

Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия

Ч.С. Павлов¹, И.В. Дамулин², В.Т. Ивашкин¹

¹Научно-образовательный клинический центр «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment

Ch.S. Pavlov¹, I.V. Damulin², V.T. Ivashkin¹

¹Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Chair of neurology and neurosurgery, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Отразить современные представления о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Основные положения. ПЭ — комплекс нейрорепсихических расстройств, возникающих на фоне тяжелых поражений печени, в основе развития которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции.

Мнения экспертов о ведущем механизме патогенеза ПЭ расходятся. Некоторые считают, что ведущую роль играет влияние гипераммониемии на нейрональные функции, другие основное значение придают изменению аминокислотного состава и нейротрансмиттерным нарушениям, третьи больше внимания уделяют повышению концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменению функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса.

The aim of review. To present modern concept on pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of *hepatic encephalopathy* (HE).

Summary. HE is a complex of neurological and psychiatric disorders that develop on a background of severe liver diseases due to portal blood shunting and impaired liver detoxication function.

Expert opinions on the leading mechanism of HE pathogenesis are contradictory. Some believe, that the leading part is played by the effect of hyperammonemia on neuronal functions; the others give major importance to the change in aminoacid spectrum and neurotransmitter disorders; the third give the most attention to elevation of mercaptan concentration and level of short-chain fatty acids, change of GABA-benzodiazepine complex function.

HE is characterized by heterogeneity of manifestations. Cognitive (varying from the minimal changes to coma) and motor (muscles stiffness, baryphonia,

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: chpavlov@mail.ru

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, head of scientific and research department, Scientific and educational clinical center of innovative therapy. Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: chpavlov@mail.ru.

Дамулин Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: damulin@mmscience.ru

Damulin Igor V. — MD, PhD, professor, Chair of neurology and neurosurgery, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: damulin@mmscience.ru

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-образовательного клинического центра инновационной терапии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

ПЭ характеризуется гетерогенностью проявлений. В клинической картине доминируют когнитивные (варьирующие от минимальных изменений до комы) и двигательные (ригидность мышц, затрудненная речь, тремор и др.) нарушения.

Направления терапевтических воздействий при ПЭ следующие: выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации. При часто рецидивирующей и прогрессирующей печеночной недостаточности выполняют трансплантацию печени.

Заключение. Поражение центральной нервной системы при печеночной недостаточности — важная проблема как в отношении своевременной и правильной диагностики, лечения, так и в плане социальной адаптации пациентов. Многие аспекты ПЭ, в частности ее патогенез, недостаточно изучены.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, патогенез, клиника, диагностика, терапия, рифаксимин- α , лактулоза, L-орнитин-L-аспартат.

tremor, etc.) disorders prevail in the clinical presentation.

The basic approaches in treatment of HE include: detection and elimination liver damaging factors that provoke onset or stimulate progression of HE; reduction of production and absorption of ammonia or increase of its elimination. At frequently relapsing and progressing liver failure liver transplantation is performed.

Conclusion. Involvement of the central nervous system at liver failure is the major problem from the point of view of duty and correct diagnostics, treatment, and social adaptation of patients. Many aspects of HE in particular its pathogenesis are insufficiently investigated.

Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment, α -rifaximin, lactulose, L-ornithine-L-aspartate.

Введение

От других органов пищеварительной системы печень отличается особым многообразием функций, среди которых особое место занимает влияние на состояние центральной нервной системы. Можно выделить как минимум три типа взаимосвязей функций нервной системы и печени: строгая зависимость церебрального метаболизма от поддержания нормального уровня гликемии, который в существенной степени контролируется печенью; зависимость функций нервной системы от содержания ряда микроэлементов, витаминов, биологически активных веществ; детоксикация нейротоксичных веществ, главную роль в которой играет печень [4].

Под *печеночной энцефалопатией* (ПЭ) понимают нейропсихические расстройства, развивающиеся на фоне тяжелых поражений печени, в основе формирования которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции [4, 5]. ПЭ — классическая составляющая «большого» синдрома печеночной недостаточности [1]. Условиями для установления диагноза ПЭ служат наличие проявлений печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования и исключение церебральных нарушений иной природы [6].

ПЭ характеризуется широким спектром проявлений, начиная от клинически бессимптомных форм (минимальная ПЭ) до коматозного состояния [5]. Необходимо отметить, что схожие нейропсихические проявления могут наблюдаться и при поражении почек [5]. Ключевым маркером

ПЭ является изменение уровня и содержания сознания [4]. Согласно существующей классификации, ПЭ подразделяют в зависимости от типа, длительности и клинико-морфологических характеристик. Минимальную ПЭ рассматривают как отдельную форму [5].

Выделяют несколько типов ПЭ:

- тип А, который возникает при острой печеночной недостаточности,
- тип В, обусловленный портосистемным шунтированием в отсутствие хронической печеночной недостаточности,
- тип С, наиболее распространенный, обусловленный циррозом печени [2, 3].

