

8. *Перетягин, С.П.* Лабораторные животные в экспериментальной медицине / С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич, А.А. Гришина с соавт. – Нижний Новгород: ФГУ «ННИИТО» МЗСР РФ, 2011. – 300 с.

9. Влияние генотипа и эмоционального стресса на гигиеническое поведение мышей / Н.К. Попова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2010. – №5. – С. 632–637.

10. Эффект трансплантации клеток костного мозга при экспериментальном туберкулезе / Л.Е. Поспелов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №7. – С. 65–67.

11. Selective breeding for catalepsy changes the distribution of microsatellite D13Mit76 alleles linked to the 5-HT1A serotonin receptor gene in mice / E.M. Kondaurova [et al.] // Genes, Brain and Behavior. – 2006. – Vol. 5. – P. 596–601.

12. *Martusevich, A.K.* Crystallodiagnosics of some animals' helminthosis / A.K. Martusevich, A.A. Grishina, A.V.Bochkareva // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2010. – Vol. 3. – №3. – P. 176–179.

13. Effects of chronic fluoxetine treatment on catalepsy and the immune response in mice with a genetic predisposition to freezing reactions: The roles of types 1A and 2A serotonin receptors and the tph2 and SERT genes / M.A. Tikhonova [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2010. – Vol. 40. – №5. – P. 489–494.

УДК 616.36-004+615.242.3

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

С.П.СМОЛИНА, М.М.ПЕТРОВА, В.И.ШАРОБАРО, Д.А.ЯКУБОВ

Смоленская государственная медицинская академия, ул. Крупской, 28, Смоленск, 214000, тел.: +7 (4812) 559-223, e-mail: st-mous@rambler.ru

Аннотация: печеночная энцефалопатия характеризуется высокой частотой встречаемости при хронических заболеваниях печени, потенциальной обратимостью и наибольшим из всех осложнений цирроза печени влиянием на трудоспособность и социальную адаптацию, что обуславливает актуальность проблемы. Патогенез печеночной энцефалопатии окончательно не установлен. Заслуживают внимания теории астроглии, ложных нейротрансмиттеров и ГАМК-эргическая. Печеночная энцефалопатия как осложнение алкогольного цирроза печени развивается на фоне алкогольной болезни, имеющей единый патоморфогенез.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, патогенез, алкогольная болезнь.

THE FEATURES OF PATHOGENESIS AND CLINICAL EVOLUTION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF THE LIVER

S.P. SMOLINA, M.M. PETROVA, V.I. SHAROBARO, D.A.YAKUBOV

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, tel.: +7(4812) 55-92-23, e-mail: st-mous@rambler.ru

Abstract: the hepatic encephalopathy (HE) has a high frequency of occurrence in chronic liver diseases, potential trade roundtrip capability and most of all the complications of liver cirrhosis effects on employability and social inclusion, hence the urgency of the problem. The pathogenesis of HE was not established. The hepatic encephalopathy as complications of alcoholic liver cirrhosis is developed on the basis of alcoholic disease with single patomorphogenesis.

Key words: hepatic encephalopathy, pathogenesis, alcoholic disease.

По современным представлениям, *печеночная энцефалопатия* (ПЭ) – нервно-психический синдром, проявляющийся расстройством поведения, сознания, обусловленный метаболическими расстройствами вследствие острой печеночно-клеточной недостаточности, хронических заболеваний печени или портосистемного шунтирования крови. ПЭ характеризуется многообразием клинических проявлений, варьирующих от психомоторного возбуждения до комы и потенциальной обратимостью при условии устранения триггерных факторов и проведения патогенетической терапии [1,3,5,6]. Установлено, что из всех осложнений цирроза печени именно ПЭ наиболее серьезно ограничивает трудоспособность больных и их социальную адаптацию, являясь независимым и самостоятельным фактором, оказывающим негативное влияние на качество жизни [10,11,12]. Проблема ПЭ приобретает все большую социальную значимость ввиду широкой распространенности заболеваний печени на фоне неуклонного роста потребления алкоголя и заболеваемости вирусными гепатитами [4]. ПЭ при циррозе печени встречается в 20-85% случаев, относится к хронической рецидивирующей и в зависимости от выраженности нейропсихических симптомов колеблется от латентной (минимальной) до глубокой комы [1,3,5,6,11]. Симптомы ПЭ определяются клинически и охватывают изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения (табл.).

Единой патогенетической модели ПЭ не существует, хотя изучено множество патогенетических механизмов ее развития. Считается, что при циррозе печени ПЭ обусловлена как портосистемным шунтированием крови, так и печеночно-клеточной недостаточностью [1,3,5,6,9,11]. Повреждение нейронов может быть прямым (воздействие эндогенных токсинов, естественная дезактивация которых нарушена вследствие несостоятельности детоксикационной функции печени) либо опосредованным через астроглию. В настоящее время наиболее распространенной патогенетической теорией ПЭ

является «гипотеза глии» [1,3,11]. Аминокислотный дисбаланс и увеличение содержания в крови эндогенных нейротоксинов вызывает отек и функциональные нарушения астроглии: повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение активности ионных каналов, нарушения процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов энергией АТФ, что клинически проявляется симптомами ПЭ.

