

Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, лечение

И.В. Дамулин

Одним из осложнений, которое возникает у больных с поражениями печени, является печеночная энцефалопатия (ПЭ). Энцефалопатия развивается у подавляющей части больных с хронической печеночной недостаточностью. Однако в большинстве случаев она протекает субклинически и выявляется лишь при использовании специальных нейropsychологических тестов или по данным параклинических методов исследования, а при своевременной адекватной и успешной терапии печеночной недостаточности эти изменения регрессируют. Однако даже при минимально выраженной ПЭ у больных может нарушаться качество жизни.

Развитие печеночной недостаточности может быть острым или подострым, либо она может протекать хронически. В основе острого развития, как правило, лежит некий провоцирующий фактор [4, 24]. ПЭ отмечается у 50–80% больных циррозом печени, при этом чаще всего она носит латентный характер [5]. Термин “хроническая ПЭ” (или “портосистемная энцефалопатия”) используется для обозначения состояний у больных с циррозом и портосистемным шунтированием, у которых энцефалопатия носит постоянный или эпизодический характер, причем неврологическая симптоматика может сохраняться или полностью регрессировать в зависимости от течения основного заболевания [24]. ПЭ также может быть связана с синдромом Рейе, врожденными нарушениями метаболизма, болезнью Вильсона–Коновалова, порфирией.

Игорь Владимирович Дамулин – докт. мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Причины печеночной энцефалопатии

Наиболее частыми причинами ПЭ являются алкогольный цирроз печени и вирусный гепатит (В и С) [11]. У больных циррозом печени летальность в течение 1 года после возникновения ПЭ достигает 50%, а в течение 5 лет умирает почти 80% больных [24]. Причиной летального исхода в подавляющем большинстве случаев является нарастающая гепатоцеллюлярная недостаточность. Хронические заболевания печени часто сопровождаются портальной гипертензией, а у больных с портальной гипертензией нередко развивается спонтанное портосистемное шунтирование. По данным МР-венографии практически у всех больных циррозом печени, который осложнился развитием ПЭ, выявляются функционирующие портосистемные анастомозы [5]. При портосистемном шунтировании кровь из портальной системы, минуя печень, поступает в системный кровоток. При этом потенциально токсичные агенты, включая аммиак и меркаптаны, которые в норме метаболизируются печеночной тканью, оказывают повреждающее воздействие на головной мозг [15, 16]. И спонтанное, и ятрогенное портосистемное шунтирование (последнее проводится с целью снижения портального венозного давления и уменьшения риска развития кровотечений) являются факторами риска развития энцефалопатии [11]. В частности, при ятрогенном портосистемном шунтировании в 20–25% случаев отмечается развитие клинической картины энцефалопатии, сопровождающейся повышением уровня аммиака в сыворотке крови.

Помимо портосистемного шунтирования факторами риска развития

ПЭ являются возраст и более тяжелое течение заболеваний печени, низкий уровень альбумина в сыворотке крови, гипербилирубинемия, асцит и использование диуретиков. Наличие у пациентов с печеночной недостаточностью сопутствующего гастрита, ассоциированного с *H. pylori*, сопровождается увеличением частоты встречаемости и более тяжелым течением ПЭ, что может быть обусловлено дополнительной продукцией аммиака *Helicobacter pylori* [5, 40]. Также неблагоприятны снижение моторики тонкой кишки и избыточная бактериальная пролиферация в кишечнике [5].

Патогенез

Предполагается несколько механизмов, объясняющих повреждение головного мозга при печеночной недостаточности: недостаток выработки поврежденной тканью печени веществ, необходимых для нормального функционирования головного мозга; синтез веществ, обладающих нейротоксическим действием; снижение способности печени метаболизировать нейротоксические вещества или их предшественники [11, 24]. В практике именно последний механизм имеет наибольшее значение в патогенезе ПЭ. Традиционно в этой ситуации определенное значение придается и патологии, связанной с кишечником. Подтверждением этому является то, что развитие ПЭ может быть спровоцировано употреблением богатой белками пищи, желудочно-кишечным кровотечением или запорами, а ее проявления уменьшены при очистке кишечника и употреблении пищи, бедной белками [11, 24].

