

ASPECTE NUTRIȚIONALE ÎN ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Inna VENGER, Ludmila CONDRATCHI,
Iulianna LUPAȘCO, Daniella LUPAȘCO,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu,

Summary

Nutritional aspects in hepatic encephalopathy

Management of hepatic encephalopathy (HE) should include actions to normalization of nitrogen metabolism. The assessment of nutritional status in patients with cirrhosis is problematic but patients with HE should undergo nutritional assessment because many patients are malnourished. Optimization of nutritional status could improve management of HE. Dietary protein restriction should be avoided, except for very short periods in patients with gastrointestinal bleeding. The latest guidelines recommend energy and protein intake to be 35-40 kcal/kg and 1.2-1.5 g/kg ideal body weight; small meals evenly distributed throughout the day and a late-night snack of complex carbohydrate should be encouraged; dietary nitrogen sources are preferable to be from vegetable and dairy protein. Oral branched-chain amino acids (BCAAs) supplementation may benefit patients who are intolerant of dietary protein. Fiber-enriched diets (25-45 g) may benefit patients with cirrhosis and HE. For malnourished patients or those with decompensated cirrhosis could be justified multivitamins preparation. Hyponatremia should always be corrected slowly.

Keywords: hepatic encephalopathy, nutritional status, energy intake, protein intake

Резюме

Аспекты питания при печеночной энцефалопатии

Нормализация азотного баланса в организме является обязательной составляющей комплекса лечебных мероприятий при печеночной энцефалопатии (ПЭ). Существуют сложности в оценке нутриционального статуса больных с циррозом, но такая оценка необходима для проведения коррекции питания. Следует избегать назначения безбелковой диеты, кроме коротких периодов после кровотечения из ЖКТ. Гиды последних лет рекомендуют поступление с пищей 35-40 ккал/кг и 1,2-1,5 г белка/кг в день, частый прием пищи в небольшом количестве, в том числе и перед сном, отдается предпочтение белкам растительного и молочного происхождения. Аминокислоты с разветвленной боковой цепью могут назначаться пациентам с непереносимостью цельного белка. Приветствуется диета богатая клетчаткой (25-45 г/день). При декомпенсированном циррозе и пониженном питании целесообразно назначение поливитаминных препаратов. Необходима коррекция гипонатриемии.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, нутрициональный статус, энергетическая потребность, потребность в белке

Introducere

Encefalopatia hepatică (EH) este o complicație frecventă și una dintre cele mai grave manifestări ale bolilor hepatice avansate. Patogeneza EH este complexă și până în prezent încă nu a fost pe deplin elucidată. Dificultatea problemei derivă și din lipsa standardelor universale pentru definiție, clasificare, diagnostic și tratament al EH, în special, din cauza studiilor clinice și definițiilor standardizate insuficiente.

În versiunea Ghidului Practic, elaborat în comun de EASL (European Association for the Study of the Liver) și AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), se propune următoarea definiție a EH (2014) [1]: **Encefalopatia hepatică este o disfuncție cerebrală, cauzată de insuficiența hepatică și/sau de șuntul portosistemic; se manifestă prin spectru larg de tulburări neuropsihice: de la manifestări subclinice până la comă.**

Clasificarea EH după patru factori principali este reflectată în tabelul 1 [1, 2, 3].

Tabelul 1

Clasificarea encefalopatiei hepatice și descrierea clinică

Tipul (în funcție de boala de bază)	Gradul (Criteriile West Haven – WHC)		Durata în timp	Spontană sau precipitată
Tip A (cauzată de insuficiența hepatică acută) Tip B (cauzată de șuntul portosistemic) Tip C (în insuf. hepatică cronică, asociată cu CH cu sau fără șunt portosistemic)	EH min.	EHN (nemanifestă)	Episodică	Spontană (lipsa factorilor precipitanți)
	Gradul I			
	Gradul II	EHM (manifestă)	Recurentă (episoade recurente la ≤6 luni)	Precipitată (de specificat factorul precipitant)
	Gradul III			
Gradul IV		Persistentă		

Gradarea EH unanim folosită se efectuează după Criteriile West Haven (WHC); în baza acestor criterii a fost posibilă și diferențierea formelor de EH: manifestă (gradele II-IV) și nemanifestă (EH minimală și gradul I).

Factorii declanșatori / precipitanți ai EH. În majoritatea cazurilor, apariția sau progresia EH, în special în bolile hepatice cronice, este cauzată de diverși factori exogeni – factori precipitanți / declanșatori ai EH: hemoragie gastrointestinală, infecții, tratament diuretic agresiv/hiponatremie, consum de alcool, administrare de preparate sedative, abuz de proteine,

paracenteză masivă, constipații, intervenții chirurgicale, operația de anastomoză port-cavală [1, 2, 5].