Термином «эпизодическая ПЭ» обычно обозначают интермиттирующие нейропсихические нарушения. «Фульминантная (молниеносная) ПЭ» характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов). В ситуациях, когда гепатотоксичный фактор отсутствует, а проявления ПЭ наблюдаются, ее обозначают как «спонтанную». При длительном сохранении когнитивных нарушений, ограничивающих повседневную активность, диагностируют «персистирующую ПЭ», в течении которой выделяют четыре стадии [5]. Если симптоматика регрессирует при проведении соответствующей терапии, ПЭ классифицируют как «отвечающую на лечение» [5].

Термин «минимальная ПЭ», заменивший существовавший ранее термин «субклиническая ПЭ», применяют в ситуациях, когда явные психоневрологические отклонения отсутствуют, однако

их выявляют с помощью специальных методов (нейрометрические тесты, электроэнцефалография, вызванные потенциалы и др.) [1, 2, 4, 5]. Опираясь на данные, полученные с помощью специальных методов, можно сделать заключение, что распространенность минимальной ПЭ среди пациентов с циррозом печени составляет от 30 до 84% [7].

Патогенез

По современным представлениям, в основе патогенеза **ПЭ при хронических заболеваниях печени** лежит неблагоприятное воздействие аммиака на астроциты [2, 3]. В норме только около 7% образующегося в организме аммиака проходит через ткань мозга, не вызывая нарушений его функций. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака [4]. Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом и портосистемным шунтированием, обусловлена повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением детоксикации аммиака в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [5]. Особое значение при циррозе печени придается образованию аммиака в мышечной ткани [8].

В пользу того, что гипераммониемия играет важную роль в патогенезе ПЭ, свидетельствует и тот факт, что при желудочно-кишечном кровотечении или употреблении избыточного количества белка при циррозе печени возникает опасность развития коматозного состояния. Лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови, наиболее эффективно при ПЭ [1–4].

Гипераммониемия сопровождается увеличением содержания аммиака в головном мозге, что обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера, и его токсическим воздействием на астроциты. При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и α -кетоглутарата [4].

Астроциты – наиболее многочисленные клетки головного мозга. Они осуществляют такие важнейшие функции, как поддержание сохранности гематоэнцефалического барьера, деактивацию аммиака, выработку нейротрансмиттеров и обеспечение связи между нейронами [5]. В условиях гипераммониемии в астроцитах происходят морфологические и функциональные изменения, в частности наблюдаются изменения ядра (такие клетки обозначают как астроциты альцгеймеровского типа II) [5, 6]. Указанные изменения ядра рассматривают как маркер ПЭ. В связи с этим высказано предположение, что выраженность нейропсихических нару-

шений при печеночной недостаточности коррелирует не только со степенью гипераммониемии, но и с выраженностью изменений астроцитов [4]. Это позволяет предположить, что синдром ПЭ отражает дисфункцию астроцитов [4].

В астроцитах происходит превращение глутамата в глутамин с участием глутаминсинтетазы. В условиях гипераммониемии, помимо повышения активности глутаминсинтетазы, отмечается изменение активности и других ферментов, в том числе белка – переносчика глутамата. В результате этого уровень глутамата в экстрацеллюлярном пространстве повышается, что приводит к активации процессов эксайтотоксичности [4], уменьшающейся при успешном лечении [9]. В исследованиях с применением МР-спектроскопии были установлены экстрацеллюлярное происхождение церебрального отека и его вклад в развитие неврологических расстройств при эпизодической ПЭ [9]. Высокий уровень азотистых продуктов способствует избыточному образованию свободных радикалов (как при воспалении), в результате чего еще в большей степени нарушается функциональное состояние астроцитов. Кроме того, при гипераммониемии происходит образование дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к нарушению работы серотонин- и глутаматергической систем, возрастает активность ГАМКергической системы [5]. Гипоталамический центр насыщения является одним из отделов головного мозга, чувствительных к повышению уровня аммиака [4]. В результате гипераммониемии у пациентов отсутствует аппетит и как следствие возникает белково-энергетическая недостаточность, что усугубляется катаболическими процессами, характерными для тяжелого цирроза печени.

В экспериментальных и клинических работах показано, что при циррозе печени увеличивается содержание серотонина в коре лобных долей [5]. В норме серотонинергическая система участвует в регуляции циркадианного ритма, двигательной активности, когнитивных и эмоциональных функций. Нарушения этих процессов характерны для больных с ПЭ.

При ПЭ изменения отмечают не только в серотонинергической системе, но и в глутаматергической регуляции, что способствует углублению когнитивных расстройств.

Роль изменений ГАМКергической регуляции при ПЭ остается предметом дискуссий [5]. Взаимосвязь усиления ГАМКергических влияний и развития ПЭ может происходить через активацию бензодиазепиновых рецепторов головного мозга и связанным с этим увеличением синтеза нейростероидов [5].