Таблица

Стадии печеночной энцефалопатии

0 стадия. Субклиническая (латентная, минимальная) печеночная энцефалопатия	Характеризуется минимальной симптоматикой: легкие нарушения памяти, концентрации внимания, когнитивных функций, координации движений. «Хлопающий» тремор (астериксис) отсутствует.
1 стадия.	Расстройства сна, нарушение ритма сна, эйфория, раздражительность. Замедлена способность к выполнению интеллектуальных заданий. Снижение внимания, нарушение счета (сложения). Может выявляться астериксис.
2 стадия.	Летаргия или апатия. Дезориентация, неадекватное поведение, невнятная речь. Астериксис. Головокружение. Атаксия. Нарушение счета (вычитания). Легкая дезориентация во времени и в пространстве.
3 стадия.	Сопор. Значительная дезориентация во времени и в пространстве. Амнезия, приступы гнева. Дизартрия.
4 стадия.	Кома. Может отсутствовать реакция на болевые раздражители.

Среди эндогенных нейротоксинов основным является аммиак. Он синтезируется толстокишечной бактериальной флорой из белка и мочевины, так же образуется в скелетных мышцах, в тонкой кишке при распаде глутамин и в печени. Для обезвреживания аммиака в организме существуют два механизма: синтез мочевины в печени (орнитиновый цикл) и образование глутамина в печени, мышцах и головном мозге (в астроцитах). При печеночной энцефалопатии основные механизмы действия аммиака

закладаются в прямом воздействии на мембраны нейронов или на постсинаптическое торможение и в опосредованном нарушении функций нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему. В астроцитах под действием глутаминсинтетазы из глутамата и аммиака синтезируется глутамин. В условиях избытка аммиака запасы глутамата, важного возбуждающего медиатора, истощаются, и происходит накопление глутамина. Кроме того, под воздействием аммиака в нейронах снижается синтез АТФ, стимулируется транспорт ароматических аминокислот, увеличивается аффинность постсинаптических 5-HT₁ серотониновых рецепторов. Однако у 10% больных с ПЭ уровень аммиака в крови не повышен, и, наоборот, при гипераммониемии не всегда наблюдается ПЭ, что свидетельствует о существовании других повреждающих факторов [1,5,9,11]. Установлена роль меркаптанов, которые служат причиной «foetor hepaticus», коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, вызывающих эффект торможения Na⁺/K⁺ АТФ-азы в мембранах нервных клеток. Эти вещества являются продуктами бактериального гидролиза в толстой кишке серосодержащих аминокислот и пищевых жиров соответственно. В норме они обезвреживаются печенью. К функциональным нарушениям астроглии при заболеваниях печени может приводить и аминокислотный дисбаланс, характеризующийся увеличением содержания в крови ароматических аминокислот и снижением аминокислот с разветвленной боковой цепью. Это обуславливает значительное поступление ароматических аминокислот в головной мозг и синтез так называемых «ложных» нейротрансмиттеров – структурно подобных, но существенно менее активных веществ, чем норадреналин и допамин. К ним относятся фенилэтаноламин и октопамин. Нейромедиатор серотонин участвует в регуляции уровня возбуждения коры головного мозга и, таким образом, состояния сознания и цикла сон-бодрствование. При печеночной энцефалопатии наблюдаются также и другие нарушения метаболизма серотонина, включающие изменения связанных с ним ферментов (моноаминоксидазы), рецепторов и метаболитов (5-гидроксининдолуксусная кислота). Возрастает также концентрация тормозного нейротрансмиттера *гамма-аминомасляной кислоты* (ГАМК) и ГАМК-ергических рецепторов. ГАМК-ергические рецепторы могут активироваться эндогенно образованными и экзогенно поступившими бензодиазепинами, что объясняет развитие или усиление симптомов ПЭ при применении транквилизаторов [1,3,5,6,11].