Diagnosticul EH manifeste se face în baza examenului clinic și a deciziei clinice. EH nemanifestă poate fi diagnosticată prin teste psihometrice și neurofiziologice. Recunoașterea factorilor precipitanți ai EH favorizează diagnosticul de EH. Encefalopatia hepatică este un *diagnostic de exclude* [1, 2, 3] și necesită excluderea altor cauze de afectare neuropsihică. Până în prezent nu există semne clinice și de laborator specifice doar pentru EH. Se folosesc un șir de metode care ajută la identificarea bolii hepatice și a severității acesteia, este valoroasă hiperamoniemia. Simptomele neuropsihice care corespund criteriilor West Haven, testele neuropsihice ajută la depistarea EH nemanifeste / minimale.

Tratamentul EH este dificil, mai ales în stadiile avansate. În cele mai multe cazuri, EH este un proces potențial reversibil; după o dietă specială și tratament adecvat, semnele EH pot să dispară. Este important de înlăturat factorii precipitanți, se aplică terapia nutrițională și tratamentul medicamentos.

Metabolismul azotului joacă un rol important în dezvoltarea EH la pacienții cu CH. Corecția / echilibrarea acestor interrelații este punctul-cheie în managementul EH. Realizarea acestui obiectiv include, în primul rând, măsuri de *terapie nutrițională*, care trebuie inițiată fără întârziere și monitorizată.

Recent, Societatea Internațională pentru Encefalopatia Hepatică și Metabolism Azotat (ISHEN, 2013) a publicat un ghid detaliat consacrat nutriției în EH [4]. Scopul acestei publicații este de a prezenta principiile evaluării statutului nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică (CH) și recomandările de ultimă oră referitor la alimentația acestui contingent de bolnavi [4].

Evaluarea statutului nutrițional

Malnutriția și EH sunt două complicații majore ale CH. Deseori, malnutriția rămâne subdiagnosticată și aproximativ 75% din pacienții cu EH suferă de carență protein-calorică moderată sau severă, cu insuficiență de masă musculară și epuizarea depozitelor energetice.

Țesutul muscular joacă un rol important în utilizarea amoniacului circulant, astfel pierderea masei musculare poate afecta statutul neuropsihic [5]. Rezultă că optimizarea statutului nutrițional ar putea preveni dezvoltarea EH și ar ameliora managementul acesteia. Totodată, manipulările dietetice pot fi aplicate luând în considerațiile necesitățile „statutului cirotic” [4].

Toți pacienții cu EH trebuie să fie evaluați din punctul de vedere al statutului nutrițional, al datelor antropometrice și forței musculare. Evaluarea statu-

tului nutrițional la pacienții cu ciroză este complicată, din cauza alterării homeostazei hidrosaline, proteice, remineralizării osoase. În plus, există diferențe semnificative între femei și bărbați (compoziția corporală, caracteristicile pierderii tisulare), care limitează utilitatea tehnicilor bazate pe măsurarea masei / funcției musculare la femei. Sunt recomandate tehnici care combină variabilele subiective și obiective.

Unele variabile obiective, ca masa corporală ideală sau albuminemia, nu pot fi utilizate la acești pacienți, din cauza confundării efectelor de retenție hidrică cu dereglările de metabolism proteic [6]. Dificultățile apar și la utilizarea tehnicilor obiective ca: antropometria, impedance-analiza bioelectrică, absorptiometria dublu-energetică cu raze X (apreciază țesuturi cu și fără grăsime). Dinamometria manuală este un marker sensibil la pacienții cu ciroză și este un predictor al decompensării bolii hepatice și apariției EH [4]. Totuși, aceste interrelații au fost documentate în special la bărbați [7].

Recent, interesul s-a axat pe tehnicile imagistice (TC, RMN). La candidații pentru transplantul de ficat, sarcopenia este asociată cu mortalitatea post-transplant [4]. A fost stabilit că sarcopenia la bărbați corelează mai bine cu severitatea maladiei hepatice decât la femei [7]. Date mai precise despre compoziția corpului pot fi obținute cu ajutorul tehnicilor complexe și mai puțin accesibile: densitometria, diluția izotopică, DXA, analiza activării neutronice in vivo [4].

În mod ideal, schema globală trebuie să includă variabilele subiective și obiective. Un asemenea instrument este RFH-GA (the Royal Free Hospital-Global Assessment) [8]. În această schemă, măsurarea indexului de masă corporală (IMC) se calculează prin construct algoritmic semistructurat, cu estimarea masei corporale uscate și a circumferinței brațului, detalii despre dietă. RFH-GA a fost validată potrivit modelului multicomponent al corpului. Recent a fost elaborat un instrument simplu de evaluare a statutului nutrițional, cu managementul nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică – RFH-NPT (The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool) [9].