Поражение печени приводит к повышению содержания в крови около 20 различных веществ, потенциально

способных приводить к церебральной дисфункции. Среди них наиболее важным считается аммиак [7]. Значимость гипераммониемии как ведущего патогенетического фактора возникновения ПЭ подтверждается целым рядом клинических и экспериментальных данных [7, 11, 12, 15, 24, 30, 33, 43].

Аммиак образуется в кишечнике под действием бактерий, а также при расщеплении белков пищи и глутамина [4]. При ПЭ уровень аммиака в артериальной крови повышен у 90% больных [5], что имеет важное дифференциально-диагностическое значение [15]. Кроме того, при ПЭ определенное значение придается также повышению уровня магния [11].

В норме уровень и аммиака, и магния регулируется печенью [11]. Концентрация аммиака в системе портальной вены в 5–10 раз выше, чем в периферической крови [34]. Клиренс аммиака при печеночной недостаточности снижен, и он с артериальной кровью проникает в головной мозг. Выраженность клинических проявлений ПЭ в большинстве случаев коррелирует с уровнем аммиака в сыворотке крови и ткани головного мозга [15, 43]. При этом проницаемость гематоэнцефалического барьера для аммиака при ПЭ существенно нарастает [12].

С повышением уровня аммиака связывают снижение уровня регионарного метаболизма глюкозы [11, 31]. Кроме того, у больных ПЭ в цереброспинальной жидкости отмечается увеличение концентрации продуктов обмена аммиака – глутамина и α -кетоглутарата, уровень которых коррелирует с выраженностью неврологических расстройств [5]. В условиях избытка аммиака происходит накопление глутамина, что имеет определенное патогенетическое значение при ПЭ [5, 6, 11, 12]. Наиболее подвержены поражению под действием токсинов глиальные элементы [5]. В эксперименте введение аммиака может вызвать возникновение ПЭ с развитием характерных для этого состояния изменений астроцитов. У экспериментальных животных в условиях гипераммо-

ниемии возникает астроцитоз, эти животные становятся весьма чувствительными даже к незначительному увеличению концентрации аммиака. Помимо деполяризации мембран корковых астроцитов происходит активация нейрональных NMDA-рецепторов и нарушение межклеточной передачи возбуждения. Высказывается предположение, что возникновение поведенческих расстройств у больных ПЭ обусловлено преимущественной локализацией астроцитарных изменений в лобных и височных отделах головного мозга [37]. Повышение концентрации аммиака приводит к повышению активности NO-синтазы и связанному с этим процессом оксидантному стрессу [11]. При этом отмечается повышение потребления L-аргинина, предшественника NO-синтазы [11]. Возможно, что повышение концентрации аммиака приводит к нарушениям метаболизма меркаптанов и короткоцепочечных жирных кислот (последние являются недоокисленными продуктами окисления длинноцепочечных жирных кислот) [15]. Таким образом, возможно сочетанное токсическое действие на головной мозг целого ряда веществ, включая аммиак, меркаптаны и короткоцепочечные жирные кислоты, а также фенолов, метаболизм которых при печеночной недостаточности тоже нарушается [5].

Рассматривая значение аммиака в патогенезе ПЭ, следует учитывать и то, что при очень высоком его уровне в сыворотке крови, превышающем обычно выявляемые при ПЭ величины, может возникать клиническая картина, отличная от классических проявлений ПЭ [23, 24, 43]. Для начальных проявлений этих состояний, весьма гетерогенных по происхождению (наследственные нарушения метаболизма, длительно существующее кровотечение в желудочно-кишечный тракт и др.) и по клиническим проявлениям, характерно наличие возбуждения, спутанности, атаксии и зрительных нарушений [23]. Также могут возникать тошнота, сонливость и гипервентилизация. При этом часто развиваются эпилептические припадки, обуслов-

ленные повышенной возбудимостью нейронов (в противовес этому для поражений, обусловленных повышением уровня аммиака, характерно усиление процессов торможения в структурах центральной нервной системы) [43].