ПЭ при алкогольном циррозе печени имеет определенные отличия клинического течения и патогенеза, обусловленные единым пато- и морфогенезом алкогольной болезни [2,4]. Однотипные повреждения клеток всех органов и тканей организма при алкогольной болезни складываются из сочетания взаимопотенцирующих процессов: повреждения этанолом, в первую очередь, сосудистых и клеточных мембран, что вызывает дистрофические, некротические, атрофические и склеротические изменения в сосудах микроциркуляции и артериях более крупного калибра; одновременным нарастанием объема эритроцитов, ригидности их цитолеммы и нарушением кровотока. Сочетание этих процессов приводит к хронической гипоксии, которая вместе с непосредственным действием этанола на клетки и ткани, обуславливает развитие в органах дистрофических, атрофических и склеротических процессов. Патологическая анатомия алкогольной болезни складывается из прогрессирующего поражения микроциркуляторного русла, артериоло- и артериосклероза, дистрофических, атрофических и склеротических изменений практически всех органов и систем организма, а также из морфологических процессов, отражающих компенсаторные и приспособительные реакции в стадии пьянства и отсутствия таких изменений в стадию алкоголизма [2]. ПЭ как осложнение алкогольного цирроза печени развивается на фоне существующего алкогольного поражения ЦНС, могущего варьировать от металкогольных психозов до синдромов Корсакова и Гая-Вернике [8]. Русский психиатр С.С. Корсаков, описав в конце XIX в. своеобразное психопатологическое состояние, связанное с хронической алкоголизацией, проявлявшееся следующими основными группами расстройств: 1) когнитивные нарушения – расстройства памяти, внимания и ассоциативных процессов; 2) аффективные нарушения; 3) церебрально-вегетативные проявления, в первую очередь – выраженная истощаемость; 4) бредовые идеи (в редких случаях); 5) неврологиче-

ские нарушения. Развитие алкогольной энцефалопатии связано с прямым токсическим действием алкоголя, его метаболитов и суррогатов на нейроны и астроглию, дефицитом витаминов группы В, РР, электролитным (гипокалиемия, гипомagneмизм) дисбалансом и недостатком микроэлементов (цинк) [8]. Энцефалопатия неизбежно сочетается с поражением периферической нервной системы ввиду единства патоморфогенеза и мультиорганности повреждений при алкогольной болезни. Чаше и сильнее страдают двигательные и чувствительные волокна. Алкогольная полинейропатия относится к числу аксонопатий, однако может встречаться и сегментарная демиелинизация. Клиническая картина складывается из нарушений чувствительности, движений, вегетативных и трофических расстройств. Большинство больных алкоголизмом имеют субклиническую текущую полинейропатию: небольшое нарушение чувствительности в стопах, снижение или отсутствие ахилловых рефлексов, пальпаторная болезненность двуглавых мышц. Развернутая клиническая картина соответствует симметричной сенсомоторной полинейропатии (симметричные парезы и атрофия мышц, преимущественно сгибателей стопы и пальцев, чувствительные нарушения вида «перчаток» и «носов», постоянные или прерывающиеся боли и парестезии в голени и стопах, крампи, жгучие боли в подошвах, отечность, гиперпигментация конечностей, язвы) [7].

Таким образом, ПЭ при алкогольном циррозе печени имеет определенные особенности патогенеза и клинического течения, обусловленные единым пато- и морфогенезом алкогольной болезни, что диктует необходимость разработки новых подходов к ее изучению и лечению.

Литература

1. Буверов, А.О. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии / А.О. Буверов, М.В. Маевская // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.– 2005.– №1.– С.25–30.
2. Ерохин, Ю. А. Патологическая анатомия алкогольной болезни / Ю.А.Ерохин // Автореф. дисс.... д-ра мед. наук.– Москва, 2009.
3. Ивашкин, В.Т., Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции / В.Т. Ивашкин, М.Ю. Надинская, А.О. Буверов // Бол. орг. пищевар.– 2001.– № 3.– С. 25–27.
4. Махов, В.М. Системная патология органов пищеварения алкогольного генеза / В.М.Махов // Русский медицинский журнал.– 2006.– Т. 8.– № 1.– С. 5–13.
5. Надинская, М.Ю. Печеночная энцефалопатия (обзор литературы). / М.Ю. Надинская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 1998.– Т. 8.– № 2.– С.25–32.
6. Надинская, М.Ю. Печеночная энцефалопатия: патогенетические подходы к лечению /М.Ю.Надинская // Consilium Medicum.– 2004.– №2.– С. 12–16.
7. Парфенов, В.А. Алкогольная полинейропатия и мозжечковая дегенерация / В.А.Парфенов // Медицинский вестник.– 2009.– №2.– С.490–491.
8. Сиволап, Ю. П. Современное состояние учения С.С. Корсакова об алкогольном полиневритическом психозе /Ю.П. Сиволап // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2004.– №11.– С.74–78.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш.Шерлок, Дж.Дули // Пер. с англ.– Под ред. З.Д.Апросиной, Н.А.Мухина.– М.: Геотар Медицина, 1999.– 653 с.
10. Preliminary Evidence of Low Cortical GABA Levels in Localized 1H-MR Spectra of Alcohol-Dependent and Hepatic Encephalopathy Patients / L. Kevin [et al.] // Am. J Psychiatry.– 1999.– № 156.– P. 952–954.
11. Butterworth, R.F. Hepatic Encephalopathy / R.F. Butterworth // Alcohol Research & Health.– 2003.– Vol.27.– №.3.– P. 240–246.
12. Schomerus, H. Prevalence of latent portosystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice / H. Schomerus, J. Schreiegg. // Z Gastroenterol.– 1993.– № 31.– P. 231–234.