În acest sens, inspecția pacientului trebuie să includă aprecierea structurii musculare în zona centurii scapulare și a mușchilor glutei, circumferința brațului, gambei. Edemele și obezitatea pot induce în eroare și indicele masei corporale nu este util în toate cazurile, dar poate fi mai util indicele înălțime – creatinină sau tehnica de bioimpedanță.

Necesități energetice și proteice

Consumul energetic de repaus (CER) la pacienții cu ciroză este crescut, comparativ cu masa musculară [4-9]. La aceste persoane, utilizarea macronutrimen-

ților este afectată de insuficiența utilizării glucozei la nivel postreceptor, cauzată de reducerea sintezei și stocării glicogenului hepatic [10]. În consecință, răspunsul la foame este unul similar cu al persoanelor fătămânde sănătoase: activare excesivă și timpurie a lipolizei, cu utilizarea depourilor lipidice și trecerea de la glicogenoliză la gluconeogeneză. Gluconeogeneza necesită cheltuieli energetice și această trecere explică creșterea RCE în ciroza hepatică. Această majorare de cheltuieli energetice trebuie să fie compensată prin aport energetic suplimentar.

Ghidurile Societății Europene de Nutriție Enterală și Parenterală (ESPEN – European Society for Enteral and Parenteral Nutrition) sugerează un consum de 35-40 kcal/kg/zi [11, 12]. Cea mai sigură se consideră luarea în calcul a masei ideale. Necesitățile energetice ale pacienților cu dereglări neuropsihiatrice nu s-au deosebit substanțial de cele ale pacienților cu ciroză per se [4]. Aminoacizii proveniți din proteoliză mențin gluconeogeneza [4]. Aceasta, la rândul său, duce la pierderi suplimentare de aminoacizi și producere de amoniac. Ghidurile ESPEN recomandă un **consum zilnic de proteine de 1,2-1,5 g/kg** pentru menținerea echilibrului azotat [11, 12]; necesarul proteic corelează cu masa corporală ideală.

Există unanimitate că în EH *alimentația hipoproteică trebuie evitată*, cu excepția perioadei foarte scurte la pacienții cu hemoragii gastrointestinale până la stabilizare. După ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1,2-1,5 g proteine/kg masă corp sau până la nivelul permis de toleranța individuală. Sunt de preferat proteinele vegetale și din lactate. Există suficiente date că pacienții cu EH tolerează bine și beneficiază de dieta normoproteică [1, 4].

În ultimii ani se documentează creșterea numărului de persoane cu *ciroză hepatică supraponderale* [13]. Această situație creează dificultăți de management, deoarece ei, în pofida masei corporale și circumferințelor excesive, pot fi apreciați ca subnutriți. Nu există informații referitor la necesitățile energetice și proteice pentru acești pacienți, nu sunt prevăzute limitări speciale în ghidurile ESPEN și se vor aplica recomandările generale [11, 12]. Cu toate acestea, este dificil de a asigura aporturi energetice și proteice dorite la acești bolnavi; de asemenea, încercările de optimizare a masei corporale prin restricție energetică vor duce la atrofie musculară, indiferent de aportul de proteine.

Pacienții *obezi cu CH* bine compensată vor fi încurajați să slăbească în greutate. Aceasta se va realiza prin reducere blândă, monitorizată și proporțională a aportului de energie și prin creșterea activității fizice. În ciroza decompensată, încercările de scă-

dere în greutate trebuie monitorizate foarte atent. Se propune scăderea consumului de carbohidrați și grăsimi în alimentație, cu menținerea aportului de proteine, pentru a evita carența proteică. Acest lucru este realizabil, deoarece retenția proteinelor dietetice rămâne eficientă cu aportul zilnic de *până la 2 g/kg, fără precipitarea sau exacerbară EH* [4].

Totuși, ca *regulă generală* pentru pacienții cu ciroză, inclusiv cu EH, se recomandă *dieta cu aport suficient de energie și proteine* [1, 4, 11, 12] pentru menținerea statutului nutrițional. Necesitățile pot crește în situații de stres sau când se dorește sporirea masei corporale. Deci, la modul general, necesitățile energetice și azotate la pacienții cu EH nu diferă substanțial de recomandările nutriționale în ciroza per se: **35-45 kcal/g și 1,2-1,5 g/kg de proteine pe zi** [1, 4, 11, 12].

Managementul nutrițional al pacienților cu EH va lua în considerație încă două aspecte suplimentare: *orarul alimentar și sursa azotului alimentar*.