В дополнение к аммиаку еще одним токсичным агентом, неблагоприятное влияние которого на структуры центральной нервной системы установлено в работах последних лет, является марга-

нец [5]. Высокое содержание марганца обуславливает гиперинтенсивность МР-сигнала в области бледного шара.

Следует подчеркнуть, что мнения экспертов об основном механизме патогенеза ПЭ расходятся. Одни исследователи считают, что ведущую роль играет влияние гиперамониемии на нейрональные функции, другие основное значение придают изменению аминокислотного состава и нейротрансмиттерным нарушениям (в частности, образованию ложных нейротрансмиттеров), третьи большее внимание уделяют повышению концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменению функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса. В последние годы активно разрабатывается нейровоспалительная теория происхождения ПЭ, подчеркивающая важную роль глиальных элементов [4, 6, 8, 10, 11].

В качестве возможной причины церебральных изменений при циррозе печени на фоне инфекции вирусом гепатита С также рассматривают воспалительные реакции, обусловленные персистенцией вируса [6, 7].

Все перечисленные изменения могут приводить к нарушению церебрального метаболизма [4]. Результаты исследований по изучению церебрального кровотока и метаболизма при печеночной коме свидетельствуют о снижении их интенсивности, причем эти изменения претерпевают обратное развитие при эффективном лечении с восстановлением нейропсихических функций [4].

Патогенез ПЭ в рамках фульминантной печеночной недостаточности несколько отличается от такового ПЭ при хронических болезнях печени. Печеночную недостаточность расценивают как фульминантная («молниеносная»), если она развивается в течение 8 нед после появления первых симптомов заболевания или в течение 2 нед после клинической манифестации желтухи. В картине фульминантной печеночной недостаточности на первый план выходят три клинических синдрома — гипокоагуляция, ПЭ, желтуха (последняя отмечается не всегда) [4, 5]. В отличие от хронической печеночной недостаточности для ПЭ при фульминантной недостаточности характерны церебральный отек, внутричерепная гипертензия и вклинение [5, 8]. Причина смерти 75–80% больных с ПЭ 4-й стадии — отек головного мозга [4, 5]. Предложены две теории, объясняющие возникновение церебрального отека. В соответствии с одной из них происходит накопление глутамина — конечного продукта метаболизма аммиака — в астроцитах, что приводит к их набуханию [8]. В основе другой теории лежит предположение о ведущей роли нарушения церебральной ауторегуляции, приводящего к вазодилатации, чрезмерному увеличению мозгового кровотока и отеку головного мозга [5]. Вероятно, при фульминантной печеночной недостаточности в развитии цере-

брального отека участвуют оба этих механизма [4, 5]. И даже при благоприятном прогнозе относительно восстановления функции печени внутричерепная гипертензия приводит к снижению перфузионного церебрального давления и ишемии, которая может прогрессировать даже после восстановления функции печени [5].

Клинические проявления ПЭ могут нарастать под влиянием ряда факторов (избыточное потребление белков с пищей, запор, анорексия и др.) либо развиваются спонтанно.

Клинические особенности

ПЭ характеризуется гетерогенностью проявлений. В клинической картине доминируют когнитивные (варьирующие от минимальных изменений до комы) и двигательные (ригидность мышц, затрудненная речь, тремор и др.) нарушения [6].

ПЭ может медленно или быстро прогрессировать, а в ряде случаев развивается стремительно, приводя к летальному исходу в течение нескольких дней (фульминантное течение) [4].

Согласно критериям West Haven, ПЭ подразделяют, исходя из уровня сознания, когнитивных функций и поведенческих расстройств, а также наличия или отсутствия неврологических и электрофизиологических изменений. Для стадии 0 (минимальная ПЭ) характерно отсутствие клинически выраженных неврологических симптомов, и нарушения выявляют только с помощью специальных нейропсихологических тестов. Стадия 4, наиболее тяжелая, характеризуется развитием комы.

Нейропсихологические изменения заключаются в замедлении психомоторных реакций и зрительно-пространственных нарушениях [4, 5, 12]. На стадии минимальной ПЭ эти расстройства проявляются преимущественно нарушениями абстрактного мышления и общим негрубым снижением когнитивных функций [7]. Эти нарушения не имеют глобального характера: память, интеллект, речь, способность к обучению остаются сохраненными продолжительный период времени [4]. Имеющиеся нейропсихологические нарушения приводят к затруднениям при вождении автомобиля [4]. Следует заметить, что у некоторых больных с печеночной недостаточностью в течение ряда лет выявляют лишь нарушения высших функций мозга (по результатам нейропсихологического тестирования) без какой-либо иной неврологической симптоматики [4].

