

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98>

## Печеночная энцефалопатия: современные аспекты диагностики и лечения

Подымова С. Д., Винницкая Е. В., Хайменова Т. Ю.

ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр им. А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Шоссе Энтузиастов, 86, 111123, Россия

**Для цитирования:** Подымова С. Д., Винницкая Е. В., Хайменова Т. Ю. Печеночная энцефалопатия: современные аспекты диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 90–98. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98

✉ Для переписки:

**Подымова  
Светлана Дмитриевна**  
[spodymova@yandex.ru](mailto:spodymova@yandex.ru)

**Подымова Светлана Дмитриевна**, д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии

**Винницкая Елена Владимировна**, д.м.н. заведующая отделом гепатологии

**Хайменова Татьяна Юрьевна**, к.м.н. заведующая отделением гепатологии

### Резюме

Новым подходом к диагностике ПЭ явилось выделение в последние годы скрытой и явной ПЭ. Подробная оценка стадий ПЭ, представленная в работе, фактически отражает степень тяжести заболевания. Диагноз скрытой ПЭ устанавливается по результатам проведения минимум двух психометрических тестов, повторенных в динамике, и данным одного компьютеризированного теста. Диагноз явной ПЭ часто ставится методом «исключения» других возможных причин нарушения функции мозга. Показано, что эффективная терапия ПЭ основывается не только на особенностях патогенеза, но невозможна без учета различных вариантов течения ПЭ, степени тяжести заболевания. На основании рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в последние годы, разработана эффективная стратегия лечения различных форм ПЭ: эпизодической, рецидивирующей. Рецидивирующая, резистентная к терапии, явная ПЭ на фоне печеночной недостаточности является показанием к трансплантации печени.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, патогенез, клинические особенности, диагностика, градация стадий ПЭ, дифференциальный диагноз ПЭ, лечение, трансплантация печени

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98>

# Hepatic encephalopathy: modern aspects of diagnosis and treatment

S. D. Podymova, E. V. Vinnitskaya, T. Yu. Khaimenova

The Loginov Moscow Clinical Scientific Center is State Institution funded by Moscow Health Department, 111123, Moscow, Russia

**For citation:** Podymova S. D., Vinnitskaya E. V., Khaimenova T. Yu. Hepatic encephalopathy: modern aspects of diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 90–98. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-90-98

Svetlana D. Podymova, MD Professor, Leading Researcher of the Department of Hepatology

Elena V. Vinnitskaya, MD Head of the Department of Hepatology

Tatyana Yu. Khaimenova, Ph.D. Head of the Department of Hepatology; ORCID: 0000-0002-2313-9748

✉ Corresponding author:

Svetlana D. Podymova  
spodymova@yandex.ru

## Summary

A new approach to the diagnosis of PE has been the identification of latent and overt PE in recent years. The detailed assessment of the stages of PE presented in the paper actually reflects the severity of the disease. The diagnosis of latent PE is established based on the results of at least two psychometric tests repeated in dynamics, and the data of one computerized test. The diagnosis of apparent PE is often made by “excluding” other possible causes of brain dysfunction. It is shown that effective therapy of PE is based not only on the features of the pathogenesis, but is impossible without taking into account the various variants of the course of PE, the severity of the disease. Based on randomized controlled trials conducted in recent years, an effective strategy for the treatment of various forms of PE has been developed: episodic, recurrent. Recurrent, therapy-resistant, and obvious PE in the presence of hepatic insufficiency is an indication for liver transplantation.

**Keywords:** hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical features, diagnosis, gradation of the stages of PE, differential diagnosis of PE, treatment, liver transplantation

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования. С клинических позиций ПЭ – состояние, отражающее спектр психоневрологических нарушений у больных с выраженным нарушением функции печени после исключения других известных заболеваний мозга [1,2]. Это определение основывается на том, что энцефалопатия является диффузным нарушением функции мозга, а прилагательное “печеночная” указывает на причинно-следственную связь с недостаточностью печени и внепеченочным сосудистым шунтированием[3].

ПЭ характеризуется изменением личности, интеллектуальными нарушениями и пониженным уровнем сознания[4].

На первый взгляд ПЭ является известным осложнением декомпенсированного цирроза печени, при котором у 30–45% больных наблюдается выражен-

ная клиническая симптоматика – явная ПЭ (ЯПЭ), диагностика и лечение ее давно разрабатывается и успешно применяется в клинике. Вместе с тем у 20–80% больных с циррозом выявляются тонкие признаки ПЭ при целенаправленном обследовании – скрытая ПЭ (СПЭ [5]. Эта категория больных в основном наблюдается врачами поликлинического звена, которые осведомлены о ПЭ больше теоретически и редко отражают этот синдром в диагнозе как самостоятельный. Доказано, что развитие скрытой ПЭ значительно ускоряет развитие тяжелых стадий явной ПЭ и ухудшает качество жизни пациентов[5].