Кроме того, назначение аммиака в виде солей больным ПЭ обычно не приводит к появлению характерных для этого состояния изменений на ЭЭГ [24], а кратковременные эпизоды повышения уровня аммиака в крови у больных циррозом не сопровождаются психомоторными нарушениями [35]. У 10% больных ПЭ уровень аммиака в крови не повышен [5]. Всё это свидетельствует о том, что гипераммониемия является важным, но не единственным патогенетическим фактором развития ПЭ [8]. При печеночной недостаточности происходит повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера не только для аммиака [12], но и для веществ, обладающих нейромодулирующими свойствами, в частности для ГАМК [24]. Некоторые авторы именно с повышением уровня ГАМК связывают возникновение двух основных проявлений ПЭ – двигательных расстройств и снижения уровня сознания [24]. Помимо повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, в основе усиления ГАМК-ергических влияний может лежать нарушение пресинаптического ингибирования высвобождения этого нейромедиатора, связанное с уменьшением рецепторов ГАМК-B, а также усиление синтеза и высвобождения астроцитами нейростероидов [24]. Определенное значение в возникновении и прогрессировании когнитивных расстройств при ПЭ также придается изменениям бензодиазепиновых рецепторов [25].

Патогенетическое значение выявляемых при ПЭ изменений ГАМК-рецепторов и бензодиазепиновых рецепторов (так же как и значение короткоцепочечных жирных кислот и меркаптанов) является предметом дискуссий [43]. В частности, об этом свидетельствует неоднозначный клинический эффект (несмотря на улучшение ЭЭГ-параметров) антагониста

бензодиазепиновых рецепторов флу-мазенила, действующего также на ГАМК-рецепторы [30].

Помимо ГАМК-ергической системы изменения при ПЭ могут затрагивать и другие нейротрансмиттерные системы, включая глутаматергическую, серотонинергическую и дофаминергическую [3, 4, 11, 13, 24]. Высказывается мнение, что ряд клинических проявлений ПЭ может быть обусловлен дисбалансом между глутаматергической и ГАМК-ергической системами на уровне базальных ганглиев [24]. Кроме того, в условиях печеночной недостаточности в головном мозге происходит накопление фенилаланина, тирозина и триптофана, что приводит к образованию так называемых “ложных нейромедиаторов” (фенилэтанолamina, октопамина, тирамина) [5]. Эти вещества могут синтезироваться не в головном мозге – они могут образовываться в кишечнике под действием бактерий и в условиях печеночно-клеточной недостаточности или при формировании портосистемных анастомозов проникать через гематоэнцефалический барьер [5]. При этом “ложные” нейротрансмиттеры замещают “истинные” нейротрансмиттеры и таким образом препятствуют распространению процессов возбуждения и торможения в структурах центральной нервной системы.

Макроскопически головной мозг больных ПЭ часто выглядит неизменным. Патоморфологические изменения выявляются микроскопически и заключаются в развитии ламинарного или псевдоламинарного некроза коры, образовании множественных микрополостей на границе серого и белого веществ коры головного мозга, а также в базальных ганглиях и мозжечке [18]. Возможно наличие церебральной атрофии (включая атрофию мозжечка), однако это более характерно для ПЭ, обусловленной алкоголизмом, и связано с уменьшением числа клеток Пуркинье и реактивным глиозом [2, 11].

Характерным для ПЭ микроскопическим феноменом является наличие измененных астроцитов (печеночная глия, альцгеймеровская глия II типа,

астроцитоз альцгеймеровского типа II) с образованием гликогенсодержащих гранул в цитоплазме клеток (в норме гликоген в клетках головного мозга отсутствует) [7, 10, 14, 38]. Астроциты альцгеймеровского типа II характеризуются крупным бледным ядром с краевым отложением хроматина [11, 12]. Выраженность подобных микроскопических изменений нарастает при увеличении уровня аммиака в сыворотке крови, однако они могут отсутствовать при фульминантной печеночной недостаточности [7, 24]. Возникновение астроцитарных нарушений при ПЭ связывают с процессами эксайтотоксичности [38]. При этом меняются иммунологические свойства астроцитов и активность в них ряда ферментов [11, 12, 38]. Высказывается мнение, что в основе астроцитарной дисфункции лежит внутриклеточный отек без признаков внутричерепной гипертензии [22], что подтверждается результатами МР-спектроскопии [21]. При этом столь характерный для цирроза печени и тяжелой ПЭ респираторный алкалоз рассматривается как адаптивный механизм, поскольку гипокапния приводит к уменьшению гидратации астроцитов [22]. Впрочем, для остро развившейся печеночной недостаточности и энцефалопатии довольно характерно наличие выраженного отека головного мозга [12, 40].

