



ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ, СВЯЗАННАЯ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПАТОГЕНЕЗУ, КЛИНИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ

Подымова С.Д.

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова

HEPATIC ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER. MODERN APPROACHES TO PATHOGENESIS, CLINIC, TREATMENT

Podymova S.D.

Moscow clinical scientific practical center named after A.S. Loginov

Подымова

Светлана Дмитриевна

Podymova Svetlana D.

VKSakharov@mephi.ru

Резюме

Важность литературных и собственных материалов, представленных в статье, заключается в значительной распространенности энцефалопатии у больных циррозом печени (она составляет 30–45 % среди больных с выраженной энцефалопатией). Минимальная энцефалопатия значительно снижает качество жизни больных циррозом печени.

Не получила достаточного распространения международная классификация клинических вариантов хронической энцефалопатии. Цель проведенной работы заключается в выделении различных клинических вариантов хронической энцефалопатии и оценке новых патогенетических методов лечения, направленных на повышение эффективности терапии у больных циррозом печени.

Ключевые слова: энцефалопатия, классификация, клинические особенности, цирроз, диагноз, прогноз, схемы лечения

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 147 (11): 4–12

Summary

The importance of the literature and its own materials presented in the article is the significant prevalence of encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver (it is 30–45 % among patients with severe encephalopathy). Minimal encephalopathy significantly reduces the quality of life of patients with liver cirrhosis.

The international classification of clinical variants of chronic encephalopathy has not been sufficiently extended. The goal of the work is to select various clinical variants of chronic encephalopathy and to evaluate new pathogenetic methods of treatment aimed at increasing the effectiveness of therapy in patients with cirrhosis of the liver.

Key words: encephalopathy, classification, clinical features, cirrhosis, diagnosis, prognosis, treatment regimens

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 147 (11): 4–12

Печеночная энцефалопатия – это потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования.

Патогенез

Патогенез печеночной энцефалопатии считается многофакторным. Существует несколько ключевых механизмов, которые определяют конечные клинические проявления. Специфический токсин

С клинических позиций печеночная энцефалопатия – состояние, отражающее спектр психоневрологических нарушений у больных с тяжелым нарушением функции печени после исключения других известных заболеваний мозга [1]

не установлен. В качестве повреждающих факторов рассматриваются аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, субстанции, подобные γ -аминомасляной кислоте (ГАМК)

и бензодиазепинам. Наиболее распространены три теории развития печеночной энцефалопатии:

Токсическая теория

Роль основных токсинов играют аммиак и меркаптаны. Аммиак, образующийся в толстой кишке из продуктов белкового распада под действием аммониегенной микрофлоры, поступает по воротной вене в печень, где большая его часть в норме включается в орнитинный цикл (цикл мочевины), конечным продуктом которого становится мочевина. Не включившийся в цикл мочевины аммиак захватывается небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, а также вне печени в мышцах и головном мозге. Из различных аминок- и кетокислот (глутамат, кетоглутарат и др.) и аммиака под влиянием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Оба этих пути служат для предотвращения попадания токсичного аммиака в системный кровоток.

Важно, что аммиак попадает в общий кровоток также по портокавальным анастомозам с выключением из печеночного метаболизма.

Наряду с хорошо известными и другие факторы играют роль в развитии печеночной энцефалопатии, такие как накопление марганца, воспалительные цитокины [4], источником которых выступают инфекционные осложнения и сепсис [5]. Сепсис выступает частым фактором, ускоряющим развитие печеночной энцефалопатии. Имеются доказательства, что тяжесть печеночной энцефалопатии коррелирует с выраженностью инфекционных осложнений у больных с ОПН и циррозом печени.

Астроциты относятся к важной составляющей гематоэнцефалического барьера, который препятствует проникновению многих субстанций крови

токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена ГАМК [2,3].

в головной мозг. Они непосредственно контактируют с нейронами, регулируют процессы нейротрансмиссии и уровень ионов, снабжают нейроны необходимыми субстратами.

Портосистемная энцефалопатия при циррозе в отличие от энцефалопатии при ОПН не сопровождается клиническими признаками отека мозга, но методом магнитно-резонансной спектроскопии установлено наличие гидротации астроцитов [6]. Небольшая гидротация астроцитов может иметь важные функциональные последствия и является ключевым моментом в развитии портосистемной энцефалопатии.