Orarul alimentației

Orarul alimentației este important pentru modificarea utilizării substratului și evitarea suprautilizării gluconeogenezei. Aceasta este important din cauza utilizării în EH a aminoacizilor pentru producerea glucozei și reducerii ulterioare a depozitelor proteice, cu hiperproducție de amoniac [1, 4, 5, 10]. Terapia constă în *hiperalimentație moderată*. Pacienții trebuie să evite foamea de zi mai îndelungată de 3-6 ore. Mesele vor fi distribuite uniform pe parcursul zilei, în cantități mici, iar *gustarea înainte de somn* este binevenită [1, 4, 11, 12]. A fost arătat că această gustare: a) contribuie la normalizarea patternului aberant de utilizare a substratului; b) posedă efect benefic asupra utilizării substratului și retenției azotate mai bun decât suplimentările energetice de zi; c) poate ameliora calitatea vieții și supraviețuirea; d) poate reduce frecvența și severitatea EH.

Există sugestii că această masă trebuie să conțină cel puțin 50 g de glucide [14]. *Glucosa* trebuie să fie cea mai accesibilă sursă de calorii, dar nu ar trebui utilizată ca singura nutriție. Hiperimentația se va administra oral la pacienții cooperanți, prin sondă nazogastrică, la cei care nu pot consuma volumul necesar, și parenterală, în cazuri severe.

Sursele de azot alimentar

La pacienții cu ciroză, toleranța proteinelor alimentare variază în funcție de sursa acestora. Proteinele lactate și vegetale sunt tolerate mai bine decât cele din surse mixte și provenite din carne [15, 16].

Proteinele vegetale conțin o cantitate mai mare de fibre, în comparație cu proteinele cărnii. Fibrele posedă proprietăți prebiotice (reduc timpul de

tranzit intestinal, scad pH-ul intraluminal, sporesc excreția amoniacului cu fecalele). Ingestia proteinelor vegetale poate avea beneficii asupra microbiotei intestinale [17]. În plus, proteinele vegetale sunt sărace în aminoacizi sulfați, metionină și cisteină, care servesc ca precursori ai mercaptanelor și compușilor indolici / oxindolici, implicați în patogeneză EH. Totodată, proteinele vegetale sunt bogate în ornitină și arginină, care pot ameliora metabolizarea amoniacului prin ciclul ureei [4]. Astfel, în EH recurentă sau persistentă se recomandă dieta bogată în proteine vegetale și lactate, în defavoarea celor provenite din carne sau pește.

Tolerabilitatea și calitățile gustative ale dietei bazate pe proteine vegetale variază în funcție de conținutul de fibre. În general, pacienții trebuie încurajați să consume proteine vegetale în proporția posibilă, de obicei 30-40 g/zi. De asemenea, nu este necesară restricția de sare. Dieta cu proteine vegetale este benefică și pacienților supraponderali cu ciroză, care tind să slăbească în greutate.

Suplimentele nutriționale cu *aminoacizi cu lanț ramificat (AALR)* provoacă dezbateri considerabile în ultimele două decenii. Totuși, este posibilă suplimentarea cu AALR pentru a reduce aportul total de proteine. Concentrația plasmatică de AALR este redusă la pacienții cu CH, pe când concentrația aminoacizilor aromatici (AAA), fenilalanina și/sau tirozina, este crescută, împreună cu metionina [1, 4]. Aceste modificări rezultă din combinarea scăderii funcției hepatice, șunturilor portosistemice, hiperinsulinemiei, hiperglucagonemiei și hiperamonemiei.

AALR pe cale orală pot fi folosiți în tratamentul EH, deoarece ameliorează statutul nutrițional la pacienții cu ciroză hepatică [18]. Dar AALR administrați intravenos în episodul de EH sunt ineficienți [1, 4]. Studiile asupra AALR perorali au fost mai încurajatoare și confirmate prin metaanaliza recentă a 11 trialuri [19]. AALR sunt mai eficienți pentru menținerea și sporirea masei musculare decât efectul direct asupra EH. Beneficiile suplimentelor cu AALR: 1) facilitează detoxificarea amoniacului prin suportul sintezei glutamatului în mușchii scheletici și în creier; 2) reduc aportul excesului de AAA spre creier prin mecanisme de concurență a transportului prin BHE.

Unele cercetări arată că suplimentarea de durată cu AALR poate oferi un beneficiu nutrițional și poate ameliora supraviețuirea pacienților cu ciroză [20]. Aceste efecte favorabile sunt cel mai bine atribuite *leucinei*, care: 1) stimulează secreția factorului de creștere hepatocitar (hepatocyte growth factor) de către celulele hepatice stelate, astfel favorizând regenerarea hepatică; 2) stimulează sinteza proteinelor musculare prin alterarea patternului translațional al mesagerului specific ARN; 3) sporește secreția de

insulină, poate avea beneficii terapeutice pentru ameliorarea utilizării glucozei și la reducerea catabolismului în mușchi. Beneficiile leucinei per se necesită studii nutriționale de durată, pentru a fi confirmate.