Клинические особенности и диагностика

Диагностика ПЭ основывается на характерных анамнестических, клинических и параклинических данных и требует исключения иных причин энцефалопатии. При этом не существует какого-либо теста, являющегося чувствительным или специфичным для этого состояния, так же как не существует и патогномоничных для ПЭ клинических проявлений [11, 40].

Когда врач имеет дело с пациентом, у которого обнаруживаются нейropsychиатрические или неврологические расстройства, то вне зависимости от наличия заболевания печени в анамнезе необходимо получить ответ

на два вопроса – имеется ли у данного пациента ПЭ и может ли ПЭ лежать в основе имеющихся нарушений [24]. Ответы на эти два вопроса лежат в основе диагностики ПЭ: первый из них определяет наличие клинически явной или субклинически протекающей ПЭ, а второй направлен на выявление признаков гепатоцеллюлярной недостаточности и портосистемного шунтирования.

При оценке анамнеза особое внимание уделяется перенесенным в прошлом или имеющимся в настоящем заболеваниям печени, а также указаниям в семейном анамнезе на эту патологию. Кроме того, важно уточнить, не принимал ли пациент потенциально гепатотоксичные лекарственные препараты, не было ли у него отравлений гепатотоксинами и не переносил ли он в прошлом вирусный гепатит. Следует заметить, что лекарственные поражения печени составляют около 10% всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов [3]. При этом особенно подвержены подобным осложнениям пациенты онкологического профиля [3].

Таким образом, для диагностики ПЭ необходимо наличие соответствующих клинических или параклинических признаков, свидетельствующих о наличии поражения головного мозга, подтверждения гепатоцеллюлярной недостаточности и исключения всех иных возможных причин энцефалопатии [24]. Основные клинические соматические нарушения, которые могут выявляться у больных ПЭ, – это желтушность кожных покровов, задержка жидкости в организме, проявляющаяся асцитом или отеком суставов, склонность к кровотечениям, что внешне может проявляться подкожными кровоизлияниями. Клинические признаки портосистемного шунтирования включают асцит, расширение вен брюшной стенки и венозные шумы в пупочной области и в области мечевидного отростка. Кроме того, у больных могут выявляться такие “классические”, но неспецифичные признаки поражения печени, как характерные

кожные ангиомы и эритема ладоней. Также может отмечаться характерный печеночный запах ("fedor hepaticus"), обусловленный образованием диметилсульфида и триметиламина, и гипервентиляция [4, 11].

Клиническая симптоматика при ПЭ по своей феноменологии и выраженности нарушений весьма многообразна – от минимальных изменений поведения или нарушений сна до коматозного состояния. Следует подчеркнуть, что выраженность симптомов при ПЭ может меняться в зависимости от течения основного заболевания, особенностей диеты и употребления большим количеством алкоголя.

На ранних стадиях у пациентов могут отмечаться лишь негрубые нарушения поведения и когнитивные расстройства, заметные скорее родственникам и близким больного, чем осматривающим больного врачам [7, 24, 43]. Нередко эти нарушения принимаются за проявления психических заболеваний или действие алкоголя. У больных с циррозом печени вне зависимости от того, проявляется он клинически или нет, выявляются нарушения внимания, расстройства исполнительных функций и замедление скорости психомоторных процессов. Нарушения выражены в большей степени при алкогольном генезе цирроза печени, чем при иных его причинах (при сопоставимой тяжести собственно печеночной недостаточности) [45]. Нередко у пациентов отмечается раздражительность, эмоциональная лабильность и депрессия, а их поведение становится агрессивным [44]. Всё это может приводить к нарушениям активности в повседневной жизни [47] и работоспособности [44]. В основе расстройств на начальных стадиях ПЭ лежит легкая дисфункция лобных, теменных и височных отделов полушарий головного мозга [7, 24], что сопровождается изменениями параметров когнитивного вызванного потенциала Р300 [29, 42, 50]. Эти изменения выявляются у 30–70% больных с субклинической ПЭ. Иногда наличие когнитивного дефекта маскируется за счет сохранных речевых функций больного [24]. Довольно характер-