В головном мозге астроциты единственные из клеток, которые нивелируют большинство токсических эффектов аммиака. Вместе с тем удаление избыточного количества аммиака приводит к истощению глутамата, аспартата, что ведет к нарушению энергетического баланса мозга. При воздействии факторов, провоцирующих портосистемную энцефалопатию, увеличение объема астроцитов и дисфункция астроглии приводят к клиническим симптомам энцефалопатии.

Использование тонких методов визуализации мозга позволило выявить метаболические изменения – истощение миоинозитола и повышение глутамина. Миоинозитол служит органическим осмолитом в астроцитах.

Источником свободных радикалов может быть дисфункция митохондрий, вызванная аммиаком, которая приводит к изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Теория ложных нейротрансмиттеров

Повышенный катаболизм белка и повышенное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвленной цепью – валина, лейцина, изолейцина сопровождается поступлением в кровь значительных количеств ароматических аминокислот – фенилаланина, тирозина и триптофана, метаболизм которых в норме осуществляется в печени. Снижение уровня аминокислот с разветвленной цепью в плазме способствует пассивному прохождению в ЦНС и накоплению в ткани мозга ароматических аминокислот, использующих аналогичную с аминокислотами с разветвленной цепью транспортную систему при прохождении через гематоэнцефалический барьер. Соотношение (валин+лейцин+изолейцин) / (фенилаланин+тирозин+триптофан) в норме равняется 3–3,5. При печеночной энцефалопатии оно

снижается в крови и цереброспинальной жидкости менее чем до 1,5.

Повышенное поступление в мозг ароматических аминокислот-предшественников ложных нейротрансмиттеров вызывает торможение ферментной системы, превращающей тирозин в ДОФА (диоксифенилаланин). Последний преобразуется в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм исходных соединений протекает альтернативным путем с накоплением в ЦНС ложных нейротрансмиттеров: октопамина, фенилэтиламина, тирамина. Ложные нейротрансмиттеры и продукт метаболизма триптофана – серотонин, обладающий преимущественно ингибиторным эффектом, приводят к угнетению нервной системы, истощению мозга и развитию энцефалопатии.

Теория нарушения обмена ГАМК

Последняя – важнейший ингибирующий нейротрансмиттер. Повышенный тонус данной ингибиторной нейротрансмиттерной системы связан скорее всего со снижением печеночного клиренса ГАМК, образующейся в кишечнике. Некоторые содержащиеся в пище (пшенице, картофеле) и продуцируемые кишечной флорой токсины представляют собой субстанции, подобные ГАМК и бензодиазепинам. Подтверждением теории о роли эндогенных бензодиазепинов в развитии

печеночной энцефалопатии считается эффект специфического блокатора бензодиазепиновых рецепторов – флумазенила в купировании печеночной энцефалопатии.

Факторы, провоцирующие печеночную энцефалопатию, представлены в табл. 1.

В статье будет обсуждаться печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени и портальной гипертензией/портосистемным шунтированием.

Таблица 1.
Факторы, провоцирующие печеночную энцефалопатию

Фактор	Механизм
Нагрузка пищевым белком	Повышенная продукция аммиака
• Запор	
• Желудочно-кишечные кровотечения	
• Инфекции	
Системный алкалоз	Повышенная диффузия аммиака через гематоэнцефалический барьер
Дегидратация	Снижение метаболизма токсинов вследствие гипоксии печени
• Ограничение жидкости	
• Диуретический эффект	
• Избыточный парацентез	
• Диарея	
Артериальная гипотензия	
• Кровотечение	
• Периферическая сосудистая дилатация	
Артериальная гипоксемия	
• Анемия	
Прием бензодиазепинов	Активация центральных ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов
Прием других психотропных лекарств	Присоединение эффекта депрессии ЦНС
Портосистемное шунтирование	Уменьшение печеночного метаболизма вследствие шунтирования портальной крови
• Спонтанное	
• Хирургическое	
Прогрессирование повреждения паренхимы печени	Уменьшение печеночного метаболизма токсинов вследствие снижения функциональных резервов печени
• Развитие гепатомы	

Классификация

Рабочая группа по изучению печеночной энцефалопатии в 2002 г. опубликовала рекомендации по классификации печеночной энцефалопатии для использования в клинических и научных целях [1].

Основные этиологические типы и клинические формы приведены в табл. 2.

