

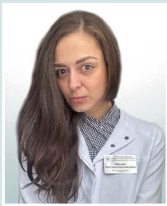
Doi: 10.52341/20738080_2024_133_6_23

МИНИМАЛЬНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ 12-МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ



БАКУЛИН И. Г.,

д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-терапевт Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Ленинградской области, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в запасе, igbakulin@yandex.ru



ИВАНОВА К.Н.,

врач-гастроэнтеролог Клинической больницы имени Петра Великого ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, napoleonovna20@gmail.com

Настоящее исследование посвящено изучению эффективности применения различных режимов рифаксимины-α для оптимизации лечебно-профилактических подходов при циррозе печени с минимальной печеночной энцефалопатией, а также для прогнозирования течения заболевания и рисков осложнений.

Ключевые слова: цирроз печени, печеночная энцефалопатия, лечебно-профилактические подходы при циррозе печени.

MINIMAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER: EFFICIENCY OF TREATMENT AND A POSSIBILITY TO PREDICT THE COURSE OF THE DISEASE. 12-MONTH FOLLOW-UP RESULTS

Bakulin I., Ivanova K.

This study is focused on efficiency of various rifaximin-α regimens in order to optimize the treatment and preventive approaches for cirrhosis of the liver with minimal hepatic encephalopathy, as well as to predict the course of the disease and the risk of complications.

Key words: cirrhosis of the liver, hepatic encephalopathy, treatment and preventive approaches for cirrhosis of the liver.

Введение

На сегодняшний день заболеваемость циррозом печени (ЦП) в мире составляет от 20 до 40 случаев на 100 тыс. населения, при этом этот показатель продолжает неуклонно расти. С 1990 по 2017 гг. количество летальных исходов, вызванных этим заболеванием, увеличилось в 1,5 раза, и в 2017 г. ЦП стал причиной смерти 1,32 млн чел. по всему миру [1, 2].

Одним из самых распространенных и серьезных осложнений цирроза печени является печеночная энцефалопатия (ПЭ), которая охватывает широкий спектр психомоторных, когнитивных и нейропсихических расстройств. Основными факторами, способствующими её развитию, являются шунтирование портальной крови в системный кровоток и нарушение детоксикационной функции печени [3].

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), ранее известная как субклиническая форма, представляет собой самую раннюю и легкую разновидность ПЭ [4]. МПЭ является распространенным осложнением ЦП независимо от этиологии. Однако диагностика МПЭ является сложной задачей, так как стандартное неврологическое обследование, как правило, не выявляет отклонений от нормы. У пациентов с МПЭ отсутствуют характерные симптомы и признаки явной ПЭ – такие, как спутанность сознания, дезориентация или астериксис [5].

Несмотря на частое отсутствие клинических симптомов, МПЭ ухудшает повседневную деятельность, приводит к более широкому использованию ресурсов здравоохранения, ухудшает показатели выживаемости и увеличивает риски развития явной ПЭ [6]. В настоящее время большинство экспертов предлагает рассматривать МПЭ как предиктор возможного развития явной ПЭ, что требует адресных подходов по ведению пациентов с ЦП и МПЭ для повышения выживаемости больных данной категории [7].

Фармакотерапия клинически значимой ПЭ предполагает применение, в первую очередь, фармакоагентов с гипоаммониемическим действием – таких, как лактулоза, L-орнитин-L-аспартат, пробиотики и антибактериальные препараты. Однако на данный момент отсутствуют четко разработанные алгоритмы лечения и профилактики МПЭ при ЦП, что указывает на необходимость дальнейших исследований в данной области для повышения качества жизни и снижения риска осложнений. Разработка эффективных методов лечения МПЭ может стать важным инструментом в ведении пациентов с ЦП [8].

Цель исследования

Изучение эффективности применения различных режимов рифаксимином-α для оптимизации лечебно-профилактических подходов при циррозе печени с МПЭ, а также для прогнозирования течения заболевания и рисков осложнений.

Материалы и методы

Отбор пациентов проводился согласно критериям включения: мужчины и женщины от 18 до 75 лет; наличие ЦП (независимо от степени тяжести по шкале Чайлд–Пью); наличие МПЭ; подписанное добровольное информированное согласие. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; тяжелый гепатит на фоне ЦП; ко-инфекция ВИЧ; тяжелая коморбидная патология; психические заболевания; болезнь Вильсона–Коновалова.