В связи с этим целесообразно рассмотреть диагностику ранних стадий болезни. До сих пор не получило достаточного распространения выделение различных вариантов течения энцефалопатии (эпизодическая, рецидивирующая, персистирующая). Разработка эффективной терапии ПЭ связана не только с особенностями патогенеза, но невозможна без учета различных вариантов течения и степени тяжести заболевания.

## Патогенез

Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени, может рассматриваться как комплекс нарушений, которые являются конечным результатом

накопления нейротоксических веществ в головном мозге. Предполагаемые нейротоксины включают короткоцепочечные жирные кислоты; меркаптаны;

ложные нейротрансмиттеры, такие как тирамин, октопамин и бета-фенилэтанол амины; марганец; аммиак; и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК). Другими медиаторами являются провоспалительные цитокины и бактериальные эндотоксины [1, 2].

Предложен ряд теорий для объяснения развития печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. В последние годы большинство исследователей рассматривает ПЭ как нарушение функции астроцитов. Астроциты составляют около трети объема коры головного мозга и являются важной составляющей гематоэнцефалического барьера, который препятствует проникновению многих субстанций крови в головной мозг. Они непосредственно контактируют с нейронами, регулируют процессы нейротрансмиссии и уровень ионов, снабжают нейроны необходимыми субстратами. Астроциты выполняют важную роль в детоксикации ряда веществ, в том числе аммиака [6]. Предполагаемые механизмы повреждения мозга при печеночной недостаточности связаны с недостатком синтеза веществ, необходимых для поддержания функции головного мозга и неспособностью печени к обезвреживанию нейротоксических веществ и их предшественников [2].

Вследствие этого при ПЭ, связанной с циррозом, развоятся характерные изменения астроцитов, известные как астроцитоз Альцгеймера 2 типа, при котором астроглиальные клетки проявляют ряд особенностей: ядерную бледность, отечность и маргинальную структуру хроматина [7]. Указанные изменения ядра астроцитов используют как маркер ПЭ при циррозе печени. Увеличение объема астроцитов и дисфункция астроглии приводят к клиническим симптомам энцефалопатии. Микроглиальные клетки также участвуют в ПЭ при циррозе, активация микроглии тесно связана с развитием провоспалительного механизма [8].

Поражение нейронов, наблюдается реже, но может также встречаться при ПЭ [9]. Приобретенная невилсоновская гепатоцеребральная дегенерация возникает при циррозе, часто после нескольких эпизодов комы. Губчатая дегенерация происходит в глубоких слоях коры, базальных ганглиях и мозжечке.

### Клинические особенности и диагноз

Синдром ПЭ составляют несколько компонентов:

- расстройство психики (сознания, интеллекта, личности);
- нервно-мышечные симптомы (в их числе астерикис);
- отклонения психометрических тестов;
- изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ);
- повышенный уровень аммиака;
- печеночный запах и гипервентиляция.

### Градации стадий ПЭ

Спектр нейрокогнитивных отклонений у пациентов с циррозом печени находится в широком диапазоне – от трудно уловимых нарушений, определяемых только психометрическими тестами, до явных, вплоть до развития комы.

Эти две категории обозначаются как *скрытая* и *явная* ПЭ.

Наиболее распространены три гипотезы развития печеночной энцефалопатии: токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена ГАМК [1, 2].

**Токсическая** (аммиачная) гипотеза рассматривает аммиак как наиболее значимый фактор патогенеза и положена в основу большинства современных методов лечения ПЭ. Гипераммониемия, наблюдающаяся у больных циррозом и портосистемным шунтированием, связана с повышенным всасыванием аммиака в кишечнике и нарушением детоксикации его в печени [7]. При этом гипотрофия скелетных мышц у пациентов с циррозом не позволяет обеспечить альтернативный путь удаления аммиака в виде глутамина. Уровни аммиака в артериальной крови и мозге увеличиваются в несколько раз. Высокая концентрация аммиака в головном мозге при острой или хронической печеночной недостаточности, оказывают прямое влияние как на тормозящую, так и на возбуждающую нейротрансмиссию [10].