Таблица 2
Классификация печеночной энцефалопатии (ПЭ)

Тип	Энцефалопатия	Клиническая форма ПЭ	Вариант
1	ПЭ, связанная с острой печеночной недостаточностью		
2	ПЭ у больных с портосистемным шунтированием без значимого повреждения печени		
3	ПЭ, связанная с циррозом печени, портальной гипертензией/портосистемным шунтированием	Эпизодическая	Ускоренная Спонтанная Рецидивирующая
		Постоянная	Умеренная Тяжелая Зависимая от лечения
		Минимальная	

Клинические особенности

Мы считаем целесообразным обозначить клинические формы энцефалопатии как:

- острый эпизод печеночной энцефалопатии, развивающийся на фоне хронических заболеваний печени;
- хроническая;
- минимальная.

При этом сохраняются варианты клинических форм печеночной энцефалопатии, указанные в табл. 2.

Важность печеночной энцефалопатии заключается в большой распространенности, влиянии на качество и продолжительность жизни больных.

Распространенность клинически выраженной энцефалопатии в США составляет 30–45 % [7]. По данным [8], выживаемость больных циррозом после 1-го эпизода печеночной энцефалопатии составляет 42 % через 1 год и 23 % через 3 года.

Острый эпизод печеночной энцефалопатии может развиваться у больных циррозом печени спонтанно, при отсутствии провоцирующих факторов, особенно у больных с выраженной желтухой, асцитом, в терминальной стадии цирроза печени. Однако в большинстве случаев эта форма печеночной энцефалопатии проявляется под влиянием провоцирующих факторов (см. табл. 1). Последние или

подавляют психические функции или усугубляют печеночно-клеточную недостаточность. Ведущую роль в патогенезе играет нарастание концентрации азотсодержащих продуктов в кишечнике и повышение кровотока через портальные анастомозы.

Наиболее часто острую печеночную энцефалопатию вызывают введение сильно действующих диуретиков, удаление большого количества жидкости при парацентезе, алкогольные эксцессы с развитием острого алкогольного гепатита, лекарственные препараты. Инфекционные заболевания, особенно если они осложняются бактериемией и спонтанным бактериальным перитонитом, также считаются важным провоцирующим фактором острой печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.

Острые эпизоды печеночной энцефалопатии могут носить рецидивирующее течение. Нами наблюдались больные циррозом печени с периодическими эпизодами неадекватного поведения, преходящими нервно-психическими нарушениями с дизартрией, тремором, нарушением почерка, снижением интеллекта, спутанным сознанием, преходящей желтухой на протяжении нескольких дней в месяц в течение 1–2 лет.

Хроническая печеночная энцефалопатия наблюдается у больных с выраженным портосистемным шунтированием. Шунты чаще представляют крупные коллатеральные сосуды: спленоренальный, гастроренальный или коллатерали, относящие кровь в брыжеечную и пупочную вены. Шунты могут быть созданы при хирургическом вмешательстве.

Наряду с психоневрологическими симптомами, типичными для печеночной энцефалопатии, формируется комплекс нервно-мышечных нарушений по типу гепатоцеребральной дегенерации – прежде всего прогрессирующая параплегия. Выраженность энцефалопатии может быть небольшая. Стойкие нейропсихические расстройства связаны с органическими изменениями в головном и спинном мозге. Через несколько лет появляется стойкий

паркинсонический тремор, у отдельных больных развиваются эпилептические припадки и деменция.

Минимальная печеночная энцефалопатия (ранее называлась латентной, или субклинической) характеризуется отсутствием клинической симптоматики при рутинном обследовании и изменений при регистрации электроэнцефалограммы. Минимальная печеночная энцефалопатия отмечается как самое частое осложнение цирроза печени: наблюдается у 30–84 % обследованных больных во всем мире [9].

Большая вариабельность частоты связана с различиями в способах диагностики и индивидуальными особенностями пациентов. Ранняя диагностика латентной печеночной энцефалопатии позволяет провести своевременное лечение с целью профилактики прогрессирования и развития тяжелых стадий. Минимальная печеночная энцефалопатия оказывает большое влияние на качество жизни больных и их функционирование в качестве активных членов общества, а также приводит к серьезным нарушениям в аспектах психосоциального взаимодействия, настороженности и эмоциональной лабильности. Она также негативно влияет на сон, отдых и пищевое поведение. Это приводит к общему снижению всех аспектов качества жизни.

Начальные нарушения психических функций могут оказаться достаточными, чтобы вызвать разрушение сложившегося стереотипа в выполнении технических операций, требующих высокой концентрации и точности моторных движений. Минимальная печеночная энцефалопатия проявляется неадекватной реакцией больного в экстремальных условиях, в частности при вождении автомобиля.

Такие нейропсихические нарушения как снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, нарушение концентрации внимания, снижение точности тонкой моторики устанавливается только при выполнении психометрических тестов.

