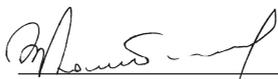


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения



В.В. Колбанов

13 февраля 2003 г.

Регистрационный № 117–1102

**ПРОГРАММА МОНИТОРИНГА И ЛЕЧЕНИЯ
ПОРТОСИСТЕМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ
В СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: Белорусский государственный медицинский университет, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Авторы: Н.Н. Силивончик, Ю.Х. Мараховский

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПРИ ПЕРВОМ ОСМОТРЕ БОЛЬНОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (ИЛИ РАЗВИТИИ МАНИФЕСТНОЙ ПОРТОСИСТЕМНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ) В ПОЛИКЛИНИКЕ ИЛИ СТАЦИОНАРЕ

Оценить:

- наличие и степень манифестной портосистемной энцефалопатии (ПСЭ) (см. приложение 1);
- выраженность портальной гипертензии (диаметр портальной и селезеночной вен, размеры селезенки, наличие варикозных вен пищевода и желудка, асцита, гидроторакса, отеков);
- состояние функциональной ткани печени (геморрагический синдром, АлАТ, АсАТ, ПТИ, неконъюгированный билирубин);
- наличие острого алкогольного гепатита;
- метаболический статус (см. приложение 2);
- уровень калия и натрия в сыворотке крови;
- уровень гемоглобина;
- функциональное состояние почек (диурез, мочевины и креатинин сыворотки крови);
- класс тяжести цирроза (см. приложение 3);
- наличие провоцирующих факторов ПСЭ (см. приложение 4);
- вероятность наличия других причин нервно-психических расстройств;
- необходимость дополнительного обследования (консультация невропатолога, М-эхо, компьютерная томография (КТ) головного мозга, люмбальная пункция, исследование мочи на бензодиазепины, наркотики).

При отсутствии признаков манифестной ПСЭ выполнить тест связывания чисел (ТСЧ) и оценить его результаты (см. приложения 5–7).

Уточнить:

- факт приема и дозу диуретиков, степень их необходимости;
- факт приема и дозу психофармакологических средств, степень необходимости;
- потребление белка;
- стул.

Соблюдать предосторожности:

- применение бензодиазепинов;
- применение психофармакологических средств;
- применение диуретиков;
- возможность падения дезориентированных пациентов.

Контингенты больных с угрозой прогрессирования ПСЭ:

- класс тяжести цирроза С;
- алкогольный цирроз, преимущественно при развитии острого алкогольного гепатита.

Определить: место лечения пациента (поликлиника, терапевтический или гастроэнтерологический стационар, ОИТР).

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПСЭ I–II СТ.**

Время 0 (выявление или развитие ПСЭ I–II ст.).

Место лечения:

- терапевтический, гастроэнтерологический или инфекционный стационар (районная, городская, областная больницы);
- возможно лечение в поликлинике при отсутствии признаков варикозного или желудочного кровотечения, азотемии, тяжелого нарушения питания или геморрагического синдрома (на дому — районная, городская поликлиники).

Искать и устранять ассоциированные и провоцирующие факторы (см. приложение 5).

Оценить:

- угрозу прогрессирования (класс тяжести цирроза С);
- прогноз (предиктор неблагоприятного исхода — ПТИ < 70%).

Лечение (0–5 сут):

1. Коррекция ассоциированных и провоцирующих факторов.
2. Нутритивная поддержка:
 - оптимальное потребление белка (1–1,5 г/кг/сут);
 - предпочтение растительной пище;
 - разветвленные аминокислоты внутрь при белковой интолерантности 0,25 г/кг/сут.
3. Медикаментозная поддержка:
 - лактулоза внутрь по 20–30 г каждые 2 ч до появления

первого жидкого стула, далее доза подбирается с таким расчетом, чтобы пациент имел мягкий стул 2–3 раза в сутки;

- альтернативные лекарственные средства: орнитин от 5,0 до 20 г/сут внутривенно; адеметионин 800 мг/сут внутривенно; метронидазол 750 мг/сут внутрь.

Контроль на протяжении первых 5 суток у всех пациентов:

- каждые 6 ч: оценка нервно-психического статуса;
- ежедневно: определение уровня гемоглобина, мочевины, креатинина, калия, суточного диуреза;
- при необходимости: фиброгастроскопия для исключения кровотечения.

6-е сутки (при сохранении манифестной ПСЭ).

Проанализировать:

- причины сохранения манифестной ПСЭ;
- возможность наличия других причин нервно-психических расстройств;
- необходимость и объем дополнительного обследования.