При тщательном осмотре у больных с ПЭ можно выявить повышение мышечного тонуса, замедленность движений, атаксию, постуральные расстройства или гиперрефлексию и тремор (включая астериксис). Наличие признаков поражения кортикоспинального пути, включая положительный рефлекс Бабинского, затрудняет уста-

новление правильного диагноза и обуславливает необходимость исключать структурные поражения центральной нервной системы [4]. Иногда при ПЭ могут отмечаться патологические произвольные движения [4]. Астериксис, или «порхающий (хлопающий) тремор», характерен для ПЭ и по сути представляет собой миоклоническое нарушение позы. Эпизоды падения возникают как проявление «молчания» тонически напряженной мышцы в течение 50–200 мс [4, 5]. Астериксис может быть как односторонним, так и билатеральным, он не патогномоничен для ПЭ и может возникать при других состояниях — уремии, гиперкапнии, как осложнение при лечении карбамазепином или препаратами лития. Астериксис может возникать не только в кистях, но и в других частях тела (ноги, полуопущенные веки). Билатеральный астериксис более характерен для ПЭ и других дисметаболических расстройств, односторонний — для органического поражения головного мозга [5]. Помимо перечисленных выше неврологических расстройств, для ПЭ характерны нарушения сна, пищевого поведения и сексуальной активности [5].

Для ПЭ нехарактерны поражения краниальных нервов (за исключением преагональных состояний, когда развивается выраженный отек головного мозга), а также клинически выраженные нарушения чувствительности [4]. Однако следует учитывать, что у пациентов с патологией печени может развиваться полиневропатия, в таких случаях выпадают глубокие рефлексы или нарушается чувствительность по полиневритическому типу [4].

Хотя в ряде случаев диагноз ПЭ можно поставить на основании клинических данных, решающее значение нередко имеют результаты **параклинических исследований** [4]. Отклонения показателей печеночных тестов (признаки цитолиза, печеночной недостаточности) свидетельствуют о возможном поражении печени, однако лабораторные изменения могут оказаться лишь слабо или умеренно выраженными [4]. Определение уровня аммиака в артериальной крови, проведенное с соблюдением необходимых правил, несомненно, имеет ценность при изучении функции печени [4], однако установлено, что он слабо коррелирует с выраженностью неврологических нарушений [5, 8].

Трактовка результатов исследования венозной крови может быть весьма неоднозначной, так как зависит от степени поступления аммиака из мышечной ткани, где он взаимодействует с аспаратом с образованием глутамина [4]. Установлено, что даже при тяжелой ПЭ уровень аммиака в крови может быть нормальным или немного повышенным [4].

Для диагностики минимальный ПЭ используют нейропсихологические и нейрофизиологические (*электроэнцефалография* — ЭЭГ, вызван-

ные потенциалы) методики, иногда дополняя их методами нейровизуализации [5, 7]. Кроме того, ЭЭГ часто проводят пациентам, находящимся в состоянии комы, с целью уточнения диагноза и в качестве метода контроля эффективности терапии [5].

Методы структурной нейровизуализации имеют ограниченную ценность: их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных циррозом печени [4, 5, 13], у которых отмечается повышение интенсивности сигнала в области бледного шара при проведении *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) в T1-режиме [4–6]. Эти изменения могут визуализироваться как при наличии ПЭ, так и в ее отсутствие, а их клиническое значение остается неясным [5, 6]. Однако в литературе высказывают и противоположные суждения [4]. Интенсивность МРТ-изменений не коррелирует со степенью выраженности ПЭ. Повышение интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме визуализируется не только в области бледного шара: схожие изменения описаны в других областях головного мозга, включая пирамидную и экстрапирамидную системы, лимбическую область [4, 6]. Нужно отметить, что подобные изменения описаны при этиологически разнородных состояниях — отравлении марганцем, фульминантной ПЭ, парентеральном питании, нейрофиброматозе и тромбозе портальной вены в отсутствие цирроза печени [5]. На фоне улучшения состояния больных эти изменения могут медленно регрессировать [6].

Как отмечено выше, в патогенезе ПЭ играет роль повышение концентрации марганца [5], поэтому вполне понятны предположения о связи повышения интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме с накоплением этого элемента в указанных зонах головного мозга [4, 6]. Довольно характерно, особенно для алкогольного цирроза печени, наличие легкой или умеренной церебральной атрофии [6], однако ее оценка может быть затруднена в условиях отека головного мозга [10]. Атрофия в основном связана с уменьшением объема белого вещества головного мозга; исключение представляют случаи ПЭ, развившейся на фоне алкогольной болезни, при которой могут доминировать изменения серого вещества [10]. При МРТ в T2-режиме нередко выявляют диффузные изменения сигнала, особенно в областях, окружающих цереброспинальные пути, однако, учитывая возможность возникновения подобных изменений у клинически здоровых лиц (до 50%), они имеют небольшое диагностическое значение [6, 13].