Диагностика

Решающее значение для выявления латентной печеночной энцефалопатии имеет использование нескольких психометрических тестов, относящихся

как к группе на оценку быстроты познавательной деятельности, так и к тестам на оценку тонкой моторики с интерпретацией их результатов в комплексе.

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома печеночной энцефалопатии складываются из неспецифических симптомов расстройства психики, нервно-мышечной симптоматики, важного симптома – астериксиса и электроэнцефалографических изменений.

Психический статус оценивается на основании состояния сознания, интеллекта и поведения больных печеночной энцефалопатией. Определяющую роль играют нарушения сознания – от трудноуловимых до комы. Остальная симптоматика имеет подчиненное значение. Наиболее признанной системой для клинической оценки психического статуса больных печеночной энцефалопатией остаются критерии West-Haven (табл. 3).

Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени: речливость, раздражительность, потеря интереса к семье.

Расстройство интеллекта колеблется от легкого нарушения организации этого психического процесса до выраженного, сопровождающегося спутанностью сознания. Изолированные расстройства связаны с нарушением оптико-пространственной деятельности. Они выявляются в виде конструктивной апраксии, проявляющейся в неспособности больных копировать простой узор из кубиков или спичек.

Спектр когнитивных нарушений не может быть достаточно точно оценен с помощью клинических

Таблица 3
West-Haven-критерии оценки печеночной энцефалопатии

Стадия	Особенности
0	Нет изменений показателей
I	Нарушение ритма сна Эйфория или тревога Сокращение продолжительность концентрации внимания Снижение памяти
II	Сонливость, медленные ответы, вялость или апатия Дезориентация во времени Изменение личности, неадекватное поведение
III	Сонливость, переходящая в ступор Спутанность сознания Выраженная дезориентация Нечеткая речь. Странное поведение
IV	Кома, нет возможности проверить психическое состояние

критериев. Так, дифференциацию между нулевой стадией, минимальной и I стадией печеночной энцефалопатии в ряде случаев трудно провести на основании клинических данных. Для диагностики необходимо проведение нейропсихометрического или нейрофизиологического тестирования.

С целью оценки состояния сознания больного с печеночной энцефалопатией используется бальная шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания. Сумма баллов определяет сознание от ясного (15 баллов) до комы (3 балла) и позволяет проследить динамику состояния сознания больного в ходе терапии.

Наиболее характерным неврологическим признаком при печеночной энцефалопатии считается астериксис.

Астериксис, или «хлопающий» тремор, может быть продемонстрирован на вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем (рис. 1).

При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястном суставах. Выделяют четыре стадии астериксиса в зависимости от частоты хлопающих движений: от (+) в виде редких хлопков до (+++++) в виде непрекращающихся хлопающих движений. Астериксис связан с нарушением афферентных импульсов от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию мозга. Однако астериксис может наблюдаться также при хронической легочной, почечной и сердеч-

ной недостаточности, т.е. метаболических нарушениях.

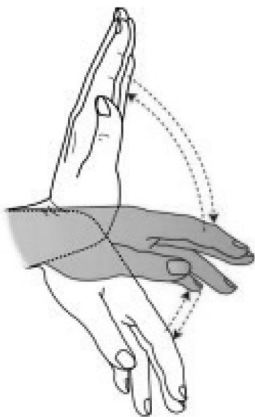
Среди менее важных по значению симптомов выделяют *печеночный запах* и *гипервентиляцию*. Печеночный запах определяется не всегда, но его наличие указывает на печеночную энцефалопатию. Гипервентиляция, обычно имеющая респираторное происхождение, не может быть отдифференцирована от метаболического ацидоза и других типов респираторной стимуляции без исследования газов крови. Эти клинические симптомы дополняются *изменениями на электроэнцефалографии* в виде медленных, высокоамплитудных трехфазных волн, не являющихся специфическими, а также повышением концентрации аммиака в артериальной и капиллярной крови, что придает синдрому специфичность и большое клиническое значение.

Градации печеночной энцефалопатии. Определение стадии печеночной энцефалопатии имеет большое значение для оценки тяжести и прогноза заболевания. Степень выраженности нейропсихических симптомов печеночной энцефалопатии колеблется от I стадии – легкая, до IV – глубокая кома. Основным критерием для определения стадии печеночной энцефалопатии выделяют состояние сознания пациента.

Тяжелая энцефалопатия (III–IV стадия) требует интенсивного стационарного лечения.