Лечение (6-е сутки и далее до купирования ПСЭ I–II ст. или выписки из стационара):

1. Продолжение приема лактулозы.
2. Альтернативные лекарственные средства (орнитин, адеметионин, метронидазол).
3. Рациональные комбинации лекарственных средств:
 - лактулоза + метронидазол;
 - лактулоза + орнитин;
 - лактулоза + адеметионин;
 - орнитин + адеметионин;
 - метронидазол + орнитин;
 - метронидазол + адеметионин.

Контроль на протяжении сохранения манифестной ПСЭ или до выписки из стационара:

- каждые 12 ч оценка нервно-психического статуса;
- ежедневно определение суточного диуреза;
- 1 раз в 3 дня определение уровня гемоглобина, мочевины, калия;
- при необходимости фиброгастроскопия для исключения кровотечения.

После купирования манифестной ПСЭ — выполнение ТСЧ:

- при увеличении времени выполнения ТСЧ — переход на алгоритм лечения латентной ПСЭ;
- при нормальном времени выполнения теста — профилактическое лечение больных циррозом классов тяжести В и С.

При некупированной ПСЭ I–II ст. (рекомендации для последующего амбулаторного лечения):

1. Контроль диуретической терапии.
2. Контроль мочевины, креатинина, калия и гемоглобина 1 раз в месяц.
3. Нутритивная поддержка:
 - оптимальное потребление белка (1–1,5 г/кг/сут);
 - предпочтение растительной пище;
 - разветвленные аминокислоты внутрь при белковой интолерантности 0,25 г/кг/сут.
4. Медикаментозная поддержка:
 - лактулоза внутрь в индивидуальной дозе, на фоне которой пациент должен иметь мягкий стул 2–3 раза в сутки;
 - альтернативные лекарственные средства: орнитин внутрь 9,0 г/сут до 6 мес., затем оценка степени ПСЭ и возможный переход к лактулозе.

При прогрессировании ПСЭ I–II ст. с развитием ПСЭ III–IV ст. переход на алгоритм купирования ПСЭ III–IV ст.

После купирования ПСЭ I–II ст. — выполнение ТСЧ:

- при увеличении времени выполнения ТСЧ — переход на алгоритм лечения латентной ПСЭ;
- при нормальном времени выполнения ТСЧ — профилактическое лечение у больных циррозом классов тяжести В и С.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ПСЭ III–IV СТ.

Время 0 (поступление в стационар или развитие ПСЭ III–IV ст.).

Место лечения: ОИТР (районная, городская, областная больницы).

Искать и устранять ассоциированные и провоцирующие факторы (приложение 4):

- кровотечения (варикозные, желудочные, носовые);
- инфекции;
- азотемия;
- алкалоз;
- лечение фуросемидом.

Оценить: угрозу прогрессирования (класс тяжести цирроза С).

Лечение (0–5 сут):

1. Коррекция провоцирующих факторов.
2. При глубоком нарушении сознания интубация трахеи.
3. Назогастральный зонд.
4. Очистительная клизма для удаления крови из кишечника.
5. Адекватная нутритивная поддержка:
 - на протяжении первых 2 сут энтеральное питание не применяется; в течение 24–48 ч проводится внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы, обеспечивающих поступление 2000 ккал/сут;
 - далее, если больной может принимать пищу, начальное потребление белка составляет 0,5 г/кг/сут.
6. Внутривенное введение растворов разветвленных аминокислот.
7. Лечение инфекций.
8. Медикаментозная поддержка:
 - лактулоза через назогастральный катетер по 20–30 г каждые 2 ч до появления первого жидкого стула, далее доза подбирается с таким расчетом, чтобы пациент имел мягкий стул 2–3 раза в сутки; после купирования манифестной энцефалопатии прием лактулозы продолжают постоянно в индивидуальной дозе под контролем стула;
 - альтернативные средства: орнитин 10–20 г/сут внутривенно; адemetионин 800 мг/сут внутривенно; в отдельных случаях (при наличии сведений о применении препаратов бензодиазепинов) — применение флумазенила.

Контроль до купирования ПСЭ III–IV ст.:

- каждые 6 ч оценка нервно-психического статуса;
- ежедневно определение уровня гемоглобина, мочевины, креатинина, калия, суточного диуреза;

- при необходимости фиброгастроскопия для исключения кровотечения;
- при необходимости (возможность других причин нервно-психических расстройств) дополнительные исследования.

