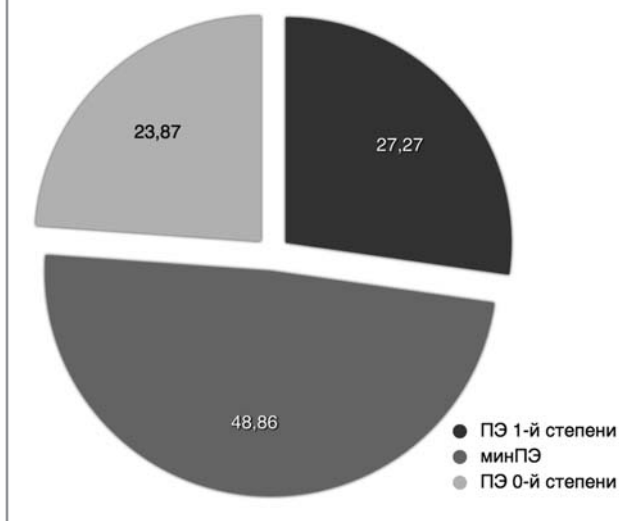
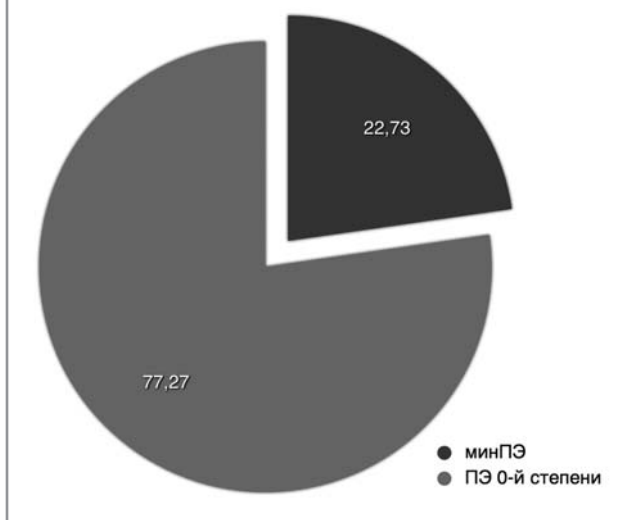


Рис. 5. Распределение степеней ПЭ в группе пациентов с РА после лечения LOLA, %.



по поводу РМЖ и РЯ. СД остается фактором риска ЛПП, отрицательно влияющим на степень ПЭ. Лечение LOLA на протяжении 8 нед доказало свою эффективность в купировании проявлений ПЭ, что подтверждается результатами теста на КЧМ, который позволяет достоверно диагностировать не только манифестные стадии, но и минимальную (доклиническую) степень ПЭ.

Литература/References

- Lockwood AH. Hepatic Encephalopathy. Neurology and General Medicine. Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia, 2008; p. 265–79.
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. РЖГГК. 2016; 1: 44–53. / Pavlov Ch.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Pechenochnaya ehncefalopatiya: patogenez, klinika, diagnostika, terapiya. RZHGGK. 2016; 1: 44–53. [in Russian]

3. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014.
4. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Григоренко Е.И. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I). *Крымский терапевт. журн.* 2015; 4 (27): 28–35. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V., Grigorenko E.I. Pechenochnaia entsefalopatiia pri khronicheskikh zabolevaniakh pecheni: klinicheskie prakticheskie rekomendatsii (chast' I). *Krymskii terapevt. zhurn.* 2015; 4 (27): 28–35. [in Russian]
5. Кляритская И.Л., Максимова Е.В., Стилиди Е.И. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть II). *Крымский терапевт. журн.* 2016; 1 (28): 28–34. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V., Stilidi E.I. Pechenochnaia entsefalopatiia pri khronicheskikh zabolevaniakh pecheni: klinicheskie prakticheskie rekomendatsii (chast' II). *Krymskii terapevt. zhurn.* 2016; 1 (28): 28–34. [in Russian]
6. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011; 54:1030–40.
7. Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014; 60: 275–81.
8. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011; 28: 233–51.
9. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Изучение корреляции нового метода диагностики печеночной энцефалопатии (критической частоты мельканий) с клинико-лабораторными методами у онкобольных на химиотерапии. *Крымский терапевт. журн.* 2010; 1 (2): 148–52. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Izuchenie korrelyatsii novogo metoda diagnostiki pechenochnoi entsefalopatii (kriticheskoi chastoty mel'kaniy) s kliniko-laboratornymi metodami u onkobil'nykh na khimioterapii. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2010; 1 (2): 148–52. [in Russian]
10. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 138: 2332–40.
11. Riggio O, Ridola L, Pasquale C et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 181–3.
12. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
13. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 253–67.
14. Montagnese S, De Pitta C, De Rui M et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 59: 705–12.
15. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009; 50: 2014–21.
16. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012; 55: 1164–71.
17. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013; 28: 231–4.
18. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008; 135: 1591–600.
19. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy – an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 739–47.
20. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47: 67–73.
21. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 785–90.
22. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879–85.
23. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011; 26: 135–9.
24. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Поражение печени у пациентов с сахарным диабетом. *Крымский терапевт. журн.* 2010; 2 (2): 8–13. / Klyaritskaia I.L., Maksimova E.V. Porazhenie pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2010; 2 (2): 8–13. [in Russian]
25. Максимова Е.В. Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии. *Крымский терапевт. журн.* 2011; 1: 89–92. / Maksimova E.V. Lekarstvennye porazheniia pecheni u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy i rakom yaichnikov pri razlichnykh rezhimakh khimioterapii. *Krymskii terapevt. zhurn.* 2011; 1: 89–92. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: HelenMaksimovatt@mail.ru

Кляритская Ирина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) фак-та подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»