Псевдопортосистемной энцефалопатией обозначают сходный с печеночной энцефалопатией клинический синдром, развивающийся у больных

Рисунок 1.
Астериксис при разогнутой кисти и фиксированном предплечье



циррозом печени в отсутствие гипераммониемии. Другие обозначения этого синдрома – «электролитная печеночная кома», «ложная печеночная кома». В основе синдрома лежат тяжелые электролитные нарушения – гипокалиемия и/или гипонатриемия, гипомагниемия, которые могут привести

к повреждению гематоэнцефалического барьера. Дефицит магния разрушает все биохимические реакции, в которых принимает участие АТФ. Псевдопортосистемная энцефалопатия развивается при использовании средств для наркоза, седативных препаратов, транквилизаторов и анальгетиков.

Диагностика

Диагностика основывается на данных анамнеза, клинической картине, биохимических изменениях и данных электроэнцефалограммы.

Для печеночной энцефалопатии нет ни одной патогномоничной особенности; диагностическое значение имеет комбинация симптомов.

Важно решить вопрос о заболевании печени, лежащем в ее основе, так как прогноз и лечебная тактика при острых и хронических заболеваниях печени различны. Диагностическое значение имеет биохимический синдром печеночно-клеточной недостаточности: снижение в сыворотке крови уровня альбуминов; активности холинэстеразы и факторов свертывания – протромбина, проакцелерина, проконвертина. Суммарное содержание этих факторов уменьшается в 3–4 раза. Для печеночной энцефалопатии при циррозе печени и/или портосистемном шунтировании наиболее информативно значительное повышение концентрации аммиака в артериальной крови и цереброспинальной жидкости. У большинства пациентов с печеночной энцефалопатией (более 90 %) уровень аммиака значительно повышен.

Прогноз

Прогноз зависит от причины печеночной энцефалопатии: он гораздо серьезнее при ОПН, чем при преимущественном портосистемном венозном шунтировании у больных циррозом печени. В последнем случае успешное лечение разрешающего фактора (инфекция, гастроинтестинальное кровотечение) улучшает исход.

Лечение

Лечение включает:

- устранение провоцирующих факторов;
- диетические мероприятия;
- лекарственную терапию.

Диета

Ограничение белка интуитивно кажется полезным, учитывая нарушенное превращение азотистых веществ в мочевины у больных с печеночной энцефалопатией. Однако при циррозе отмечается интенсивный характер катаболических процессов [10], ввиду этого ограничение белка в пище ниже принятого при циррозе уровня (например, до 0,8–1,0 г/кг массы тела в день) может на самом деле привести к потере массы тела и в конечном счете увеличить содержание аммиака. В настоящее время стандарты медицинской помощи не включают ограничения белка.

При острых эпизодах печеночной энцефалопатии тяжелой степени пищевой белок ограничивают до 40 и даже 20 г/сут. После выхода больного из состояния прекомы и комы количество белка

Вызванные потенциалы (ВП) головного мозга – чувствительный метод выявления минимальной печеночной энцефалопатии. Основные изменения касаются замедления интерпиковых латентностей. В последние годы наиболее чувствительным и специфичным методом для диагностики минимальной печеночной энцефалопатии считается метод регистрации зрительных вызванных потенциалов Р-300 (чувствительность около 80 %).

Магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография наиболее эффективные методы оценки степени тяжести печеночной энцефалопатии и диагностики минимальной печеночной энцефалопатии. При исследовании выявляются повышение интенсивности сигнала Т1 базальных ганглиев и белого вещества мозга, а также снижение соотношения миоинозитол/креатин и повышение пика глутамата в сером и белом веществе мозга. Чувствительность этих методов в обнаружении минимальной печеночной энцефалопатии приближается к 100 %. Этим методам присущи высокая специфичность и чувствительность, однако они осуществляются лишь в крупных научных центрах.

Стандартное лечение энцефалопатии, включающее терапию разрешающего фактора, ограничение пищевого белка, лактулезу и антибиотики широкого спектра действия, приводит к клиническому выздоровлению в 80 % случаев при хронических заболеваниях печени, но только в 20–40 % при ОПН.

Провоцирующие факторы в 80–90 % наблюдений служат причинами развития печеночной энцефалопатии, их устранение в ряде случаев способствует ликвидации печеночной энцефалопатии или остановке ее прогрессирования.

Постепенно повышается на 10 г/сут каждые 3–5 дней до ежедневного потребления 1 г/кг массы тела. Предпочтение отдают растительным белкам перед животными. Это связано с особенностями аминокислотного спектра различных белков и ролью пищевых волокон. Широко применяются инфузионные растворы с большим содержанием аминокислот с разветвленной цепью.