ны для этой стадии нарушения зрительно-пространственных функций. Однако еще до появления зрительно-пространственных расстройств, а также мнестических или речевых нарушений у больных могут выявляться нарушения внимания и затруднения при выполнении тонких движений руками. Возникновение этой симптоматики обусловлено субкортикальными расстройствами, связанными с дисфункцией базальных ганглиев и их связей с корой. Перечисленные расстройства чреваты производственным и бытовым травматизмом. Кроме того, у больных с патологией печени нередко выявляется синдром хронической усталости, генез которого связывают с серотонинергическими нарушениями [24].

Уже на ранних стадиях ПЭ может отмечаться "порхающий" тремор – астериксис, являющийся вариантом негативного миоклонуса, а не собственно тремором [7, 9, 51]. Негативный миоклонус проявляется характерными внезапными нерегулярными произвольными короткими и быстрыми движениями, обусловленными ингибированием мышечной активности. Астериксис при ПЭ обычно носит билатеральный характер, однако насильственные движения в руках асимметричны и, как правило, с одной стороны выражены больше, чем с другой. Частота осцилляций этого гиперкинеза при ПЭ – 1–2 в секунду [7]. Для астериксиса характерно усиление, когда пациент вытягивает руки, а пальцы находятся в положении гиперэкстензии и не соприкасаются друг с другом [7, 9, 24]. Предложен еще один прием для выявления этого феномена: пациент сжимает своей ладонью два пальца исследователя, при этом если у больного имеется астериксис, то исследователь чувствует, как периодически меняется сила сжатия [16]. Для оценки выраженности астериксиса предложена шкала, рубрификация которой основана на частоте возникновения этого феномена [16]. Астериксис характерен, но не патогномоничен для ПЭ, поскольку он также может отмечаться при церебральной гипоксии, гиперкапнии, уремии, сердечной не-

достаточности и передозировке седативных препаратов [7, 15, 16, 24, 51].

Для развернутых стадий ПЭ характерно возникновение выраженных нарушений внимания и памяти, изменений письма, конструктивной апраксии, акалькулии, психомоторных расстройств, дизартрии и дисфагии, дезориентировки, спутанности, нарушений поведения, апатии, в неблагоприятных случаях возможно развитие коматозного состояния. У больных также может выявляться рефлекторная пирамидная симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов, появления патологических пирамидных рефлексов и клонусов в стопах. Кроме того, возможно возникновение гемипареза. По мере прогрессирования патологического процесса (включая развитие коматозного состояния) глубокие рефлексы становятся торпидными, а мышечный тонус снижается.

Помимо пирамидной симптоматики у больных могут отмечаться экстрапирамидные расстройства – гипомимия, олигобрадикинезия, повышение мышечного тонуса по пластическому типу, диспросодия, тремор, хореоатетоз, а также мозжечковая атаксия [32]. В генезе гиперкинетических расстройств при ПЭ имеет значение корковая дисфункция [48]. Возможность возникновения экстрапирамидных нарушений отличает ПЭ от большинства других вариантов дисметаболических энцефалопатий [24]. Важно заметить, что характерные для ПЭ двигательные феномены (в частности, астериксис) на момент осмотра могут у пациента отсутствовать [14].