Наряду с аммиаком, марганец является токсичным, неблагоприятно влияющим на структуры центральной нервной системы. Высокое содержание марганца в крови и спинномозговой жидкости приводит к экстрапирамидным изменениям: акинетико-ригидному синдрому, тремору, нарушению походки и гиперинтенсивности МР – сигнала в базальных ганглиях [11]. При этом трансплантация печени приводит к нормализации уровня циркулирующего марганца, понижению гиперинтенсивности МР- сигнала и улучшению симптомов ЦНС. При формировании стойкой гипераммониемии в астроцитах начинается превращение глутамата в глутамин с участием глутаминсинтетазы. Также повышается активность других ферментов, в частности белка – переносчика глутамата [10]. Вследствие этого увеличивается концентрация глутамата во внеклеточном пространстве, что приводит к активации цитотоксичности, свойственной возбуждающим нейротрансмиттерам [11]. Кроме того, гипераммониемия может сопровождаться образованием дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к нарушению работы глутаматергической системы и повышению активности ГАМКергической системы [12, 13].

Ни один из симптомов не является специфическим или решающим. Необходимо исключение других причин: психологических и неврологических, метаболических, токсических и сосудистых расстройств. ПЭ может быть заподозрена, если психоневрологические нарушения развиваются у пациента с хроническим заболеванием печени.

Градации ПЭ основана на оценке психического статуса, нейромышечных функций и ЭЭГ. Оценка симптомов ПЭ проводится в соответствии с критериями West Haven, предложенными Н. О. Conn [14]. Главные из последующих модификаций состояли во введении минимальной ПЭ [1], а в последних рекомендациях American Association for the Study of Liver

Diseases (AASLD) и European Association for the Study of the Liver (EASL) – скрытой и явной ПЭ [15].

Оценка стадий ПЭ фактически отражает степень тяжести заболевания, позволяет определить лечебную тактику, прогноз и проводится следующим образом [15, 16]:

- 0 стадия – минимальная печеночная энцефалопатия – отсутствие клинических признаков изменений психики, личности или поведения; минимальные изменения памяти, координации;
- 1 стадия – эйфория или тревога; снижение концентрации внимания; сложность выполнения арифметического сложения или вычитания; бессонница или инверсия сна; депрессия или раздражительность;
- 2 стадия – летаргия или апатия; невнятная речь, сонливость, вялость, грубый дефицит способности выполнять умственные задачи, очевидные изменения личности, неадекватное поведение и периодическая дезориентация во времени, астериксис;
- 3 стадия – сонливость, вплоть до ступора, но может быть возбуждение, спутанность сознания, дезориентация во времени и месте, амнезия, случайные приступы ярости, настоящая, но непонятная речь;
- 4 стадия – кома с или без реакции на болевые раздражители.

Для определения стадий ПЭ важно выделить наиболее значимые симптомы, которые могут служить критериями диагностики. Предлагаемые критерии для оценки тяжести ПЭ приводятся ниже.

Установить диагноз *минимальной ПЭ* (раньше называвшейся субклинической, латентной) весьма трудно в связи с отсутствием очевидных клинических проявлений ПЭ – когнитивных нарушений, снижения памяти, изменения ЭЭГ. Однако пациенты с минимальной ПЭ демонстрируют ослабленное комплексное и постоянное внимание [17]. У этих пациентов может быть задержка в выборе времени реакции. При минимальной ПЭ не наблюдаются отклонений в психическом статусе, но выявляются изменения при проведении психометрических или нейрофизиологических тестов.

При осмотре больных *1 стадией ПЭ* определяют некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций, но они являются достаточно субъективными с ограниченной надежностью оценки. Ввиду этого разграничение между минимальной и I стадией ПЭ трудно, а в ряде случаев невозможно провести на основании клинических данных. Это послужило основанием для пересмотра границ между скрытой и явной ПЭ. До недавнего времени термин «скрытая» ПЭ применялся к пациентам с 1–4 стадией. В настоящее время пациенты с ПЭ 0 и I стадией относятся к скрытой ПЭ, а 2–4 стадии рассматривают как явную ПЭ. Диагностика скрытой ПЭ проводится на основании психометрического или нейрофизиологического тестирования [16, 17].

У пациентов со *2 стадией ПЭ* имеются надежные критерии оценки: дезориентация во времени на основании трех временных параметров и астериксис. Для *3 стадии ПЭ* характерна еще дезориентация в пространстве (страна, край, область город или

место пребывания) по крайней мере три из этих параметров называются ими неправильно, а также усиливающаяся сонливость и другие симптомы. Ввиду хорошей диагностической надежности дезориентация и астериксис («хлопающий» тремор) были выбраны в качестве маркерных симптомов ЯПЭ [2]. Астериксис («хлопающий» тремор) считается наиболее характерным неврологическим признаком печеночной энцефалопатии. Фактически он является не тремором, а негативным моноклонусом, вызванным потерей постурального тонуса. Выделяют четыре стадии астериксиса в зависимости от частоты хлопающих движений: от редких хлопков до непрекращающихся хлопающих движений. Однако астериксис может наблюдаться также при хронической легочной, почечной и сердечной недостаточности, т.е. метаболических нарушениях. Среди менее важных по значению симптомов выделяют печеночный запах и гипервентиляцию.