После купирования ПСЭ III–IV ст.: постепенное повышение потребления белка — на 10 г/сут каждые 3–5 дней до появления признаков нарушения толерантности к белку (желательно до физиологической нормы — 1–1,5 г/кг массы тела); при нарушении толерантности к белку — внутрь разветвленные аминокислоты:

1. При снижении уровня ПСЭ до I–II ст. переход на алгоритм ведения больных с ПСЭ I–II ст.

2. При полном восстановлении нервно-психического статуса — выполнение ТСЧ:

- при увеличении времени выполнения ТСЧ — переход на алгоритм лечения латентной ПСЭ;
- при нормальном времени выполнения ТСЧ — профилактическое лечение у больных циррозом классов тяжести В и С.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ С ЛАТЕНТНОЙ ПСЭ

Время 0 (установление латентной ПСЭ).

Примечание: при отсутствии возможности для психометрического тестирования у любого больного циррозом печени классов В и С при отсутствии манифестной ПСЭ целесообразно рассматривать высокую вероятность наличия латентной ПСЭ и проводить лечение по соответствующему алгоритму.

Место лечения:

- поликлиника;
- терапевтический, гастроэнтерологический или инфекционный стационар (районная, городская, областная больницы) — при наличии других показаний к госпитализации.

Лечение:

1. Мероприятия по купированию активности и поддержанию функционального объема печени.
2. Контроль потребления белка (1–1,5 г/кг/сут).

3. Медикаментозное лечение:

- лактулоза внутрь в индивидуальной дозе (критерий оптимальной дозы — мягкий стул 2–3 раза в сутки);
- альтернативные лекарственные средства: орнитин внутрь 3–6 г/сут в течение 6 мес., затем возможен переход на лактулозу.

Контроль:

- оценка нервно-психического статуса при выписке из стационара, каждом осмотре больного в поликлинике;
- ТСЧ при выписке из стационара, каждом осмотре больного в поликлинике;
- исследование билирубина, АСТ, АЛТ, гемоглобина при необходимости.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ПСЭ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Контингенты больных циррозом печени, подлежащих профилактике ПСЭ:

- класс тяжести цирроза В и С;
- острый алкогольный гепатит;
- инфекционные бактериальные осложнения;
- кровотечения (варикозные, желудочные, тяжелые носовые).

Предотвращение провоцирующих факторов

Лечение:

- контроль потребления белка (1–1,5 г/кг/сут);
- лактулоза внутрь в индивидуальной дозе (критерий оптимальной дозы — мягкий стул 2–3 раза в сутки).

Контроль:

- оценка нервно-психического статуса при каждом осмотре больного;
- ТСЧ при каждом осмотре больного в поликлинике, поступлении в стационар и выписке из стационара.

Приложение 1

Градация портосистемной (печеночной) энцефалопатии

Степень	Уровень сознания	Личность и интеллект	Неврологические симптомы	ЭЭГ
0	Нормальный	Нормальные	Нормальные	α -ритм 8½–12 циклов в секунду
Субклиническая	Нормальный	Нормальные	Отклонения только психометрических тестов	α -ритм 8½–12 циклов в секунду
I	Нарушение ритма сна и бодрствования	Ухудшение памяти, снижение внимания, возбуждение, тревога	Астериксис, тремор, апраксия, нарушение координации, изменение почерка	α -ритм 7–8 циклов в секунду
II	Летаргия, медленные ответы	Дезориентация во времени, амнезия, несдержанность, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, пониженные рефлексы	α -ритм 5–7 циклов в секунду
III	Сомноленция вплоть до ступора	Дезориентация в месте, агрессивное поведение	Астериксис, пониженные рефлексы, патологические рефлексы, мышечная ригидность	α -ритм 3–5 циклов в секунду
IV	Кома	Отсутствуют	Децеребрация	α -ритм 3 или менее циклов в секунду

Приложение 2

Критерии и степень нутритивной недостаточности

Критерии		Степень недостаточности			
		норма	легкая	средняя	тяжелая
Дефицит массы тела, % от ИМТ			10–15	16–25	> 26
Толщина кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча (мм)	Мужчины	> 11,3	10 < – < 11,3	7,5 < – < 10	< 7,5
	Женщины	> 14,9	13,2 < – < 14,9	9,9 < – < 13,2	< 9,9
Индекс масса/рост			20	18	16
Альбумин, г/л		35–50	30–35	25–30	< 25
Преальбумин, г/л		0,18–0,24	0,16–0,18	0,14–0,16	< 0,14
Трансферрин, г/л		2,0–2,5	1,7–2,0	1,4–1,7	< 1,4
Лимфоциты, количество/мм ³		1600–4000	1200–1600	800–1200	< 800
Креатинин* в моче, мг					
Креатинин/рост, мг/кг/сут	Мужчины	23		60–80%	< 60%
	Женщины	18			