Așadar, unele ajustări referitor la orarul meselor și sursele azotate în alimentație pot fi benefice la pacienții cu CH și EH și sunt expuse în recomandările din *tabelul 2*.

Micronutrimentele. Vitamine. Folosirea *multivitaminelor* este, în general, recomandată, deși lipsesc dovezi certe despre beneficiul suplimentelor vitaminice și minerale. Suplimentarea specifică cu micronutrienți se administrează atunci când există confirmarea și calcularea pierderilor. Carența vitaminelor hidrosolubile, în special a tiaminei (B_1), este asociată cu un spectru larg de simptome neuropsihice [21]. Pacienții cu CH de genă alcoolică sau nealcoolică pot avea deficit de vitamine [22] și la autopsie se poate evidenția encefalopatia Wernicke (EW) sau degenrescență cerebrală, nemanifestată clinic în timpul vieții [23]. Ataxia, confuzia, deficitul memoriei sunt manifestări ale ambelor tipuri de encefalopatii: EH și EW. Dacă există suspecție la Wernicke, doze mari de tiamină ar trebui administrate parenteral și înainte de orice administrare de glucoză.

Evaluarea statutului vitaminic este dificilă, iar suplimentarea multivitaminică nu este costisitoare și este, în general, lipsită de efecte secundare. Astfel, folosirea suplimentelor vitaminice pe cale orală ar putea fi justificată la pacienții cu ciroză decompensată. Odată ce a fost suspectată encefalopatia Wernicke, este obligatorie suplimentarea viguroasă parenterală cu tiamină.

Minerale. Modificările nivelului circulant al calciului, magneziului, fierului, chiar dacă nu sunt direct implicate în patogeneză EH, pot produce tulburări ale funcției mentale (de la confuzie până la demență secundară) [24] și să producă erori de diagnostic.

Hipercalcemia și *hipomagnezemia* trebuie excluse sau corectate la pacienții cu ciroză în stare de confuzie sau comă. Nivelul magneziului trebuie monitorizat în perioada post-transplant, deoarece ciclosporina și tacrolimusul pot induce hipomagnezemie [25]. Carența *fierului* necesită excludere sau corecție la pacienții cu disfuncție cognitivă moderată persistentă neexplicată [26].

Deficitul de *zinc* a fost implicat în dezvoltarea EH prin intermediul ornitin-transcarbamilazei, care participă la detoxificarea amoniacului la nivelul mușchilor și ficatului. Mecanismul Zn în tratamentul EH se explică prin capacitatea lui de a inhiba activitatea POL și prin participarea lui în metabolism în calitate de coenzimă, inclusiv la sinteza ureei. În CH este scăzută concentrația de Zn tisular, însă efectele

asupra funcțiilor cognitive în EH a suplimentării cu zinc provoacă dezbateri [27]. Un trial mare dublu-orb a arătat lipsa efectului asupra performanțelor neuropsihiatrice a suplimentelor cu Zn [28]. Totuși, Zn (220 mg/zi) poate fi utilizat ca supliment în tratamentul de bază al EH.

Manganul este un component important al multor enzime cerebrale, în particular, al glutamin-sitetazei. A fost documentată acumularea în creier a manganului și dezvoltarea parkinsonismului la persoanele anterior sănătoase după expunerea profesională la Mn. Creșterea conținutului de mangan în CH este cauzată de combinația de factori: insuficiența hepatică, dereglarea excreției biliare, prezența șunturilor portosistemice. În aceste situații este posibilă acumularea selectivă a Mn în globus palidus, nucleul caudat, putamen și zonele adiacente ale ganglionilor bazali, manifestată prin hiperintensitatea acestor zone cerebrale la RMN-T1 [29]. Totuși, încă nu este clarificată legătura dintre prezența, extinderea și durata acumulării de Mn și dezvoltarea EH, iar administrarea suplimentelor cu conținut de Mn la acești pacienți ar trebui evitată. Sumarul recomandărilor referitor la suplimentele cu micronutrienți sunt incluse în tabelul 3.

Echilibrarea hidrosalină. De obicei, pacienții cu ascită au o dietă hiposodată, pentru a combate retenția hidrică, cu toate acestea, tactica dietei hiposodate de durată este controversată [30]. **Hiponatremia** poate afecta funcția cerebrală pe cale directă și indirect; astfel, hiponatremia este un factor de risc recunoscut pentru dezvoltarea EH [1-4]. Aportul de sodiu nu trebuie să fie mai scăzut de 60 mmol/zi, pentru a se păstra calitățile gustative ale bucatelor [4]. Apariția hiponatremiei este mai probabilă la ingestii scăzute de sodiu și crescute de apă [31]. Dacă se administrează lichide nesaline, se va lua în considerație posibilitatea hiponatremiei, care trebuie evitată, în special la bolnavii cu ciroză avansată. Se propune consumul lichidelor în cantitatea egală cu diureza zilei precedente. Hiponatremia trebuie corijată atent, în special la pacienții cu EH [4].