Для оценки особенностей клиники и выбора лечебной тактики важно определить тип ПЭ в соответствии с *течением заболевания* [1]. По этому критерию ПЭ подразделяется на

- *эпизодическую*;
- *рецидивирующую*. В эту категорию входит ПЭ, рецидивы которой происходят с интервалом в 6 месяцев или чаще;
- *персистирующую*, которая характеризуется комплексом постоянных поведенческих нарушений, перемежающихся с эпизодами явной ПЭ.

Персистирующая (хроническая) ПЭ обычно развивается на фоне портосистемного шунтирования, спонтанного или созданного при хирургическом вмешательстве. Наряду с психоневрологическими симптомами, типичными для печеночной энцефалопатии, формируется комплекс нервномышечных нарушений по типу *гепатоцеребральной дегенерации* – прежде всего прогрессирующая пареплегия. Через несколько лет появляется стойкий паркинсонический тремор, у отдельных больных развиваются эпилептические припадки и деменция [2].

Другим неврологическим состоянием, которое может наблюдаться после проведения портосистемного шунтирования, является *печеночная миелопатия*. Это редкое состояние, которое было описано у больных с циррозом печени разной степени тяжести, перенесших портосистемную шунтирующую операцию, улучшение наблюдается после проведения трансплантации печени [18].

**Диагностика** печеночной энцефалопатии направлена прежде всего на выявление ранних стадий заболевания с целью профилактики прогрессирования и проведения своевременного лечения.

Минимальная ПЭ (МПЭ) рассматривается как наиболее ранняя стадия ПЭ, особое внимание к этой форме проявляется в последнее десятилетие. Основной особенностью МПЭ, отличающей это состояние от собственно ПЭ, является отсутствие сколь – либо значимой неврологической симптоматики. Однако может наблюдаться замедление психомоторных функций и бимануальной координации. Термин «скрытая» ПЭ обобщает в себе понятия минимальной ПЭ и ПЭ стадии I.

Исследования на выявление МПЭ и СПЭ имеют большое значение, так как их результаты позволяют прогнозировать развитие явной ПЭ, оценить качество жизни пациентов. Выявление скрытой ПЭ на фоне медикаментозной терапии позволяют обнаружить пациентов, имеющих риск развития рецидивирующей ПЭ [19].

**Психометрические тесты** являются общепринятыми в медицинской практике для выявления минимальной и скрытой ПЭ, а также объективизации психических нарушений при печеночной энцефалопатии 2 стадии.

Предложен ряд тестов: проверка почерка пациента, рисование фигур, тест складывания фигур, специальные графические тесты – тест связывания чисел, тест число – символ, тест линий (тест «выхода из лабиринта»).

Тест связи чисел и тест число–символ указывают на быстроту познавательной деятельности. Тест линий и тест обведения пунктирных фигур позволяют определить быстроту и точность тонкой моторики. Простой тест оценки почерка пациента дает возможность в динамике проследить степень выраженности энцефалопатии.

Тест складывания фигур, наиболее часто используемый как тест пятиконечной звезды, характеризует появление конструкционной апраксии и является одним из ранних признаков нарушения интеллекта [14]. Этот часто используемый тест характеризует как гностические, так и конструктивные возможности пациента.

**Диагностика скрытой ПЭ** начинается с подробного сбора анамнеза у пациента с наличием цирроза и выявления возможных факторов, провоцирующих развитие печеночной энцефалопатии.

Диагноз МПЭ и СПЭ устанавливается по результатам проведения минимум двух психометрических тестов, повторяемых в динамике. Кроме того, добавляются данные одного компьютеризованного теста, например, «продолжительное измерение времени реакции» или тест «ингибиторного контроля» для оценки замедления ответных реакций и кратковременной памяти [20] или электроэнцефалографическое обследование.