При значительном нарушении сознания и печеночной коме из пищи полностью исключают белок, прекращают оральный прием пищи. Находящиеся в бессознательном состоянии больные должны получать питание энергетической ценностью 1600 ккал, которое обеспечивается введением через желудочный зонд или внутривенно 5–20 % раствора глюкозы.

Медикаментозная терапия

Основана на патогенезе печеночной энцефалопатии и включает три группы лекарственных препаратов. Действие первой группы препаратов основано на аммониегенной теории и направлено на уменьшение печеночной энцефалопатии за счет снижения гипераммонемии. Вторая группа препаратов направлена на уменьшение тормозных процессов в центральной нервной системе. К ней относятся антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. К третьей группе относятся препараты различного механизма действия: препараты с разветвленной аминокислотной цепью и препараты цинка.

Лекарственные средства, снижающие аммониемию, по механизму действия можно разделить на три подгруппы:

1. препараты, уменьшающие образование аммиака;
2. препараты, повышающие метаболизм аммиака в печени;
3. препараты, связывающие аммиак в крови.

К препаратам *первой подгруппы* относятся неабсорбируемые дисахариды и антибиотики.

Наиболее известными и широко применяемыми неабсорбируемыми дисахаридами считаются лактулоза и лактитол.

Лактулоза (дуфалак, порталак) – один из лучших препаратов для лечения печеночной энцефалопатии, абсолютно нетоксичный. Препарат гидролизруется кишечными бактериями в молочную кислоту и дает осмотический послабляющий эффект. Он снижает рН кала с 7,0 до 5,0, тормозит катаболизм аммиака бактериями в толстой кишке, тем самым уменьшает продукцию аммиака и других ароматических кислот с церебротоксическим эффектом.

Лактулоза применяется для лечения минимальной (латентной) и клинически выраженных форм печеночной энцефалопатии. B.C. Sharma и соавт. [11] в рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании показали, что лактулоза может предотвратить повторные эпизоды печеночной энцефалопатии.

Схема лечения:

- *лактүлоза в виде сиропа в дозе от 30 мл до 60 мл, в некоторых случаях до 120 мл после еды до легкого послабляющего эффекта (стул 2–3 р/день).* При острых эпизодах печеночной энцефалопатии (II степени и выше)
- *лактүлоза по 300 мл сиропа на 700 мл воды вводится через назогастральную трубку или в клизму каждые 2–3 ч, а по выходе из комы 2–3 р/день.*

Важно помнить, что длительная диарея приводит к дегидратации и электролитному дисбалансу.

Снижению абсорбции аммиака и других азотистых соединений способствуют также клизмы из свежеприготовленного 20 % раствора *лактозы*, которые делают 2 р/сут.

По данным ряда исследований, лактитол (аналог лактулозы) обладает лучшей переносимостью по сравнению с лактулозой при схожей эффективности.

Антибиотики применяются с целью уменьшения образования токсинов, в том числе аммиака в толстой кишке.

Наиболее широко в последние годы используются *ципрофлоксацин*, *рифаксимин* (1200 мг/сут в течение

1–2 нед.). Предпочтение отдается рифаксими́ну. Он имеет широкий спектр действия против нескольких аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий и не имеет взаимодействия с цитохромом P₄₅₀:

- *рифаксимин в дозе 1200 мг/сут в течение 1–2 нед. При остром эпизоде печеночной энцефалопатии:*
- *рифаксимин в дозе 1 г каждые 6 ч орально. Продолжительность приема до 6 дней.*

Необходимо достигнуть стерилизации кишечника. С этой целью ежедневно 1–2 р/день ставят высокие очистительные клизмы и вводят средства, подавляющие образование аммиака в кишечнике.

Метронидазол был впервые использован в терапии печеночной энцефалопатии на основании исследования, опубликованного в [12]:

- *метронидазол в дозе 250 мг 2 р/день в течение 7 дней.*

Метронидазол может привести к нейротоксичности и необратимой периферической нейропатии при длительном использовании.

Эффективность антибиотиков сходна с эффектом лактулозы. Антибиотики быстрее купируют симптомы печеночной энцефалопатии и лучше переносятся, чем лактулоза. Недостаток лечения антибиотиками состоит в ограниченной продолжительности их применения: до 5–7 дней.

К препаратам *второй подгруппы* относятся орнитин и гепа-мерц.