Prebioticele, probioticele și sinbioticele sunt componente alimentare funcționale, care modulează microflora intestinală pentru a menține buna stare și sănătatea gazdei. **Prebioticele** reprezintă ingrediente fermentabile care permit modificări specifice în componența și/sau activitatea microflorei intestinale. **Probioticele** sunt microorganisme vii, care în cantități adecvate influențează flora intestinală, sunt prezente în produsele lactate fermentate și în alimentele îmbogățite. De asemenea, sunt disponibile în tablete, capsule, pulberi, plicuri de bacterii liofilizate. **Sinbioticele** sunt suplimente combinate din pro- și prebiotice.

Microbiota intestinală joacă un rol important în generarea amoniacului, astfel utilizarea prebioticelelor, probioticelelor și sinbioticelelor a fost evaluată ca opțiune terapeutică la pacienții cu EH în câteva studii mici.

Lactuloza este clasificată de unii ca prebiotic și eficacitatea acesteia în tratamentul EH a fost dovedită [32, 33]. Ea este folosită pe larg ca tratament inițial al EH manifeste. O metaanaliză largă a rezultatelor trialurilor nu susține complet lactuloza ca agent terapeutic pentru tratamentul EHM. Totuși, lactuloza continuă să fie utilizată pe larg [34]. **Lipsa efectului la lactuloză necesită o căutare clinică a factorilor precipitanți nerecunoscuți și a altor cauze de afectare cerebrală.** Se presupune că beneficiul lactulozei se datorează nu doar efectului laxativ, ci și efectelor prebiotic și de acidulare, însă nu există confirmarea lor prin studii de cultură independente [34]. Considerentele de cost completează argumentele în suportul lactulozei [35]. Doza este individuală, de la 30 până la 120 ml/zi. Se consideră optimă acea doză la care se obține scaun moale de 2-3 ori/zi. Se atenționează asupra pericolelor suprautilizării lactulozei, care poate duce la complicații ca aspirația, deshidratarea, hipernatremia, iritarea perianală și chiar precipitarea EH [4].

Fibrele solubile (de ex., guma din leguminoase și pectina din fructe) sunt în general fermentabile și posedă proprietăți prebiotice. Există unele informații despre acțiunea fibrelor asupra statutului neuropsihic la pacienții cu ciroză [36]. Totuși, studiile diferă după tipul și cantitatea de fibre administrate, ceea ce face dificilă evaluarea efectelor specifice ale fibrelor. Cu toate acestea, în baza studiilor se sugerează efectul benefic al fibrelor fermentabile sau prebiotice asupra performanțelor neuropsihice la acest contingent de pacienți [4].

Așadar, dieta îmbogățită cu fibre (care include proteine predominant vegetale) este benefică pacienților cu ciroză și EH. Se atenționează despre posibilitatea inducerii diareei, în special la bolnavii care au administrat în prealabil lactuloza.

Tabelul 2

Sumarul recomandărilor referitor la aportul energetic și proteic la pacienții cu ciroză hepatică și encefalopatie hepatică (conform ghidurilor EASL, AASLD-2014, ISHEN-2013) [1, 4]

<i>Necesitățile energetice și proteice</i>	
Aportul energetic zilnic optim trebuie să fie 35-40 kcal/kg masă corporală ideală.	1A
Aportul proteic zilnic optim trebuie să fie 1,2-1,5 g/kg masă corporală ideală.	1A
Mesele în volum mic, distribuite pe parcursul zilei, și o gustare înainte de somn cu hidrocarburi complexe vor minimiza utilizarea proteinelor.	1A
Se va încuraja dieta bogată în proteine vegetale și lactate.	2B
Suplimentarea cu AALR ar putea asigura aportul de azot necesar la pacienții cu intoleranță la proteine.	2B

Tabelul 3

Sumarul recomandărilor referitor la administrarea fibrelor și micronutrienților la pacienții cu ciroză și encefalopatie hepatică (conform ghidului ISHEN–2013) [4]

<i>Prebiotice</i>	
Dieta cu conținut zilnic de fibre 25-45 g trebuie încurajată.	2B
<i>Micronutrienți</i>	
Cure de 2 săptămâni cu preparate multivitaminice pot fi justificate la pacienții cu CH decompensată sau care au un risc crescut pentru malnutriție. Carențele vitaminice manifestate clinic trebuie tratate specific.	2A
Hiponatremia trebuie întotdeauna corectată.	1A
Tratamentul de durată cu formule nutriționale care conțin mangan trebuie evitate.	2B

Există relatări despre eficacitatea administrării probioticelor pe cale orală. Acestea intervin în patogeniza EH prin normalizarea florei intestinale, astfel favorizând rezultatele tratamentului EH.