Протонную МР-спектроскопию применяют для оценки роли нарушений церебрального метаболизма при ПЭ [5, 7]. С помощью этой методики выявляют относительно стойкий паттерн изменений в виде увеличения глутамат-глутаминового комплекса, уменьшения содержания холина

и миоинозитола, наличия N-ацетиласпартата [4, 9]. Используя магнитное поле очень высокой мощности, можно дифференцировать сигналы глутамина и глутамата [4]. Подобные изменения обнаруживаются даже при эпизодической ПЭ [9]. Несмотря на достаточно высокую специфичность этих данных, МР-спектроскопия не превосходит по чувствительности другие методы, особенно нейropsychологическое тестирование, и характеризуется высокой стоимостью [4]. Результаты проведенных в последнее время исследований неоднозначны, свидетельствуя о схожем характере метаболизма у больных циррозом печени независимо от отсутствия или наличия у них когнитивных расстройств [13]: изменения выявляют уже на стадии минимальной ПЭ [7], в том числе у детей [11]. Получены данные об обратимом характере выявляемых при ПЭ изменений в случае улучшения состояния больных, в частности после пересадки печени [6].

С помощью *позитронной эмиссионной томографии* (ПЭТ) было установлено характерное снижение церебрального кровотока и метаболизма глюкозы у больных с минимально выраженной ПЭ, изменения локализовались в области угловой извины, лобно-теменной коре и мозжечке [4]. Эти нарушения, возможно, и обуславливают клинические особенности ПЭ. Согласно результатам ПЭТ, имеется строгая корреляция между снижением метаболизма в определенных участках лобной и теменной коры и результатами нейropsychологических тестов [4]. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении для лучшего понимания патогенеза ПЭ [4].

ПЭ, обусловленная фульминантной печеночной недостаточностью, характеризуется некоторыми особенностями клинических проявлений. Фульминантная печеночная недостаточность может развиваться на фоне острого вирусного гепатита А, В, D, E, при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, вследствие лекарственного поражения (классический пример — передозировка ацетаминофена), токсического поражения (например, при отравлении фосфором), как проявление болезни Вильсона—Коновалова, при острой жировой дистрофии или цитомегаловирусном гепатите у беременных и другой патологии [5]. Наиболее часто наблюдаются вирусные и токсические поражения [4]. У большинства больных развитию ПЭ предшествует желтуха. Печеночная недостаточность быстро прогрессирует с развитием коматозного состояния.

В самом начале могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе в сочетании с такими психоневрологическими расстройствами, как делирий или мания [4]. На 2-й и 3-й стадиях ПЭ в неврологическом статусе может выявляться астери́ксис. Переходу в 3-ю и 4-ю стадии ПЭ обычно

предшествуют возбуждение больных и галлюцинации. В ряде случаев течение ПЭ настолько злокачественное и молниеносное (обусловленное массивным некрозом печени), что у больных не успевает развиться желтуха. В подобных случаях особое значение в диагностике приобретает увеличение протромбинового времени [5]. Уровень аммиака в сыворотке крови слабо коррелирует с наличием и тяжестью ПЭ, однако при фульминантной печеночной недостаточности такая корреляция прослеживается в отношении выраженности внутричерепной гипертензии [5]. При развитии церебрального отека отмечаются повышение артериального давления, брадикардия, в тяжелых случаях — децебрационная ригидность, отек дисков зрительных нервов и эпилептические припадки. Смерть наступает вследствие сдавления ствола мозга и остановки дыхания.

Неврологические нарушения, обусловленные нарастающим отеком головного мозга, проявляются несколько позже развития фульминантной печеночной недостаточности и следовательно мало помогают в своевременной постановке правильного диагноза. КТ и МРТ головного мозга позволяют исключить другие причины ухудшения состояния больного, кроме того, с помощью этих методов можно оценить размеры желудочковой системы и высказать предположение о наличии внутричерепной гипертензии [4].

Дифференциальная диагностика ПЭ основывается на исключении других неврологических и соматических заболеваний и интоксикаций [5]. Поскольку специфические особенности, которые позволяли бы дифференцировать ПЭ от других дисметаболических энцефалопатий, отсутствуют, принципиально важно исключить другие причины нарушения сознания больного.

При алкогольной болезни печени могут возникать существенные трудности при дифференциальной диагностике ПЭ и энцефалопатии Вернике [4]. Следует отметить, что энцефалопатия Вернике не во всех случаях протекает с классической триадой синдромов — делирий, глазодвигательные нарушения и атаксия, поэтому ошибки в диагностике не исключены. На вскрытии более чем у 2% больных, которым прижизненно был поставлен диагноз ПЭ, обнаруживают изменения, характерные для энцефалопатии Вернике [4]. При выявлении зрачковых нарушений необходимо пересмотреть диагноз в пользу энцефалопатии Вернике и начать специфическую терапию тиаминотом [4].

ЭЭГ помогает дифференцировать эпилепсию от дисметаболических нарушений сознания, включая ПЭ [5]. Установлена корреляция между результатами исследования когнитивных вызванных потенциалов и данными нейropsychологических тестов [4].

Лечение

Лечение печеночной недостаточности с синдромом ПЭ — сложная задача, что в немалой степени обусловлено наличием сопутствующей патологии [4]. Направления терапевтических воздействий при ПЭ следующие: выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации [5]. При часто рецидивирующей и прогрессирующей печеночной недостаточности производят трансплантацию печени.

