



Действия Ингибиторов Протонных Помп На Степень Развития Печеночной Энцефалопатии У Больных Циррозом Печени

1. Бекмурадова М. С.

2. Самиев У. Б.

Received 27th Aug 2021,

Accepted 29th Sep 2021,

Online 29th Oct 2021

^{1,2} Самаркандский Государственный
Медицинский институт. Узбекистан.
Город Самарканд.

Аннотация: В этом исследовании мы старались определить, предрасполагается ли применение ингибитора протонной помпы (ИПП) у пациентов с печеночной энцефалопатией к более тяжелым стадиям печеночной энцефалопатии в соответствии с критериями Уэст-Хейвена. Мы обнаружили, что хроническое использование ИПП у пациентов с циррозом печени сопровождающегося гастродуоденальной патологией ассоциировано со значительно более высокими средними критериями Уэст-Хейвена для печеночной энцефалопатии по сравнению с пациентами, которые не использовали ИПП. Наши данные также показали, что пациенты с циррозом печени, получающие ИПП, имеют более длительное пребывание в больнице, с повышенной заболеваемостью и смертностью во время их пребывания в больнице.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия, ингибиторы протонной помпы.

ВВЕДЕНИЕ. Цирроз печени является поздней стадией фиброза печени и характеризуется портальной гипертензией, которая клинически может привести к декомпенсации в виде асцита, варикозного расширения вен пищевода/желудка или энцефалопатии. Некоторые из наиболее распространенных последствий, связанных с циррозом печени, являются неврологическими и нервно-психическими нарушениями, обозначенными как печеночная энцефалопатия (ПЭ). В то время как при циррозе печени по разрастанию фиброза в определенных стадиях может развиваться ПЭ. Но существуют дополнительные триггеры, которые могут ускорить его или ухудшить его тяжесть. Хорошо известные триггеры включают инфекцию, желудочно-кишечное кровотечение (ЖКТ), запор и такие лекарства, как опиоиды и бензодиазепины[5]. В новых исследованиях упоминаются и другие этиологии, включая изменения кишечной флоры и избыточный рост бактерий тонкого кишечника[9,10]. Совсем недавно были проведены исследования по изучению роли ингибиторов протонной помпы (ИПП) в развитии ПЭ у больных циррозом печени. ИПП обычно назначают при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, чаще всего при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (широко известной как ГЭРБ), язвенной болезни и гастрите[2,11]. В отличие от прежних представлений,

последние данные свидетельствуют о том, что ИПП потенциально могут иметь многочисленные неблагоприятные последствия. ИПП действуют путем уменьшения секреции желудочной кислоты, которая, как полагают, является защитной против связанного с кислотой повреждения слизистой оболочки желудка[12]. Считалось, что их способность защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта уменьшит количество кровотечений из желудочно-кишечного тракта у пациентов с циррозом печени. Однако новые исследования показывают, что в дополнение к их непосредственному воздействию на желудок ИПП могут влиять на состав кишечного микробиома, а также способствовать чрезмерному росту бактерий тонкого кишечника[6,13].

В норме азотистые соединения, образующиеся в кишечнике, сливаются в портальную систему и фильтруются печенью[14,18]. Затем эти соединения попадают в цикл мочевины и выводятся с мочой. Однако у пациентов с заболеваниями печени клиренс аммиака нарушается из-за снижения функции печени за счет увеличения фиброза и увеличения порто-системного шунтирования, что приводит к высокому уровню аммиака в кровотоке. Когда аммиак попадает в мозг, он метаболизируется астроцитами и превращается из глутамата в глутамин с помощью глутаминсинтазы. Накопление глутамина повышает внутриклеточное онкотическое давление, приводя к отеку головного мозга. Таким образом, учитывая существующие механизмы, представляется, что уровень аммиака оказывает общее нейротоксическое действие.