A fost arătat că lactuloza și probioticele sunt la fel de eficiente ca profilaxie secundară la pacienții cu istoric de EH, în comparație cu lipsa tratamentului. Rezultatele unui studiu recent asupra pacienților cu CH și EH au demonstrat un număr mai mic al episoadelor de EH la folosirea lactulozei sau a probioticelor, comparativ cu placebo, dar fără diferențe semnificative între grupele cu lactuloză sau probiotice [37]. Totuși, o analiză recentă care vizează utilizarea probioticelor în tratamentul EH nu este la fel de încurajatoare [38]. A fost arătat că probioticele pot fi opțiuni terapeutice bune în EH [38].

Concluzii

Terapia nutrițională trebuie inițiată fără întârziere și monitorizată. Ea contribuie la echilibrarea metabolismului azotului, care este factorul patogenetic crucial în dezvoltarea EH. Dieta hipoproteică îndelungată trebuie evitată.

Aportul energetic și azotat recomandat pacienților cu EH este: 35-45 kcal/g și 1,2-1,5 g/kg de proteine pe zi. Se preferă proteinele de origine vegetală. Suplimentarea cu AALR per os poate micșora necesarul proteic în caz de intoleranță la proteine și poate ameliora statutul neuropsihic.

Se recomandă un orar al meselor uniform reparate pe parcursul zilei și o gustare bazată pe glucide înainte de somn. Este benefică suplimentarea cu pro- și prebiotice (fibre, lactuloză). Suplimentele vitaminice sunt cele mai recomandate la pacienții cu EH cu subnutriție și în CH alcoolică (tiamina). Dieta hiposodată trebuie evitată, din cauza riscului de hiponatremie.

Bibliografie

1. *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. In: J. Hepatol., 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
2. Dumbrava V., Țurcan S., Condrațchi L. ș.a. *Encefalopatia hepatică la adult*. Protocol Clinic Național, Chișinău, 2010, p. 34.
3. 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. In: Hepatology, 2002; nr. 35, p. 716-721.
4. Amodio P., Bemeur C., Butterworth R. et al. *The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis*. ISHEN practice guidelines. In: Hepatology, 2013; nr. 58, p. 325-336.
5. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M. et al. *Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2012; nr. 10, p. 166-173.
6. Morgan M.Y., Madden A.M. *The assessment of body composition in patients with cirrhosis*. In: Eur. J. Nucl. Med., 1996; nr. 23, p. 213-225.
7. Madden A.M., Morgan M.Y. *Hand-grip strength in cirrhosis – its relationship to nutritional status and severity of liver disease*. In: Hepatology, 1998; nr. 28(Suppl), p. 1788.
8. Morgan M.Y., Madden A.M., Soulsby C.T., Morris R.W. *Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis*. In: Hepatology, 2006; 44: 823-835.
9. Arora S., Mattina C., McAnenny C., O'Sullivan N. et al. *The development and validation of a nutritional prioritising tool for use in patients with chronic liver disease*. In: J. Hepatol., 2012; nr. 56(Suppl 2), p. S241.
10. Krahenbuhl L., Lang C., Ludes S. et al. *Reduced hepatic glycogen stores in patients with liver cirrhosis*. In: Liver Int., 2003; nr. 23, p. 101-109.
11. Plauth M., Cabré E., Riggio O. et al. *ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease*. In: Clin. Nutr., 2006; nr. 25, p. 285-294.
12. Plauth M., Cabré E., Campillo B. et al. *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Hepatology*. In: Clin Nutr., 2009; nr. 28, p. 436-444.
13. Marchesini G., Moscatiello S., Di D.S., Forlani G. *Obesity-associated liver disease*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; nr. 93 (11 Suppl 1), p. S74-S80.
14. Plank L.D., Gane E.J., Peng S. et al. *Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial*. In: Hepatology, 2008; nr. 48, p. 557-566.
15. Greenberger N.J., Carley J., Schenker S. et al. *Effect of vegetable and animal protein diets in chronic hepatic encephalopathy*. In: Am J. Dig. Dis., 1977; nr. 22, p. 845-855.
16. Weber F.L. Jr., Minco D., Fresard K.M., Banwell J.G. *Effects of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects*. In: Gastroenterology, 1985; nr. 89, p. 538-544.
17. Bosscher D., Breynaert A., Pieters L., Hermans N. *Food-based strategies to modulate the composition of the intestinal microbiota and their associated health effects*. In: J. Physiol. Pharmacol., 2009; nr. 60 (Suppl 6), p. 5-11.

18. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. *The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition.* In: Acta Med. Indones., 2011; nr. 43, p. 18-22.
19. Gluud L.L., Dam G., Borre M. et al. *Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials.* In: J. Nutr. 2013; nr. 143, p. 1263-1268.
20. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H. et al. *Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis.* In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005; nr. 3, p. 705-713.
21. Wexberg E. *Diseases of the nervous system caused by nutritional deficiency.* In: Southern Med. J., 1937; nr. 30, p. 334-341.
22. Majumdar S.K., Shaw G.K., O'Gorman P. et al. *Blood vitamin status (B1, B2, B6, folic acid and B12) in patients with alcoholic liver disease.* In: Int. J. Vitam. Nutr. Res., 1982; nr. 52, p. 266-271.
23. Victor M., Adams R.D., Collins G.H. *The Wernike-Korsakoff Syndrome and Related Neurologic Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed. Philadelphia, PA: PA Davis; 1989.
24. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. *The influence of micronutrients on cognitive function and performance.* In: J. Int. Med. Res., 2007; nr. 35, p. 1-19.
25. McDiarmid S.V., Colonna J.O. 2nd, Shaked A. et al. *A comparison of renal function in cyclosporine and FK-506-treated patients after primary orthotopic liver transplantation.* In: Transplantation, 1993; nr. 56, p. 847-853.
26. Yavuz B.B., Cankurtaran M., Haznedaroglu I.C. et al. *Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients.* In: J. Nutr. Health. Aging, 2012; nr. 16, p. 220-224.
27. Takuma Y., Nouse K., Makino Y. et al. *Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy.* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2010; nr. 32, p. 1080-1090.
28. Bresci G., Parisi G., Banti S. *Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment.* In: Eur. J. Med., 1993; nr. 2, p. 414-416.
29. Inoue E., Hori S., Narumi Y., Fujita M. et al. *Portal-systemic encephalopathy: presence of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images.* In: Radiology, 1991; nr. 179, p. 551-555.
30. Gu X.B., Yang X.J., Zhu H.Y., Xu B.Y. *Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis.* In: Gut. Liver., 2012; nr. 6, p. 355-361.
31. Cosgray R.E., Hanna V., Davidhizar R.E., Smith J. *The water-intoxicated patient.* In: Arch. Psychiatr. Nurs., 1990; nr. 4, p. 308-312.
32. Shukla S., Shukla A., Mehboob S., Guha S. *Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy.* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2011; nr. 33, p. 662-671.
33. Riggio O., Varriale M., Testore G.P. et al. *Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients.* In: J. Clin. Gastroenterol., 1990; nr. 12, p. 433-436.
34. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. *Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials.* In: B.M.J., 2004; nr. 328, p. 1046.
35. Huang E., Esrailian E., Spiegel B.M. *The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy – a decision analysis.* In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2007; nr. 26, p. 1147-1161.
36. Vester Boler B.M., Rossoni Sero M.C., Bauer L.L. et al. *Digestive physiological outcomes related to polydextrose and soluble maize fibre consumption by healthy adult men.* In: Br. J. Nutr., 2011; nr. 31, p. 1-8.
37. Agrawal A., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. *Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy.* In: Am. J. Gastroenterol., 2012; nr. 107, p. 1043-1050.
38. Holte K., Krag A., Gluud L.L. *Systematic review and meta-analysis of randomized trials on probiotics for hepatic encephalopathy.* In: Hepatol. Res., 2012; nr. 42, p. 1008-1015.

Inna Vengher,

Laboratorul Gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu

Tel.: 022 205539; mob. 069 053013

E-mail: inna.vengher@gmail.com

ABORDAREA TRANSDISCIPLINARĂ ȘI MANAGEMENTUL CURATIV ÎN PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ DEZVOLTĂȚĂ, ÎN CIROZA HEPATICĂ

Marina IONAȘCU, IULIANA LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Vladimir CAZACOV,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

The transdisciplinary approach and management of medical measures for spontaneous bacterial peritonitis developed in liver cirrhosis

Bacterial infections are very common in patients with decompensated cirrhosis, representing the leading cause of death. In patients with cirrhosis develop bacterial infection in 30% of cases. The most common bacterial infections represented a spontaneous bacterial peritonitis (SBP) and urinary tract infections, followed by deaths due to bacterial complications up to 38%. Spontaneous bacterial peritonitis is one of the main factors that significantly affect the prognosis and quality of life in patients with decompensated liver cirrhosis. Differential diagnosis between spontaneous and secondary bacterial peritonitis is paramount and essential. Diagnosis SBP in daily practice present difficulties in the timely diagnosis and, consequently, deferred adequate therapeutic and/or surgical interventions. Late referral of patients with complicated liver cirrhosis can serve as a negative prognostic factor for increased mortality in patients