Орнитин (α -кетоглутарат орнитина) – препарат, связывающий аммиак. Выпускается во флаконах, содержащих 5 г нейтрального α -кетоглутарата орнитина в виде лиофилизата для внутривенных введений или во флаконах по 2 г для внутримышечных инъекций. Орнитин показан при циррозах с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью, хронической портосистемной энцефалопатией:

- *орнитин в дозе 15–25 г/сут внутривенно в изотоническом растворе глюкозы или хлорида натрия или 2–6 г/сут внутримышечно. Доза определяется тяжестью печеночно-клеточной недостаточности.*

В последние десятилетия проведено активное изучение эффективности препарата гепа-мерц (*L-орнитин-L-аспартат*) в плацебоконтролируемых исследованиях. Влияние на метаболизм аммиака обусловлено несколькими механизмами:

L-орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина) и играет роль стимулятора карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины); L-аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината) и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Препарат выпускается в ампулах, содержащих 5 г орнитин-аспартата, и в пакетах, содержащих 3 г этого же препарата.

Схема введения следующая:

1-й этап

- *гепа-мерц – внутривенно капельно вводят до 4-х ампул в сутки, растворив содержимое ампул в 500 мл инфузионного раствора, в течение 7 дней при скорости введения 6–10 капель в минуту;*

При печеночной энцефалопатии в зависимости от степени тяжести состояния вводят до 8 ампул в сутки

2-й этап

- *геп-мерц вводят по 1 пакету гранул (3г препарата), растворенных в 200 мл жидкости 2–3 раза в сутки после еды в течение 14 дней.*

Для профилактики портосистемной энцефалопатии применяется длительно (4–8 мес.) в дозе 6–12 г/сут.

В настоящее время изучается эффективность геп-мерц в улучшении качества жизни у больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией. В открытом многоцентровом исследовании, проведенном у 191 больного циррозом печени с печеночной энцефалопатией I–II стадии, показано, что пероральный прием 18 г L-орнитина-L-аспартата в течение 2 мес. значительно улучшил все параметры качества жизни этих больных, обусловленные состоянием здоровья. По оценке врачей и пациентов, выраженное улучшение отмечено после проведенного курса у 70 % больных. [13]. Относительным противопоказанием к применению считается наличие патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина более 3 мг/дл.

К препаратам *третьей подгруппы* относится *бензоат натрия*. Этот препарат связывает аммиак с образованием гиппуровой кислоты. Более того, другим механизмом действия служит активирование обмена глутамат/бензоата в перивенозных гепатоцитах. Бензоат натрия широко применяется в педиатрической практике для лечения больных с врожденными синдромами гипераммониемии. В лечении печеночной энцефалопатии этот препарат используется редко.

Вторая группа лекарственных препаратов включает флумазенил, являющийся антагонистом бензодиазепиновых рецепторов и вызывает временное (менее 4 час) неустойчивое улучшение состояния у 75 % больных с энцефалопатией. Назначение препарата особенно показано при печеночной энцефалопатии, вызванной приемом барбитуратов или бензодиазепинов. Он вводится внутривенно для купирования острых эпизодов печеночной энцефалопатии как компонент интенсивной терапии. Схема приема препарата:

- *флумазенил в начальной дозе 0,3 мг в 5 % растворе глюкозы или в 0,9 % растворе хлорида натрия, вводимых внутривенно струйно, затем титруется по 0,1 мг через 60 с, не превышая суммарную дозу 2 мг. При улучшении состояния больного препарат применяют перорально в дозе 50 мг/сут.*

Эффективность препарата доказана контролируемые исследованиями, в которых показано, что флумазенил может препятствовать взаимодействию ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов со специфическими лигандами этих рецепторов.

Третья группа препаратов включает применение аминокислот с разветвленной боковой цепью. Их

действие основано на теории ложных нейротрансмиттеров, что приводит к улучшению мозговых функций за счет нормализации аминокислотного состава крови. Эти препараты наиболее показаны при лечении больных циррозом с белковой интолерантностью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах.

Разветвленные аминокислоты вводятся обычно внутривенно – препарат *Аминостерил N-геп* 5 и 8 %. Внутрь разветвленные аминокислоты применяются в виде пищевых добавок при нарушении толерантности к белку для поддержания азотистого баланса. К этой категории относится препарат *фалькамин*.

- *фалькамин в дозе 0,25 г/кг массы тела.*

В препарате содержатся L-лейцин, L-валин, L-изолейцин.