Исследования показали, что повышенный pH желудка способствует увеличению микрофлоры кишечника. В свою очередь, это может привести к увеличению бактериальной транслокации. Такие виды микрофлоры, как *Escherichiacoli*, *Campylobacterjejuni*, *Clostridiumdifficile*, *Salmonella*, *Vibriochoerae* и *Listeria*, по-видимому, размножаются при высоком pH желудка[6,13]. Кроме того, литература предполагает, что более тяжелая бактериальная пролиферация, такая как избыточный рост бактерий в тонком кишечнике, также была связана с желудочной гипохлоргидрией, вторичной по отношению к длительному применению ИПП. В целом, по-нашему мнению, повышение pH желудка способствует большей кишечной бактериальной пролиферации. Повышенная пролиферация не лишена последствий, поскольку кишечный микробиом является одним из ведущих производителей аммиака в организме и поэтому может сделать пациентов более восприимчивыми к ПЭ, что, как мы полагаем, является движущей силой наших исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Этот ретроспективный обзор медицинской карты был проведен в отделении 2-ой Терапии 1-ой клиники Самаркандского Государственного Медицинского института и в Самаркандском филиале Республиканского Научного Центра экстренной медицинской помощи. Были пересмотрены записи пациентов, в период с 5 сентября 2019 года по 1 июня 2021 года. В исследование были включены пациенты с госпитализирующим диагнозом с циррозом печени осложненной печеночной энцефалопатией.

Соответствующие критериям пациенты были старше 25 лет, имели в анамнезе терминальную стадию заболевания печени или цирроз печени, как это определялось последовательными результатами изображений и/или эластографии и фиброскан печени. Пациенты находились на ИПП в течение как минимум 30 дней до госпитализации. Критерии исключения включали беременность, цирроз печени без минимальными признаками ПЭ, отказ подписать согласие и сопутствующий диагноз связан с не гепатогенными нервно-психическими нарушениями. Используя медицинскую карту и данные из электронных медицинских карт, были собраны демографические данные (возраст, пол), степень ПЭ, оценка терминальной стадии заболевания печени, продолжительность пребывания, этиология цирроза печени, сопутствующая инфекция, уровень аммиака, история кровотечений за последние 12 месяцев, этиология ПЭ, пребывание в отделении интенсивной терапии и истечение срока действия пациента. Степень его тяжести

определялась по субъективным и объективным частям записей о госпитализации с использованием критериев Уэст-Хейвена.

Основным результатом исследования была оценка степени ПЭ у пользователей ИПП по сравнению с непользователями в момент поступления в больницу и на протяжении всего курса лечения в больнице. Вторичные исходы включали частоту инфицирования, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в течение последних 12 месяцев, средний уровень аммиака и оценка теста связи чисел при поступлении.

Многомерный анализ с использованием линейной регрессионной модели, теста связи чисел был применен к первичным и вторичным конечным точкам для определения статистически значимых различий между пользователями ИПП и непользователями.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В общей сложности 86 пациента были включены в это исследование. Всем пациентам был поставлен диагноз цирроза печени на основании визуализационных исследований или эластография и/фиброскан печени, а также данных о портальной гипертензии на основании клинических признаков, визуализации или измерения портального давления. 68 (79%) из этих пациентов с циррозом печени принимали ИПП (1-ая группа), в то время как 18 (21%) пациентов с циррозом печени не принимали ИПП до регистрации (2-ая группа). Средний возраст пациентов, включенных в это исследование, составил 53,5 года. Что касается пола, то мужчины составляли 48 (55,8%) пациента ИПП ($P = 0,143$).

Основными результатами этого исследования были оценка ПЕ и госпитальный курс для пользователей ИПП по сравнению с непользователями. Оценка ПЕ по критериям West Haven составила 2,4 в группе ИПП по сравнению с 1,8 в группе непользователей. Что касается госпитального курса, то было проанализировано несколько исходов. Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе ИПП составила 8,3 дня по сравнению с 6,5 дня у лиц, не употреблявших ИПП. Двадцать семь пациентов (31,8%) в группе пользователей ИПП нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии во время стационарного курса по сравнению с 6 пациентами в группе непользователей ИПП (16,7%).

Для дальнейшего определения последствий длительного применения ИПП в популяции больных циррозом печени было измерено несколько вторичных исходов, включая инфекции, уровень аммиака в сыворотке крови и кровотечение из желудочно-кишечного тракта. Что касается инфекций, то у 13 пациентов (5,9%) в группе ИПП развились вторичные инфекционные заболевания как пневмония, спонтанный бактериальный перитонит и др. по сравнению с 4 пациентами в группе без ИПП (11,1%). Средний уровень аммиака в группе ИПП при поступлении в стационар был достоверно выше-65,9 мг/дл по сравнению с 46,7 мг/дл в группе непользователей ИПП.

ОБСУЖДЕНИЕ. Благодаря своей эффективности в подавлении секреции желудочной кислоты ИПП стали одним из наиболее часто назначаемых классов лекарств. Первым доступным ИПП был Омепразол, который служил основой для всех других ИПП в своем механизме действия, вызывая необратимое ингибирование H^+/K^+ АТФазы, таким образом останавливая вытеснение ионов водорода в просвет желудка. Хотя многие исследования подтвердили безопасность ИПП, наше исследование показывает, что у пациентов с циррозом печени использование ИПП связано с ухудшением результатов госпитализации.