**Явная ПЭ** может быть заподозрена, если у больного циррозом с тяжелой печеночной недостаточностью развились психоневрологические расстройства

при отсутствии других очевидных причин нарушения функции мозга. Диагноз явной ПЭ ставится на основании клинического обследования. Оценка тяжести заболевания проводится в соответствии с критериями West Haven, при этом наиболее надежными симптомами – критериями служат

дезориентация и астериксис. Изменения когнитивной функции определяются при психометрическом тестировании. Нарушения сознания пациентов оцениваются по шкале Глазго. Сложности возникают при сопоставлении полученных результатов с клиническими симптомами печеночной энцефалопатии [14]. Именно поэтому диагноз явной ПЭ часто ставится методом «исключения», так как у пациентов этой группы изменения психики часто развиваются вследствие приема лекарств, злоупотребления алкоголем и наркотиками, а также психиатрических заболеваний.

**Лабораторная диагностика ПЭ.** *Повышенный уровень аммиака* в крови. может помочь в правильной диагностике печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени, которые имеют измененный психический статус. Тем не менее, серийные измерения аммиака уступают клинической оценке улучшения или ухудшения у пациента, получающего терапию по поводу печеночной энцефалопатии. Высокий *уровень аммиака* не позволяет судить о стадии ПЭ или прогнозировать исход заболевания.

При проверке уровня аммиака необходимо анализировать только образцы артериальной или свободной венозной крови. Кровь, взятая из конечности, к которой был применен жгут, может дать ложно повышенный уровень аммиака при анализе. В России зарегистрирован портативный экспресс-анализатор – Pocket Chem VAPA – 4140 для количественного определения аммиака в капиллярной крови из пальца [20]. Нормальный уровень содержания аммиака в капиллярной крови по данным экспресс-метода – до 60 мкмоль/л. Классические изменения ЭЭГ, связанные с печеночной энцефалопатией, представляют собой высокоамплитудные низкочастотные волны и трехфазные волны. Однако эти данные не являются специфическими для печеночной энцефалопатии.

Исследования головного мозга с помощью **компьютерной томографии** (КТ) и **магнитно-резонансной томографии** (МРТ) не являются значимыми в выявлении и определении степени тяжести ПЭ, но могут быть важны для исключения внутричерепных поражений, когда ставится под сомнение диагноз печеночной энцефалопатии. МРТ имеет дополнительное преимущество, заключающееся в возможности продемонстрировать гиперинтенсивность бледного шара на T1-взвешенных изображениях, что обычно описывается при печеночной энцефалопатии [21]. Эта находка может коррелировать с увеличением отложения марганца в этой части мозга.

## Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Отличить печеночную энцефалопатию у пациентов с циррозом печени от других острых и хронических причин изменения психического статуса может быть трудно. Решение о проведении дополнительных неврологических исследований должно основываться на серьезности нарушений психического статуса пациента и наличии очаговых неврологических симптомов.

В первую очередь с ПЭ необходимо дифференцировать **внутричерепные нарушения**: внутримозговое кровоизлияние, субдуральная гематома, инсульт, опухоль мозга, также абсцесс мозга. Наиболее характерной особенностью внутричерепных нарушений является наличие очаговой симптоматики. Хотя у больных, находящихся в состоянии тяжелой ПЭ, могут появиться глубокие сухожильные

рефлексы, они не локализованы анатомически как при внутричерепных нарушениях. ПЭ, которая является диффузным заболеванием, может симулировать очаговое повреждение, но симптоматика при этом не является специфической, или анатомически не постоянная [14]. Важную роль в разграничении указанных состояний имеют исследование глазного дна и компьютерная томография головного мозга [22].

**Метаболическая энцефалопатия** включает такие состояния, как гипогликемия, электролитный дисбаланс, аноксия, гиперкапния и уремия.

Выяснение анамнеза заболевания, клинические проявления и биохимические данные помогают диагностировать заболевания печени. Проявления портальной гипертензии, наличие портосистемных анастомозов способствуют выявлению истинной природы энцефалопатии.

**Алкоголь**, по-видимому, представляет самый частый токсин, являющийся причиной диагностических ошибок при ПЭ. Токсическая энцефалопатия, связанная с употреблением алкоголя, включает острую интоксикацию, алкогольную абстиненцию, синдром Вернике. При острой алкогольной интоксикации или резкой отмене приема алкоголя

больные ощущают сильное психомоторное возбуждение, дрожь в теле и могут страдать от повышенной мышечной активности. Астериксис наблюдается редко. Характерными симптомами алкогольной энцефалопатии являются нарушения функции вегетативной нервной системы, чувство беспокойства, озноб, лихорадка, усиленное потоотделение. Однако у этих больных редко выявляются мышечная ригидность, гиперрефлексия, клonus стоп из-за сопутствующего периферического неврита. *Синдром Вернике* характеризующийся делирием, нистагмом, офтальмоплегией и атаксией, развивается вследствие недостатка тиамина на фоне хронического злоупотребления алкоголем. Он быстро исчезает при внутривенном введении тиамина.