Лечение

Лечение ПЭ основывается на следующих принципах: удаление или ограничение любых факторов, которые могут спровоцировать ее проявления; снижение абсорбции азотсодержащих веществ из желудочно-кишечного тракта; снижение выраженности портосистемного шунтирования; уменьшение патологических изменений головного мозга, обусловленных печеночной недостаточностью [1, 4, 5, 10–12, 24, 26, 40]. Пациентам реко-

мендуют ограничить потребление белков. Желательно употребление белков растительного происхождения (содержащих в меньшем количестве метионин и ароматические аминокислоты и в большем – орнитин и аргинин) и лактальбумина [1].

Поскольку около 50% аммиака в кишечнике продуцируется кишечной флорой, то очищение кишечника является быстрым и эффективным способом удаления аммиакогенных веществ [19]. Для очищения кишечника применяются слабительные средства и очистительные клизмы [1, 4]. С учетом особенностей патогенеза ПЭ основные усилия должны быть направлены на снижение уровня аммиака [11, 14, 24]. Назначение перорального приема лактулозы и антибиотиков широкого спектра действия (например, неомицина), а также очищение кишечника направлены на уменьшение всасывания аммиака в кишечнике [1, 3, 4, 10–12, 14, 24, 32, 40]. Лактулоза, расщепляясь бактериями в кишечнике, приводит к снижению pH каловых масс и уменьшению абсорбции аммиака [4, 19]. При этом также нормализуется моторика тонкой кишки [5]. Примерно до 20% больных отмечают появление на первых этапах терапии тошноты, метеоризма, крампи, которые в подавляющем большинстве случаев в течение нескольких дней самостоятельно регрессируют и не требуют отмены препарата. Однако передозировка лактулозы может приводить к диарее и дегидратации [19]. На фоне терапии лактулозой крайне редко возможно возникновение летального исхода, обусловленного гипернатриемией [9]. Иногда больные жалуются на чрезмерно сладкий вкус лактулозы, поэтому используются другие формы этого препарата (кристаллическая лактулоза в виде гранул, добавление специальных ароматизаторов).

Эффективность лечения с использованием неомицина примерно аналогична эффективности терапии с применением лактулозы [19, 40]. При лечении неомицином следует учитывать присущие этому антибиотику ототоксический и нефротоксический эф-

фекты [4, 12, 40], которые обусловлены тем, что небольшое количество этого считающегося неадсорбирующимся антибиотика всё же попадает в кровь [19]. Эффективность метронидазола аналогична эффективности неомицина, а применение этого препарата ограничивается побочными эффектами, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта [40]. В последнее время предпочтение отдается ципрофлоксацину, рифаксимину [1, 5]. Недостатком всех этих мер является то, что они приводят к нарушению метаболизма других веществ и не действуют избирательно на обмен аммиака. Поэтому более предпочтительно использование препаратов, селективно снижающих концентрацию аммиака в сыворотке крови, – орнитина, аспартата, аргинина и бензоата натрия [11, 12, 24]. Бензоат (и фенилацетат) натрия используются с целью связывания аммиака крови, однако их применение ограничено вследствие непродолжительности эффекта [1].

В последнее время в практической деятельности широко используется L-орнитин-L-аспартат (Гепат-Мерц), активизирующий орнитиновый цикл детоксикации аммиака [1, 5, 11, 12, 17, 19, 26–28, 40, 46]. Этот препарат считается одним из наиболее удачных лекарственных средств, применяемых в настоящее время с целью обезвреживания аммиака [12]. Препарат Гепат-Мерц (Merz) может использоваться как перорально, так и парентерально и способствует обезвреживанию аммиака в печени, стимулируя синтез мочевины и глутамина [1, 3–5, 19, 28]. Орнитин активирует карбамилфосфатсинтетазу и орнитинкарбамилтрансферазу и таким образом стимулирует образование глутамина и мочевины [3, 4]. Аспартат активирует синтез глутамина [3, 4].

Экспериментальные данные свидетельствуют о способности L-орнитин-L-аспартата предотвращать развитие печеночной комы [41]. Механизм протективного эффекта препарата связан со снижением уровня аммиака крови, происходящим параллельно увеличению образования мо-

чевины, глутамата и глутамина [41]. Кроме того, имеет значение увеличение в структурах центральной нервной системы концентрации лейцина и аланина [41]. Эффективность L-орнитин-L-аспартата была убедительно продемонстрирована при помощи МР-спектроскопии [17]. Следует заметить, что параллельно улучшению со стороны центральной нервной системы происходит нормализация белкового обмена и стимулирование синтеза белка в мышечной ткани [28].