Дизайн исследования включал 2 этапа.

На *этапе I* были изучены результаты клиничко-лабораторного и инструментального обследований 120 чел. с ЦП различной этиологии с проведением теста связи чисел (ТСЧ) и теста Фольштейна (или MMSE – от англ. mini-examination of the mental state, представляющего собой 30-балльный опросник для измерения когнитивных нарушений) с формированием групп пациентов:

- 1-я группа – 40 пациентов, получавших рифаксимин-α в суточной дозе 1200 мг в течение 12 мес. (постоянная терапия);

- 2-я группа – 40 пациентов, получавших рифаксимин-α в суточной дозе 1200 мг по 7 дней каждого месяца в течение 12 мес. (циклическая терапия);

- 3-я группа – 40 пациентов без терапии рифаксимином-α; при этом пациентам 3-й группы в случае прогрессирования ПЭ подключали терапию рифаксимином-α, переводя их в 4-ю группу (терапия «по требованию»).

На *этапе II* больным с ЦП и МПЭ prospectively проводилось клиничко-лабораторное обследование и психометрическое тестирование через 3, 6, 9 и 12 мес., в результате чего были выявлены предикторы течения заболевания и разработан алгоритм диагностики и лечения пациентов данной категории.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было изучено влияние терапии 12-месячного курса рифаксимином-α на течение ЦП с МПЭ.

При применении психометрических тестов для формирования групп исследования было выявлено, что такие тесты по оценке психического статуса, как ТСЧ и MMSE, являются важными инструментами для диагностики МПЭ. Эти тесты позволили эффективно и быстро оценить психометрические функции и выявить изменения в когнитивном состоянии пациентов на различных этапах заболевания, при этом статистических различий между ними выявлено не было ($p > 0,05$). Тест на наименование животных, хотя и реже применяемый в клинической практике, также подтвердил свою перспективность в оценке когнитивной функции.

Обнаружена высокая корреляция между уровнем аммиака и результатами ТСЧ и MMSE ($p < 0,001$), тогда как связь между уровнем аммиака и тестом на наименование животных оказалась слабой ($p = 0,005$), в связи с этим рекомендуется использование ТСЧ или MMSE в качестве основных тестов для диагностики МПЭ, а при невозможности их проведения – использовать тест на наименование животных с дополнительным определением уровня аммиака.

Также была проведена оценка динамики качества жизни больных при проведении различных режимов терапии рифаксимином-α. Средний уровень физического здоровья (ФЗ) исходно составил 42,79 балла, а психологического здоровья (ПЗ) – 40,46 балла соответственно.

В группе пациентов, получавших постоянную терапию рифаксимином-α в течение 12 мес. (1-я группа), наблюдалось статистически значимое улучшение показателей ФЗ: с 41,5 до 44,0 баллов ($p = 0,006$), а показатели ПЗ повысились с 44,0 до 50,0 баллов ($p < 0,001$).

В группе с циклической терапией (2-я группа) отмечено улучшение показателей ФЗ с 39,0 до 40,0 баллов ($p = 0,002$), однако динамика показателей ПЗ была менее выраженной.

В группе терапии «по требованию» (4-я группа) наблюдались значительные колебания в показателях ФЗ и ПЗ, что указывает на нестабильность состояния пациентов. Несмотря на некоторое улучшение показателей ФЗ через 12 мес. наблюдения, значения ПЗ не показали статистически значимого улучшения ($p=0,264$).

Группа пациентов без терапии (3-я группа) продемонстрировала ухудшение физического и психологического состояния.

Анализ динамики МПЭ показал, что через 12 мес. постоянной терапии рифаксимин- α регресс МПЭ был зафиксирован у 15 из 38 пациентов (39,5%), в то время как у больных, находившихся на циклической терапии, регресс был отмечен в 25% случаев (10 из 40 чел.). У исследуемых, получавших терапию «по требованию», регресс отмечен у 5 из 12 чел. (41,8%), что указывает на имеющуюся эффективность терапии даже при краткосрочном назначении препарата. При отсутствии терапии рифаксимин- α все пациенты демонстрировали прогрессирование МПЭ до явной ПЭ.