**Гипераммонемия от других причин**, таких как уретросигмоидостомия и наследственные нарушения цикла мочевины. Врожденные гипераммониемии обусловлены дефицитом ферментов цикла Кребса – карбамоил-фосфат-синтетазы (гипераммониемия I типа) и орнитин-карбамоил-трансферазы (гипераммониемия II типа) и наблюдаются, как правило, в раннем детском возрасте [20, 14].

## Лечение печеночной энцефалопатии

Подход к пациенту с печеночной энцефалопатией зависит от серьезности изменений психического статуса и от достоверности диагноза. Пациенты циррозом со скрытой ПЭ обычно не нуждаются в лечении, если энцефалопатия не оказывает значительного влияния на их повседневную деятельность. Однако при снижении производительности труда, нарушении качества жизни или наличии жалоб, связанных с расстройством когнитивных функций, могут возникнуть показания для лечения. В соответствии с современными рекомендациями терапии подлежат только явные формы ПЭ [15].

**Общие положения по ведению пациентов с тяжелой ПЭ.** Необходимо исключить не печеночные причины изменения психической функции. Наиболее важными *сопутствующими расстройствами* являются нарушения функции почек, гипонатриемия, сахарный диабет, сепсис и дефицит тиамина (энцефалопатия Вернике). Среди таких расстройств следует также рассмотреть внутричерепные кровотечения. Сопутствующие заболевания, приводящие к изменению психического статуса, необходимо лечить.

Проводится определение уровня аммиака в артериальной или капиллярной крови при первоначальной оценке госпитализированного пациента с циррозом печени и нарушенной психической функцией. Нормальный уровень аммиака в крови пациентов с подозрением на ПЭ требует повторного диагностического исследования.

Выявлению **провоцирующих факторов ПЭ**, таких как инфекции, передозировка диуретиков, применение лекарств, подавляющих функцию центральной нервной системы, желудочно-кишечные кровотечения, электролитные нарушения, запоры, придается важное значение при лечении ПЭ.

Устранение провоцирующих факторов почти в 90% у пациентов с ПЭ приводит к улучшению состояния [23].

Большинство современных методов лечения предназначены для снижения гипераммонемии, представляющей отличительную черту больных печеночной энцефалопатией.

**Диета.** Клинические наблюдения свидетельствуют, что ПЭ встречается чаще у истощенных больных циррозом печени и существует обратная зависимость между мышечной массой и уровнем аммиака в крови. Суточное потребление калорий составляет 35–40 ккал/кг «идеальной массы тела». Пациенты с ПЭ должны избегать длительных периодов голодания и часто принимать пищу небольшими порциями. Рекомендуется, чтобы завтрак и поздняя вечерняя закуска также включали в себя некоторые белки [24]. Стандарты медицинской помощи не включают ограничения белка. Уменьшение белка редко оправдывается у больных с циррозом и персистирующей ПЭ. Только при острых эпизодах ПЭ пищевой белок ограничивают в течение нескольких дней с последующей нормализацией до 1,2–1,5 г/кг/день.

Важным является тип потребляемого белка. Предпочтение отдают растительным и молочным белкам перед животными. Это связано с особенностями аминокислотного спектра различных белков и содержанием в них клетчатки, так как клетчатка обладает пребиотическими и слабительными свойствами. Рекомендуется употреблять курицу и рыбу как добавку к растительным белкам [2].

**Медикаментозная терапия.** *Лактулоза* и *лактитол* являются неабсорбируемыми дисахаридами и наряду с антибиотиками широко используются для уменьшения образования аммиака

в кишечнике. Рассматривается несколько механизмов, включающих превращение аммиака ( $\text{NH}_3$ ) в аммоний ( $\text{NH}_4^+$ ) за счет подкисления просвета кишечника, подавления аммониагенных бактерий кишечной палочки и повышения уровня неаммониагенных лактобацилл [14, 2]. Учитывая результаты десятков клинических испытаний и опыт большого количества врачей, в совместных рекомендациях по ПЭ при хронических заболеваниях печени AASLD и EASL лактулоза рассматривается как препарат первого выбора для лечения эпизодической явной ПЭ [15].

В последние годы эффективность лактулозы изучалась в крупных рандомизированных исследованиях как средства для проведения вторичной профилактики рецидивирующей явной ПЭ у пациентов с циррозом [25]. Полученные данные позволили рекомендовать лактулозу для предотвращения рецидивов ПЭ после купирования первого эпизода. Лактулоза является доступным методом лечения и профилактики ПЭ, ее использование рекомендовано на всех стадиях ПЭ.