У значительной части пациентов с циррозом печени и ПЭ прогрессирование церебральных нарушений обусловлено воздействием провоцирующих («триггерных») факторов, среди которых важное место занимают желудочно-кишечное кровотечение, инфекции (в том числе спонтанный бактериальный перитонит), запор, применение бензодиазепиновых производных или опиатов, гипокалиемия и гиповолемия [5]. Более редкие причины — гепатоцеллюлярная карцинома и тромбоз портальной вены [5]. Развитие или нарастание ПЭ может быть обусловлено усиленным портосистемным шунтированием у пациентов, которым установлен *трансъюгулярный внутривеночный шунт* (TIPSS): такой нежелательный эффект наблюдается у ¼ из них [5], особенно высок риск у пациентов старше 65 лет. Диаметр шунтов можно уменьшить с помощью инвазивных радиологических вмешательств, которые нередко выполняют в случае недостаточной эффективности консервативного лечения.

При выраженных естественных портосистемных шунтах, которые в немалой степени способствуют персистенции ПЭ, в ряде случаев осуществляют транспепатическую или трансвенозную эмболизацию либо хирургическое лечение.

В случае нарастания ПЭ следует проводить активный поиск желудочно-кишечного кровотечения или источника инфекции. При асците выполняют диагностический парацентез для исключения спонтанного бактериального перитонита. При выявлении этого осложнения (содержание нейтрофилов более 250 в 1 мм³ асцитической жидкости) больному назначают антибиотики (цефотаксим, фторхинолины) [5].

Независимо от причины нарастания печеночной недостаточности в лечении и профилактике ПЭ важнейшее место отводят методам, позволяющим уменьшить образование и абсорбцию аммиака [5]. С этой целью на разных стадиях ПЭ широко используют неадсорбирующийся дисахарид лактулозу и неабсорбирующийся углеводородный спирт лактитол. При приеме этих препаратов внутрь они подвергаются метаболическим превращениям под действием микрофлоры толстой кишки с образованием молочной, уксусной и муравьи-

ной кислот. Это сопровождается снижением pH и повышением осмолярности внутрипросветного содержимого, вследствие чего снижаются продукция и всасывание аммиака, ускоряется пассаж кишечного содержимого [5]. В совместных клинических рекомендациях *Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD)* и *Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)* «Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени», опубликованных в 2014 г. (Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by AASLD and EASL), указано на целесообразность лечения больных с ПЭ препаратами группы неадсорбирующихся дисахаридов. Лактулозу назначают в дозе 30–40 мг 4 раза в сутки [4]. Больным, находящимся в коме, лактулозу вводят *per rectum* в значительно больших дозах. Лечение лактулозой приводит к улучшению уровня сознания, нормализации ЭЭГ-показателей [4] и результатов МР-спектроскопии [6]. Лактулоза не дает побочных эффектов, свойственных неомицину (риск нефротоксического и ототоксического действия, который возрастает в условиях повышенной проницаемости кишечной стенки при заболеваниях печени). Следует учитывать, что при лечении лактулозой существует риск развития центрального pontинного миелолиза, связанного с колебаниями уровня натрия в крови, к которому пациенты с ПЭ очень чувствительны [7].

Больным с ПЭ, рефрактерной к терапии лактулозой, целесообразно ограничить потребление белка с пищей до 1–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки [5], что приведет к уменьшению образования аммиака в толстой кишке. Еще большее ограничение потребляемого белка показано пациентам, находящимся в коме (4-я стадия ПЭ), однако по мере улучшения их состояния количество белка увеличивают на 10 г каждые 3–5 дней до достижения предела переносимости [5]. Следует избегать длительного использования низкобелковой диеты (белок менее 1 г/кг в сутки)!

Необходимо отметить, что белок молочного и растительного происхождения переносится лучше, чем животный белок (по-видимому, вследствие низкого содержания ароматических аминокислот). Кроме того, пища растительного происхождения способствует снижению pH содержимого толстой кишки, что приводит к уменьшению образования ионизированной формы аммиака [5]. В итоге большинству больных удается достигнуть уровня потребления растительного белка 30–40 г/сут [5]. Строгая вегетарианская диета (содержание растительного белка до 120 г/сут), как правило, хорошо переносится.

В ряде исследований показана эффективность лечебного питания, при котором рекомендуется потребление пищи, обогащенной аминокислотами с разветвленной боковой цепью [5]. Благодаря

преимущественному включению этих аминокислот уменьшается относительное содержание ароматических аминокислот, служащих предшественниками ложных нейромедиаторов. Кроме того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью способствуют увеличению мышечной массы, в результате чего повышается детоксикация аммиака, которая частично происходит в скелетной мускулатуре.