Мониторинг уровня аммиака показал, что в группе постоянной терапии его уровень через 12 мес. лечения снизился с 99,0 мкмоль/л до 53,5 мкмоль/л ($p<0,001$) с нормализацией показателя у 63,2% пациентов. В группе циклической терапии уровень аммиака снизился с 97,5 до 54,0 мкмоль/л ($p<0,001$), нормализация была достигнута у 62,5% пациентов. В группе с терапией «по требованию» уровень аммиака также снизился, однако изменения были статистически незначимы, что подчеркивает необходимость активного мониторинга состояния пациентов данной категории. В группе без терапии значения данного показателя – без динамики.

При оценке тяжести цирроза по шкале Чайлд–Пью в динамике у 20 чел. (52,6%) через 12 мес. постоянной терапии было зафиксировано снижение средних значений изучаемого индекса, однако у 15 больных (39,5%) отмечалось прогрессирование тяжести ЦП. Циклическая терапия показала аналогичные результаты: 20 пациентов (50%) продемонстрировали снижение индекса (переход из класса В в класс А), в то время как у 12 чел. (30%) отмечено прогрессирование. В группе пациентов без терапии отмечалась отрицательная динамика. Таким образом, статистический анализ показал, что циклическая терапия показала большие преимущества по динамике индекса Чайлд–Пью ($p=0,012$).

Анализ частоты осложнений свидетельствует, что количество пациентов без осложнений ЦП в группах постоянной и циклической терапии через 12 мес. наблюдения было значительно выше (92,1% и 87,5% соответственно) по сравнению с группами без терапии (66,7%). Среди осложнений чаще всего

в группах без терапии наблюдались кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и инфекционные осложнения. Сравнительный анализ подтверждает преимущества терапевтического подхода с включением в схемы рифаксими- α и доказывает эффективность таких схем.

Выживаемость пациентов была также значительно выше в группах с рифаксимин- α и составила 95% для постоянной и 97,5% для циклической терапии соответственно, в то время как в группе без терапии риск летального исхода составил 22,2%. Дополнительный анализ данных показал, что постоянная терапия снижала риск летального исхода в 5,4 раза, а циклическая – в 11,1 раз.

В ходе исследования были разработаны две прогностические модели для оценки динамики ПЭ у пациентов с ЦП.

Первая модель, рассчитанная на 6 мес. наблюдения, показала высокую прогностическую способность с площадью под ROC-кривой $0,842\pm 0,052$ (95% ДИ: 0,741–0,943), при этом статистически значимыми предикторами оказались вид терапии, исходная степень ВРВП, возраст пациента и баллы по шкале Чайлд–Пью через 3 мес. наблюдения ($p<0,001$).

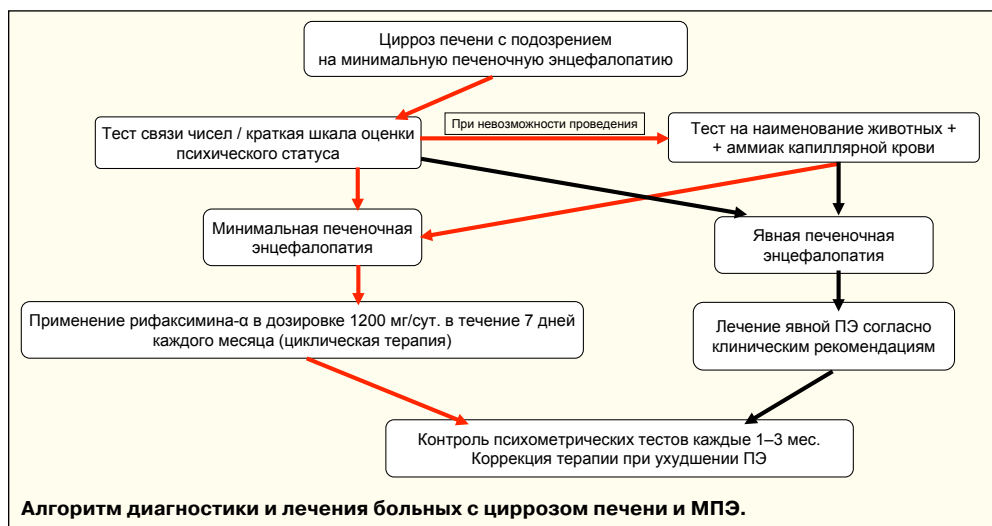
Вторая модель оценивала вероятность динамики ПЭ через 12 мес. В этой модели ключевыми предикторами стали количество баллов по шкале Чайлд–Пью через 6 мес., режим терапии и исходный уровень аммиака в капиллярной крови. Площадь под ROC-кривой составила $0,818\pm 0,053$ (95% ДИ: 0,714–0,923), что также указывает на хороший прогностический потенциал.