*выделение креатинина с мочой в количестве 1 г/сут соответствует 18–20 г скелетных мышц

Приложение 3

Шкала тяжести цирроза печени по CHILD-PUGH

Признаки	1 пункт	2 пункта	3 пункта
Асцит	Нет	Легко устраняется	Медленно устраняется
Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	> 35	28–35	< 28
Сывороточный билирубин, мкмоль/л	< 34	34–51	> 51
При первичном билиарном циррозе, мкмоль/л	17–67	68–169	> 170
ПТИ, %	> 70	40–70	< 40
Класс А 5–6 пунктов Класс В 7–9 пунктов Класс С 10–15 пунктов			

Приложение 4

Основные провоцирующие факторы ПСЭ

Факторы	Механизмы
Нагрузка пищевым белком Запор Кровотечения (варикозные, желудочно-кишечные, носовые) Инфекции Переливание крови	Повышенная продукция аммиака
Системный алкалоз Гипокалиемия	Повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер
Дегидратация Ограничение жидкости Диуретический эффект Избыточный парацетез Диарея Артериальная гипотензия Кровотечение Периферическая сосудистая дилатация Артериальная гипоксемия Анемия	Уменьшение метаболизма токсинов вследствие гипоксии печени
Прием бензодиазепинов	Активация центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов
Прием других психотропных лекарств	Присоединение эффекта депрессии ЦНС
Портосистемное шунтирование Спонтанное Хирургическое	Уменьшение печеночного метаболизма вследствие шунтирования портальной крови
Прогрессирование повреждения паренхимы печени Активность воспалительно-некротического процесса Развитие гепатомы	Уменьшение печеночного метаболизма токсинов вследствие снижения функциональных резервов печени

Вариант 1

Тест связывания чисел

Ф.И.О. _____

Дата _____ Время выполнения теста (с) _____

Образец почерка (имя, отчество)

конец

начало

Вариант 2

Тест связывания чисел

Ф.И.О. _____

Дата _____ Время выполнения теста (с) _____

Образец почерка (имя, отчество)

25
конец

1
начало

13

10

12

23

8

11

7

2

17

9

15

6

5

14

4

22

19

3

20

18

24

21

16

Вариант 3

Тест связывания чисел

Ф.И.О. _____

Дата _____ Время выполнения теста (с) _____

Образец почерка (имя, отчество)

1

13

начало

2

17

11

21

6

3

5

7

25

23

9

конец

10

19

14

12

20

16

4

22

8

24

18

15

Приложение 8

Шкала GLASGO оценки степени нарушения сознания

Критерии оценки	Характер реакции	Оценка в баллах
Открывание глаз	Спонтанное открывание	4
	В ответ на словесный приказ	3
	В ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствует	1
Двигательная активность	Целенаправленная в ответ на словесный приказ	6
	Целенаправленная в ответ на болевое раздражение («одергивание конечностей»)	5
	Нецеленаправленная в ответ на болевое раздражение («одергивание со сгибанием конечностей»)	4
	Патологические тонические сгибательные движения в ответ на болевое раздражение	3
	Патологические тонические разгибательные движения в ответ на болевое раздражение	2
	Отсутствие двигательной реакции в ответ на болевое раздражение	1
Словесные ответы	Сохранность ориентировки, быстрые правильные ответы	5
	Спутанная речь	4
	Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1
Ясное сознание	15 баллов	
Оглушение	13–14 баллов	
Сопор	9–12 баллов	
Кома	4–8 баллов	
Смерть мозга	3 и менее баллов	

Приложение 9

Перечень лекарственных препаратов
для лечения ПСЭ

Название действующего вещества	Некоторые патентованные названия	Лекарственные формы
Лактулоза (Lactulose)	Бифинорма	Сироп
	Дюфалак	Сироп
	Порталак	Сироп
Орнитин (Ornithine)	Гепта-мерц	Концентрат для приготовления раствора для внутривенных инфузий Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь
	Гепатил	Раствор для внутривенных инфузий Таблетки
	Гептор	Таблетки
	Орницетил	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий
	Цеторнан	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь
Разветвленные аминокислоты	Аминостерил N-гепа 5% и 8%	Аминокислотные растворы для парентерального питания
	Тавамин	Порошок в капсулах
Метронидазол (Metronidazole)	Клион	Таблетки
	Метронидазол	Таблетки
	Трихопол	Таблетки
Адеметионин (Ademetionine)	Гептрал	Порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий
Флумазенил (Flumazenil)	Анексат	Раствор для инъекций