Причинами *резистентности к терапии печеночной энцефалопатии* могут являться чрезмерное очищение, приводящее к обезвоживанию организма, потери воды, невыявленный сепсис, кишечная непроходимость, особенно в связи с азотемией, длительное воздействие седативных лекарств, недиагностированные нарушения ЦНС, слишком эффективное портосистемное шунтирование, глубокий дефицит цинка.

Причина обезвоживания является особой проблемой у пациентов с заболеваниями печени и может усугубиться чрезмерным приемом лактулозы. Гипонатриемия и гипернатриемия могут самостоятельно вызвать устойчивость к лечению печеночной энцефалопатии, в этих случаях требуется коррекция электролитов. Недиагностированный сепсис (например, при наличии внутрибрюшного абсцесса) может привести к печеночной энцефалопатии, резистентной к терапии, и его следует активно искать у всех больных с тяжелой стадией печеночной энцефалопатии и в тех случаях, когда отсутствует эффект от проводимого лечения в течение 3–4 дней.

Дополнительные неприятности могут быть обусловлены сочетанием почечной недостаточности с непроходимостью кишечника, часто вместе с тяжелым спонтанным бактериальным перитонитом или септициемией. Гемофильтрация бывает необходима, чтобы контролировать ситуацию до возобновления функции кишечника.

Иногда длительный прием метаболитов, седативных препаратов и снотворных приводит к длительной хронической печеночной энцефалопатии. Нарушения эндокринной системы такие как гипопаратиреоз надпочечников и гипотиреоз могут стать причиной устойчивости к лечению печеночной энцефалопатии. Устойчивость, обусловленную слишком эффективным шунтированием, снимают уменьшением размера шунта. Наконец, серьезная потеря или недостаток всасывания цинка приводит к устойчивой печеночной энцефалопатии [14].

Системы поддержки печени

Молекулярная абсорбирующая система рециркуляции/*molecular adsorbent recirculation system* (MARS)/ стала одной из форм лечения больных с острой и хронической печеночной

недостаточностью с печеночной энцефалопатией. У. Неэман и соавт. [15] сообщили очевидное преимущество использования этого устройства у пациентов с острой или хронической печеночной

недостаточностью. Впоследствии большое многоцентровое исследование также продемонстрировало преимущество MARS у больных с III/IV стадией печеночной энцефалопатии по сравнению со стандартной медикаментозной терапией. В этом

исследовании показано значительно более быстрое улучшение психического статуса у больных печеночной энцефалопатией с применением системы MARS по сравнению со стандартной лекарственной терапией [16].

Трансплантация печени

Больные с *хронической печеночной недостаточностью* могут быть кандидатами для трансплантации печени. Наличие энцефалопатии II–III стадии заставляет врача ускорить свой выбор и войти в контакт с центром трансплантации

Проблемы возникают с больными, страдающими алкоголизмом и наркоманией. Для таких больных

необходима трансплантация печени, когда у них уже значительно нарушены когнитивные навыки, обусловленные тяжелыми стадиями печеночной энцефалопатии. В виду этого в настоящее время тяжелые стадии печеночной энцефалопатии не являются первостепенными при направлении на пересадку печени.

Литература

1. Ferenci P, 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; 35:716–721.
2. Конн Г. О., Либертал М. М. Синдромы печеночной комы и лактулеза. – М.: Медицина, 1983. – 514 с.
3. Conn H. O., Bircher J. Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies//Medi-Ed Press, Bloomington. Illinois. – 1994. – 429 p.
4. Shawcross DL, et al: Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22:125–138.
5. Shawcross DL, et al: Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:247–254.
6. Blei A. T., Cordoba J. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy//Amer. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, N 7. – P. 1968–1976.
7. Poordad FF: Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl 1):3–9.
8. Bustamante J, et al: Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30:890–895.(Ref.28)
9. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J: Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl): S45–S53.
10. Cabre E, Gassull MA: Nutrition in liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:545–551.
11. Sharma B. C., et al: Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; v137 p885–891.
12. Morgan MH, Read AE, Speller DC: Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23:1–7.
13. Ong J.P, Gerd Oehler, Christiane Kruger-Jansen et al. L-орнитин- L -аспагат Oral L-Ornithine-L-Aspartate Improves Health-Related Quality of Life in Cirrhotic Patient with Hepatic Encephalopathy/ An Open-Label, Prospective, Multicentre Observational Study. *Clin Drug Investig* 2011;31(4). 213–220
14. Van der Rijt CC, et al: Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100:1114–1118.
15. Heemann U, et al: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36:949–958.
16. Hassanein T, et al: Heat stroke: its clinical and pathological presentation, with particular attention to the liver. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1382.