*Лактитол* – неабсорбируемый дисахарид второго поколения, со схожей эффективностью и лучшей переносимостью, чем лактулоза [23]. Однако исследования преимуществ лечения ПЭ лактитолом еще не завершены.

*Рифаксимин*, неабсорбируемое производное рифамицина, Потенциальным механизмом клинической активности рифаксимицина является его влияние на метаболическую функцию кишечной микробиоты [26].

Многочисленные клинические испытания показали, что рифаксимин в дозе 400 мг, принимаемый перорально 3 раза в день, был так же эффективен, как лактулоза или лактитол, для улучшения симптомов печеночной энцефалопатии. [2, 20]. Рифаксимин не уступал в положительном влиянии на симптомы ПЭ и снижение уровня аммиака в крови неомицину, в то время как его профиль переносимости был сопоставим с плацебо.

Была оценена способность рифаксимицина снижать риск рецидивирующей печеночной энцефалопатии [27]. В этом двойном слепом, плацебо-контролируемом, многонациональном клиническом исследовании 3-й фазы 299 пациентов получали либо рифаксимин 550 мг, либо плацебо. Каждая группа также получила лактулозу. На фоне приема рифаксимицина выявлено значимое уменьшение частоты рецидивов и госпитализаций пациентов с ПЭ.

По современным данным сочетание рифаксимицина с лактулозой является лучшим для поддержания ремиссии у пациентов, перенесших несколько эпизодов явной ПЭ [15].

*L-орнитин L-аспартат* (LOLA) представляет собой стабильную соль аминокислот орнитина и аспартата. LOLA обеспечивает метаболические субстраты для цикла мочевины в печени и для

синтеза глутамина в скелетных мышцах, перивенозных гепатоцитах, головном мозге, это стимулирует обезвреживание аммиака и снижает его уровень в крови [16, 20]. Эффективность LOLA продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях [28,20]. Было установлено, что при внутривенном введении LOLA у пациентов с циррозом уменьшается время лечения симптомов ПЭ и продолжительность госпитализации. При этом улучшались показатели психометрических тестов и уровень аммиака в венозной крови. Нормализация кишечной микрофлоры, внутрикишечной среды

*Пробиотики* – живые микроорганизмы, которые оказывают положительное воздействие на организм в самых разных клинических условиях. При лечении ПЭ пробиотики регулируют микрофлору кишечника и снижают уровень аммиака с участием нескольких механизмов: снижения активности бактериальной уреазы, снижения абсорбции аммиака за счет уменьшения рН и улучшения пищевого статуса эпителия кишечника. На основании мета-анализа Cochrane 21-го клинического исследования, включающего 1420 пациентов с ПЭ, было показано, что пробиотики приводят к улучшению симптомов ПЭ, качества жизни пациентов и уровня аммония в плазме крови [29]. У пациентов с циррозом печени в восстановительном периоде после эпизодов печеночной энцефалопатии отмечалось снижение частоты рецидивов ПЭ при применении лактулозы или пробиотиков в сравнении с плацебо. Однако не было выявлено превосходства лечения пробиотиками над неабсорбируемым дисахаридом [15].

*Трансплантация печени* является единственным эффективным методом лечения пациентов с циррозом печени в терминальной стадии болезни.

В последние 15–20 лет существенно снизилась госпитальная летальность и увеличилась долгосрочная выживаемость после пересадки печени. По данным ведущих мировых центров, доля пациентов, проживших после пересадки печени более 10 лет составляет от 50 до 70% [30].

Печеночная энцефалопатия сама по себе не считается показанием для трансплантации печени, исключение составляет рецидивирующая, резистентная к терапии явная ПЭ в сочетании с недостаточностью печени. Однако существуют случаи, когда ПЭ серьезно ухудшает качество жизни пациента, и не может быть купирована, несмотря на проводимую в полном объеме медикаментозную терапию. В этой ситуации пациентам может быть показана трансплантация печени, даже при удовлетворительной функции печени. Например, крупные портосистемные шунты могут вызывать неврологические расстройства и приводить к развитию персистирующей ПЭ даже после трансплантации печени. Ввиду этого, выявление и эмболизацию шунтов следует проводить до или во время трансплантации [31].