В этом исследовании мы обнаружили, что госпитализированные пациенты с циррозом печени на ИПП имели значительно более высокие средние критерии Уэст-Хейвена. Используя линейные регрессионные модели, мы показали, что пациенты, использующие ИПП, имели более высокую оценку ПЭ по критериям West Haven независимо от возраста, пола, и/или употребления лактулозы. Другие статистически значимые различия между группами

пользователей ИПП и непользователей включали более длительную продолжительность пребывания в больнице. В соответствии с пациентами, имеющими более высокую степень ПЭ, а также более длительную продолжительность пребывания в стационаре.

Одной из вторичных конечных точек в этом исследовании было определение риска инфицирования у пациентов с циррозом печени на ИПП. Наши данные показывают, что пациенты, получающие ИПП, могут иметь более высокие показатели инфицирования различными инфекциями, пневмонии и спонтанного бактериального перитонита.

Наша статья имеет несколько ограничений. Во-первых, поскольку это ретроспективный обзор, сбор информации является неполным, особенно в том, что касается последующей оценки. Во-вторых, потому, что у нас было неравномерное распределение числа пациентов в группах использования ИПП и неиспользования.

ВЫВОДЫ. В заключение следует отметить, что ИПП обычно назначают при многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая ГЭРБ, язвенную болезнь и гастрит. Они часто используются без учета их неблагоприятных последствий. Наше исследование показывает, что применение ИПП у больных циррозом печени связано с более тяжелой степенью развития ПЭ по сравнению с теми, кто не принимал ИПП. Наши данные также показали, что использование ИПП в этой популяции было связано с более длительным пребыванием в больнице и более высоким процентом пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии. Мы предлагаем сократить использование ИПП в популяции больных циррозом печени в качестве средства для уменьшения эпизодов ПЭ. Для подтверждения этого наблюдения необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые проспективные исследования.

Литература:

1. Вьючнова Е.С., Бабина С.М. «Дифференциальная диагностика и лечение печеночной энцефалопатии» 2017
2. Бекмурадова, Махсуда Салхиддиновна, Абдигаппор Тожиевич Холтураев, and Худоёр Худойбердиевич Гаффаров. "Влияние ингибиторов протонной помпы на степень развития печеночной энцефалопатии." *Достижения науки и образования* 8 (62) (2020): 88-91.
3. Маев И.В. Полупина Т.Е. «Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения». РМЖ. 2010;5: 291-6.
4. Максимова Е.В., Клярская И.Л. «Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина» 2018 .
5. Моисеева Е.О. «Современные клинические и инструментальные методы диагностики печеночной энцефалопатии» 2010;
6. Бекмурадова, М. С., et al. "Сравнительная оценка влияния ингибиторов протонной помпы на степень печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени." *Проблемы биологии и медицины* 6 (2020): 124.
7. Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1953;32:198–237. [PubMed] [Google Scholar]
8. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int.* 2018;12:135–147. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
9. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology.* 2011;53:1372–1376. [PubMed] [Google Scholar]

10. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1269–1281. [PubMed] [Google Scholar]
11. Norenberg MD. Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis.* 1996;16:245–253. [PubMed] [Google Scholar]
12. Rama Rao KV, Jayakumar AR, Norenberg DM. Ammonia neurotoxicity: role of the mitochondrial permeability transition. *Metab Brain Dis.* 2003;18:113–127. [PubMed] [Google Scholar]
13. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, Noble NA, Unser AB, Daita K, Fisher AR, Sikaroodi M, Gillevet PM. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol.* 2014;60:940–947. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:515–525. [PubMed] [Google Scholar]
15. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Plos One.* 2015;10:e0128004. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut* 2016;65:740-8.
17. Kim HU. Diagnostic and Treatment Approaches for Refractory Peptic Ulcers. *ClinEndosc*2015;48:285-90.
18. Salkhidinova Bekmuradova Makhsuda, Shodieva Gulzoda Rabimkulovna, and Yarmatov Suvon Totliboevich. "COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF OMEPRAZOLE AND PANTAPRAZOLE ON THE DEGREE OF DEVELOPMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN THE PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS." *E-Conference Globe.* 2021.
19. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *ClinGastroenterolhepatol* 2010;
20. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012;108:1948-61
21. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, Hou MC, Lee FY, Su TP, Lu CL. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* 2017;152:134-141.