В лечении ПЭ применяют антибиотики, эффект которых основывается на их воздействии на микроорганизмы, продуцирующие азотистые соединения в желудочно-кишечном тракте. В рандомизированных клинических исследованиях отмечено, что антибиотик из группы аминогликозидов неомицин по эффективности не уступает лактулозе [15, 16]. Однако в рандомизированном исследовании с участием 39 пациентов, в котором проводили сравнительную оценку эффективности неомицина в дозе 6 г/сут и плацебо, различий в результатах лечения не выявлено [17].

При лечении ПЭ используют и другие антибиотики — паромомицин [18], метронидазол [19] и ванкомицин [20]. Убедительных доказательств эффективности этих препаратов не получено, а возможность развития нежелательных эффектов (инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, мальабсорбция) препятствует их применению в качестве препаратов «первой линии» при лечении ПЭ. В условиях повышенной проницаемости кишечной стенки при циррозе печени возрастает опасность выраженных нежелательных эффектов неомицина (ото- и нефротоксичность), метронидазола (периферическая нейротоксичность), ванкомицина (развитие бактериальной резистентности).

В соответствии с упомянутыми выше рекомендациями важное место в лечении ПЭ занимает антибиотик рифаксимин- α — полусинтетическое производное рифамицина, который обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий. Рифаксимин- α в минимальной степени всасывается в кровоток. Эффективность рифаксимина- α подтверждена в ряде клинических плацебоконтролируемых исследований, а также в сравнительных исследованиях, в которых пациенты, включенные в группу сравнения, получали лечение антибиотиками или неабсорбирующимися дисахаридами. В этих работах показано, что количество побочных эффектов при приеме рифаксимина- α сопоставимо с таковым при лечении плацебо, а риск развития бактериальной резистентности низкий.

С помощью нейропсихологического тестирования и нейрофизиологических исследований установлено, что при приеме рифаксимина- α могут улучшаться когнитивные функции у пациентов с ПЭ [5, 12].

В сравнительных исследованиях с использованием неомицина [21, 22] и невсасывающихся дисахаридов [23, 24] рифаксимин- α показал схожую эффективность и лучшую переносимость. В крупном проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, в котором проводили сравнение рифаксимина- α (в дозе 1200 мг/сут) и лактитола (в дозе 60 г/сут) при ежедневном приеме в течение 5–10 дней у 103 пациентов с ПЭ 1–3-й степени, зафиксирована практически одинаковая эффективность этих методов лечения: у 81,6% пациентов из группы рифаксимина- α и у 80,4% пациентов из группы лактитола отмечено улучшение состояния или полная регрессия симптомов [24]. Рифаксимин- α приводил к более значимому уменьшению выраженности клинических признаков портосистемной энцефалопатии, чем лактитол ($p=0,01$), что объяснялось влиянием рифаксимина- α на два компонента показателя — отклонение ЭЭГ и уровень аммиака в крови. Более выраженное снижение концентрации аммиака в крови во время проведения исследования достигнуто у пациентов, получавших рифаксимин- α ($p=0,008$). Результаты исследования свидетельствуют, что рифаксимин- α обладает благоприятным соотношением польза/риск при лечении больных с ПЭ. В нескольких ретроспективных фармакоэкономических исследованиях с анализом затрат, выполненных на базе стационаров, установлено, что при долгосрочном лечении ПЭ рифаксимин- α более рентабелен по сравнению с лактулозой [25–27].

Для лечения больных с ПЭ рифаксимин- α назначают в дозе 400 мг 3 раза в день. В трех сравнительных исследованиях длительная циклическая 3–6-месячная терапия рифаксимин- α способствовала улучшению когнитивной функции и снижению уровня аммониемии. Как указано в рекомендациях EASL/AASLD по лечению и профилактике ПЭ, для предотвращения рецидива выраженной ПЭ также эффективно сочетание рифаксимина- α с лактулозой (уровень доказательности IA).

При лечении ПЭ активно применяют L-орнитин-L-аспартат, включающий два важнейших действующих вещества — орнитин (субстрат цикла мочево́й кислоты, функциональная способность которого при циррозе печени значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансаминирования). Образующийся глутамат, связывая аммиак, преобразуется в глутамин [5]. Таким образом L-орнитин-L-аспартат стимулирует детоксикацию аммиака. Эффективность L-орнитин-L-аспартата при ПЭ сопоставима с таковой лактулозы [5]. Препарат назначают внутрь или парентерально.

Цинк играет роль катализатора в цикле синтеза мочевины. При уменьшении содержания цинка у больных с ПЭ целесообразно назначить

его в форме цинка сульфата (в дозе 600 мг/сут). Однако результаты исследований по оценке эффекта цинка неоднозначны [5].

Из препаратов, непосредственно воздействующих на функции центральной нервной системы, следует отметить антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил, хотя для подтверждения его эффективности необходимо дальнейшее проведение исследований [5]. Как правило, флумазенил дает непродолжительный эффект восстановления сознания.

Трансплантация печени при циррозе с рецидивирующей, плохо поддающейся консервативной терапии ПЭ позволяет увеличить продолжительность жизни больных. Средняя 5-летняя выживаемость больных после трансплантации превышает 72% [5].