## Литература | References

1. 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(3):716–721. DOI: 10.1053/jhep.2002.31250.
2. Podymova S. D. Liver Diseases: Manual. The 5th ed., revised and supplemented. Moscow: Medical Informational Agency, 2018. 984 p. (in Russ.)  
Подымова С. Д. «Болезни печени: руководство для врачей. – Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018–984 с.
3. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2011; 54:1030–1040.
4. Shawcross DL, Dunk AA, Jalan R, et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: a consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb. 28(2):146–52, DOI: 10.1097/MEG.0000000000000529
5. An-Jiang Wang, A-Ping Peng, Bi-Min Li, Na Gan, Li Pei, Xue-Lian Zheng, Jun-Bo Hong, Hai-Ying Xiao, Jia-Wei Zhong, Xuan Zhu. Natural history of covert hepatic encephalopathy: Anobservational study of 366 cirrhotic patients Observational Study. *World J Gastroenterol* 2017 September 14; 23(34): 6321–6329. DOI:10.3748/wjg.v23.i34.6321
6. Brusilow SW. Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2002 May. 81(3):240–9.
7. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs* 2019; 79 (Suppl 1): S17–21. DOI: 10.1007/s40265–018–1017–011.
8. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *J. Hepatology*. 2011; 53:1372–6. DOI:10.1002/hep.24228.
9. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis*. 2007; 22:309–20. DOI: 10.1007/s11011–007–9072–3.
10. Felipe V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol*. 2002; 67:259–79.
11. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis. *Arch Neurol*. 2003; 60(4):521–8.
12. E. V. Golovanova Ammonia is an actual problem of a doctor and a patient in therapeutic practice. *Therapy*. 2018, No. 2, pp. 49–55. (in Russ.)  
Голованова Е. В. Аммиак-актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. *Терапия*. 2018 № 2 С. 49–55.
13. Pavlov C. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016. 26(1):44–53. (In Russ.) Doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–44–53  
Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. 26(1):44–53.
14. Conn H. O., Liberthal M. M. The Hepatic Coma Syndrome and Lactulose. Williams, Wilkins. Baltimore/ London. 1978, 514p.
15. Hendrik Vilstrup, Piero Amodio, Jasmohan Bajaj, Juan Cordoba, Peter Ferenci, Kevin D Mullen, Karin Weissenborn, Philip Wong. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology* 2014 Aug; 60(2):715–35. DOI: 10.1002/hep.27210. Epub. 2014 Jul 8.
16. Podymova S. D. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. . New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 236–242. (In Russ) DOI: 10.26442/0403660.2021.02.200613  
Подымова С. Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (2): 236–242. DOI: 10.26442/0403660.2021.02.200613.
17. Wolf David C. Hepatic Encephalopathy <https://emedicine.medscape.com/article/186101-print> [06.11.2019 17:42:44].
18. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl*. 2010 Jul. 16(7):818–26. DOI: 10.1002/lt.22077.
19. Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012; 27:205–215.
20. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. Russian consensus “Hyperammonemia in adults” *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019 issue 172 (12) pp. 4–23. DOI: 10.31146 / 1682–8658-ecg-172–12–4–23. (In Russ.)  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019 выпуск 172 (12) с. 4–23. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.
21. Stewart CA, Reivich M, Lucey MR, et al. Neuroimaging in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Mar. 3(3):197–207.
22. Likhachev S., Suprun V., Korotkov S., Dzyadzko A. Hepatic encephalopathy: definition, classification, etiopathogenesis. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*, 2018, volume 8, no. 2, pp. 290–295 (in Russ.)  
Лихачев С. А., Супрун В. Е., Коротков С. В., Дзядзько А. М. Печеночная энцефалопатия: классификация, диагностика, лечение. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*, 2018, том 8, № 2, 290–295.
23. Podymova S. D. Hepatic encephalopathy associated with cirrhosis of the liver. Modern approaches to pathogenesis, clinic, and treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; (11): 4–12. (in Russ.)  
Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени. Современные подходы к патогенезу, клинике, лечению. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017(11): 4–12.
24. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2019 Jan., Vol. 70, P 172–193. DOI: 10.1016/j.hep.2018.06.024.

25. Sharma B. C., et al: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; v137:885–891 DOI: 10.1053 / j.gastro.2009.05.056. ID корпуса: 19779523.
26. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan. 43 suppl 1:11–26. DOI: 10.1111/apt.1343.
27. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25. 362 (12):1071–81.
28. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology.* 1997 Jun. 25(6):1351–1360 DOI: 10.1002 / HEP.510250609 ID: 20483124.
29. Dalal R., McGee R.G., Riordan S.M. et al. Probiotics for people with hepatic encephalopath. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, vol. 2: CD008716. DOI: 10.1002 / 14651858. CD008716.pub3.
30. Huda A., Newcomer R., Harrington C., Keefe E.B., Esquivel C. O. Employment after liver transplantation: a review. *Transplant Proc.*, 2015 vol. 47, pp. 233–239.
31. Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl.* 2009 v.15, pp. 111–114.