Разработанные модели позволяют клиницистам идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования ПЭ и оптимизировать стратегии их лечения и мониторинга, что позволит снизить частоту осложнений, случаев декомпенсаций ЦП и смертности.

На основании полученных результатов разработан алгоритм диагностики и лечения больных с ЦП и МПЭ (см. рис. на с. 26).

В рамках предложенного алгоритма рекомендовано проведение одного из психометрических тестов (ТСЧ или MMSE) для определения МПЭ. При невозможности проведения указанных тестов рекомендовано проведение теста на наименование животных с дополнительным исследованием уровня аммиака капиллярной крови для подтверждения диагноза МПЭ.

При подтверждении МПЭ рекомендована циклическая терапия рифаксимин- α в дозировке 1200 мг по 7 дней каждого месяца. При выявлении явной ПЭ рекомендовано лечение согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению



фиброза и цирроза печени и их осложнений. Во всех случаях больным с ЦП необходим динамический мониторинг клинико-лабораторных показателей каждые 1–3 мес. (в зависимости от тяжести состояния) для оценки когнитивного статуса и коррекции терапии.

Заключение

По итогам исследования получены данные, что у пациентов с ЦП и ПЭ выявлена значительная корреляция между психометрическими тестами и оценкой когнитивного статуса, а также уровнем аммиака. Применение терапии рифаксимином-α как в циклическом, так и в постоянном режимах на протяжении 12 мес. обеспечило заметное

улучшение психометрических показателей, а также показателей психического здоровья и качества жизни больных. Также наблюдалось снижение уровня аммиака и тяжести цирроза по шкале Чайлд–Пью.

Кроме того, применение рифаксимином-α привело к сокращению частоты осложнений (таких, как кровотечения из ВРВП и инфекционные заболевания), а также привело к значительному снижению летальных исходов.

Таким образом, соблюдение алгоритма диагностики и лечения МПЭ при ЦП является важным подходом для раннего выявления групп риска, профилактики осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Литература

1. Butterworth R.F. *Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology* // *Drugs*. – 2019, 79(1):17–21. Doi: 10.1007/s40265-018-1017-0
2. Бакулин И.Г., Иванова К.Н. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2022, 6(5):272–277. Doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277
3. Pisarek W. *Minimal hepatic encephalopathy – diagnosis and treatment* // *Przegląd gastroenterologiczny*. – 2021, 16(4):311–317. Doi: 10.5114/pg.2021.111389
4. Redfield R., Latt N., Munoz, S.J. *Minimal Hepatic Encephalopathy* // *Clinics in liver disease*. – 2024, 28(2): 237–252. doi.org/10.1016/j.cld.2024.01.004
5. Бакулин И.Г. Сравнительная эффективность различных режимов терапии рифаксимином-α у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией и циррозом печени (анализ шестимесячного наблюдения) / И.Г. Бакулин, К.Н. Иванова, А.В. Абрахманов // *Эффективная фармакотерапия*. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 20–25. Doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-2-20-25
6. Бакулин И.Г. Влияние различных режимов терапии рифаксимином-α на клинико-лабораторные показатели у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией и циррозом печени в течение 12 месяцев наблюдения / И.Г. Бакулин, К.Н. Иванова // *Боткинские чтения: сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2024 года*. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. – С. 26–27.
7. Miwa T., Hanai T., Toshihide M., Ogiso Y., Imai K., Suetsugu A., Takai K., Shiraki M., Katsumura N., Shimizu M. *Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy* // *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. – 2021, 51(6): 662–673. doi.org/10.1111/hepr.13601
8. Moran S., López-Sánchez M., Milke-García M.D.P., Rodríguez-Leal G. *Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis* // *World journal of gastroenterology*. – 2021, 27(22): 3050–3063. doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3050