В серии двойных слепых плацебо-контролируемых исследований было показано, что на фоне терапии происходит снижение уровня аммиака крови параллельно улучшению в когнитивной сфере [26–28, 46]. При этом препарат характеризуется хорошей переносимостью как при парентеральном, так и при пероральном назначении. Побочные эффекты при назначении L-орнитин-L-аспартата встречаются существенно реже, чем при назначении лактулозы [26, 46]. В основном они связаны с дисфункцией желудочно-кишечного тракта (чаще – тошнота, в ряде случаев сопровождающаяся рвотой) и отмечаются примерно в 5% случаев [27].

Считается, что L-орнитин-L-аспартат особенно показан для профилактики развития ПЭ у больных циррозом печени с указанием в анамнезе на повторные желудочно-кишечные кровотечения [41]. Эффективность препарата выше у тех больных, которые полностью отказались от приема алкоголя.

Использование антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила, действующего также на ГАМК-рецепторы, основывается на ГАМК-ергической гипотезе патогенеза ПЭ и на предположении о роли увеличенного содержания в головном мозге бензодиазепиновых агонистов [9, 14, 19, 24, 40]. Эффективность препарата выше, если причиной клинической манифестации ПЭ явился прием бензодиазепиновых производных или барбитуратов [1]. Однако возможно, что действие агонистов бензодиазепиновых рецепторов является не единственной причиной усиления ГАМК-ергических

влияний при ПЭ. Подобное предположение объясняет факт лишь частичной эффективности флумазенила [5, 24]. В этой связи следует заметить, что существуют экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективности антагониста NMDA-рецепторов мексантина при печеночной энцефалопатии, что связывают со способностью этого препарата уменьшать выраженность процессов эксайтотоксичности [13, 49].

В тяжелых, трудно поддающихся лечению случаях печеночной недостаточности решается вопрос о пересадке печени [40]. При проведении адекватной терапии и после пересадки печени изменения на МРТ и ЭЭГ могут регрессировать [93]. Однако довольно сложно предсказать, уменьшится или нет после операции неврологическая симптоматика [32]. Кроме того, после операции нередко развиваются осложнения со стороны центральной нервной системы: по клиническим данным это имеет место в 13–47% случаев, а по данным патоморфологического исследования – в 80% случаев [20].

Прогноз при субклинической ПЭ и ее легких формах в целом благоприятный – при адекватной и своевременной терапии можно добиться полного регресса клинических и параклинических признаков поражения головного мозга. Однако наличие выраженной ПЭ существенно нарушает качество жизни больных с заболеваниями печени и является прогностически неблагоприятным в плане выживания признаком [36]. Если у больных циррозом без клинических проявлений ПЭ 5-летняя выживаемость составляет 55–70%, то у больных циррозом и ПЭ она снижается до 16–22%.