Лечебная тактика при ПЭ, развивающейся в рамках фульминантной печеночной недостаточности, отличается от таковой при медленно прогрессирующей печеночной недостаточности. При фульминантном развитии ПЭ, учитывая быстрое нарастание внутричерепной гипертензии и прогрессирование коматозного состояния с нарушением дыхания, показана срочная трансплантация печени [5]. Даже предположение о фульминантной печеночной недостаточности служит основанием для экстренной госпитализации больного в центр трансплантации печени [4, 5]. С целью уменьшения выраженности внутричерепной гипертензии голову больного приподнимают на 20°, а также применяют гипотермию (до 32–33 °С) [5].

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосина Е.А.* Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011.
1. *Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Fedos'ina Ye.A.* Treatment of liver cirrhosis complications: Guidelines for doctors. M.: Litterra; 2011.
2. *Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буверов А.О.* Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. Болезни органов пищеварения 2001; 1:25-7.
2. *Ivashkin V.T., Nadinskaya M.Yu., Buyeverov A.O.* Hepatic encephalopathy and methods of its metabolic correction. Digestive diseases 2001; 1:25-7.
3. *Шульпекова Ю.О., Маевская М.В.* Специальные средства парентерального питания для коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии. Фарматека: Международный медицинский журнал 2006; 1:55-60.
3. *Shulpekova Yu.O., Mayevskaya M.V.* Special agents for parenteral nutrition for treatment of metabolic disorders at hepatic encephalopathy. Farmateka: International medical journal 2006; 1:55-60.
4. *Lockwood A.H.* Hepatic Encephalopathy. In: Neurology and General Medicine. Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia; 2008. P. 265-79.
5. *Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S.* Hepatic encephalopathy — diagnosis and management. In: Neurological Therapeutics Principles and Practice. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432-40.
6. *Alonso J., Cordoba J., Rovira A.* Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. Semin Ultrasound CT MRI 2014; 35:136-52.
7. *Hassan E.A., Abd El-Rehim A.S., Seifeldein G.S., Shehata G.* Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes. Arab J Gastroenterol 2014; 15:108-13.
8. *Butterworth R.F.* Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: The many faces of glutamine. Mol Gen Metab 2014; 113:113-7.
9. *Chavarria L., Alonso J., Garcia-Martinez R. et al.* Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. J Cerebr Blood Flow Metab 2013; 33:272-7.
10. *Chavarria L., Cordoba J.* Magnetic resonance of the brain in chronic and acute liver failure Metab. Brain Dis 2014; 29:937-44.
11. *Razek A.A.K.A., Abdalla A., Ezzat A. et al.* Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain. Neuroradiology 2014; 56:885-91.
12. *Ahluwalia V., Wade J.B., Heuman D.M. et al.* Enhancement of functional connectivity, working memory and inhibitory control on multi-modal brain MR imaging with Rifaximin in Cirrhosis: Implications for the gut-liver-brain axis. Metab Brain Dis 2014; 29:1017-25.
13. *Bathla G., Hegde A.N.* MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults. Clin Radiol 2013; 68:545-54.
14. *Ciecko-Michalska I., Dziedzic T., Banys R. et al.* Does magnetic resonance spectroscopy identify patients with

- minimal hepatic encephalopathy? *Neurol Neurochirurg Polska* 2012; 46(5):436-42.
15. *Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R.* et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy: a double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72:573-83.
 16. *Orlandi F., Freddara U., Candelaresi M.T.* et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981; 26:498-506.
 17. *Strauss E., Tramote R., Silva E.P.* et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:542-5.
 18. *Tromm A., Griga T., Greving I.* et al. Orthograde whole gut irrigation with mannite versus paromomycine + lactulose as prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and upper gastrointestinal bleeding: results of a controlled randomized trial. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:473-7.
 19. *Morgan M.H., Read A.E., Speller D.C.* Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23:1-7.
 20. *Tarao K., Ikeda T., Hayashi K.* et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. *Gut* 1990; 31:702-6.
 21. *Di Piazza S., Gabriella F.M., Valenza L.M.* et al. Rifaximine versus neomycin in the treatment of portosystemic encephalopathy. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:403-7.
 22. *Pedretti G., Calzetti C., Missale G., Fiaccadori F.* Rifaximin versus neomycin on hyperammonemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics: a double-blind, randomized trial. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23:175-8.
 23. *Bucci L., Palmieri G.C.* Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13:109-18.
 24. *Mas A., Rodes J., Sunyer L.* et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003; 38:51-8.
 25. *Leevy C.B., Phillips J.A.* Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2007; 52:737-41.
 26. *Neff G.W., Kemmer N., Zacharias V.C.* et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin versus lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006; 38:3552-5.
 27. *Spiegel B., Huang E., Esrailian E.* Is rifaximin cost-effective in the management of hepatic encephalopathy? *Gastroenterology* 2006; 130:A-806. Abstract M1031.