Список литературы

- Буверов А.О. // Рус. мед. журн. 2003. Т. 5. № 1. С. 32.
- Дамулин И.В. // Рос. мед. журн. 2005. № 2. С. 44.
- Ларионова В.Б. и др. // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 3. С. 1.
- Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика. М., 2004.
- Цодиков Г.В., Богомолов П.О. // Рус. мед. журн. 2003. Т. 5. № 2. С. 76.
- Albrecht J., Dolinska M. // J. Neurosci. Res. 2001. V. 65. P. 1.
- Albrecht J., Jones E.A. // J. Neurol. Sci. 1999. V. 170. P. 138.
- Basile A.S., Jones E.A. // Hepatology. 1997. V. 25. P. 103.
- Basile A.S. et al. // Pharmacol. Rev. 1991. V. 43. P. 27.
- Butterworth R.F. // J. Hepatol. 2000. V. 32. P. 171.
- Butterworth R.F. Cerebral consequences of alcoholic liver disease // Ethanol and the Liver / Ed. by Sherman D.I.N. et al. L. etc., 2002. P. 512.
- Butterworth R.F. // Metabol. Brain Dis. 2002. V. 17. P. 221.
- Chamuleau R.A., Vogels B.A. // Adv. Exp. Med. Biol. 1997. V. 420. P. 173.
- Clark C.M. Metabolic and nutritional disorders associated with dementia // Handbook of Dementing Illnesses / Ed. by Morris J.C. N.Y. etc., 1994. P. 413–439.
- Conn H.O. The hepatic encephalopathies // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by Conn H.O., Bircher J. Bloomington, 1994. P. 1–12.
- Conn H.O. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by Conn H.O., Bircher J. Bloomington, 1994. P. 13–26.
- Delcker A. et al. // Metabol. Brain Dis. 2002. V. 17. P. 103.
- Esiri M.M. Dementia due to other metabolic diseases and toxins // The Neuropathology of Dementia / Ed. by Esiri M.M., Morris J.H. Cambridge, 1997. P. 307–331.
- Ferenci P. et al. // Semin. Liver Dis. 1996. V. 16. P. 329.
- Guarino M. et al. // J. Neurol. 1996. V. 243. P. 137.
- Haussinger D. et al. // Gastroenterol. 1994. V. 107. P. 1475.
- Haussinger D. et al. // J. Hepatol. 2000. V. 32. P. 1035.
- Hawkes N.D. et al. // Postgrad. Med. J. 2001. V. 77. P. 717.
- Jones E.A., Weissenborn K. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997. V. 63. P. 279.
- Kapczinski F. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996. V. 60. P. 1676.
- Kircheis G. et al. L-ornithine-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by Conn H.O., Bircher J. Bloomington, 1994. P. 373–383.
- Kircheis G. et al. // Hepatology. 1997. V. 25. P. 1351.
- Kircheis G. et al. // Metabol. Brain Dis. 2002. V. 17. P. 453.
- Kramer L. et al. // Amer. J. Gastroenterol. 2002. V. 97. P. 162.
- Kunze K. // J. Neurol. 2002. V. 249. P. 1150.
- Larsen F.S. // Metabol. Brain Dis. 2002. V. 17. P. 229.
- Layrargues G.P. // Metabol. Brain Dis. 2001. V. 16. P. 27.
- Lockwood A.H. // Metabol. Brain Dis. 2004. V. 19. P. 345.
- Marchesini G. et al. Endocrine aspects of ammonia and amino acid metabolism // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by Conn H.O., Bircher J. Bloomington, 1994. P. 63–74.
- Masini A. et al. // Metabol. Brain Dis. 2003. V. 18. P. 27.
- Montagnese S. et al. // Metabol. Brain Dis. 2004. V. 19. P. 281.
- Neary D., Snowden J.S. // Pract. Neurol. 2003. V. 3. P. 268.
- Norenberg M.D. // Semin. Liver Dis. 1996. V. 16. P. 245.
- Pujol A. et al. // Neurology. 1993. V. 43. P. 65.
- Riordan S.M., Williams R. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 473.
- Rose C. et al. // Metabol. Brain Dis. 1998. V. 13. P. 147.
- Saxena N. et al. // Neurol. India. 2001. V. 49. P. 350.
- Schenker S., Brady C.E. Pathogenesis of hepatic encephalopathy // Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies / Ed. by Conn H.O., Bircher J. Bloomington, 1994. P. 43–61.
- Schomerus H., Hamster W. // Metabol. Brain Dis. 2001. V. 16. P. 37.
- Schomerus H. et al. // Dig. Dis. Sci. 1981. V. 26. P. 622.
- Stauch S. et al. // J. Hepatol. 1998. V. 28. P. 856.
- Tarter R.E. et al. // Gastroenterol. 1984. V. 86. P. 1421.
- Timmermann L. et al. // Neurology. 2002. V. 58. P. 295.
- Vogels B.A.P.M. et al. // Hepatology. 1997. V. 25. P. 820.
- Weissenborn K. et al. // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1990. V. 75. P. 289.
- Young R.R., Shahani B.T. // Adv. Neurol. 1986. V. 43. P. 137. ●