

А.Л. Бондаренко, А.П. Веселова, М.В. Савиных  
**ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В КЛИНИКЕ ВИРУСНЫХ  
ГЕПАТИТОВ**

A.L. Bondarenko, A.P. Veselova, M.V. Savinykh  
**HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN COURSE OF VIRAL HEPATITIS**

*ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава*

Печеночная энцефалопатия наиболее часто осложняет течение острой и хронической HBV-инфекции и хронического гепатита С. Летальный исход развился у 55% больных с печеночной недостаточностью. Основными причинами смерти явились отек мозга и ДВС-синдром.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты, печеночная энцефалопатия.

Hepatic encephalopathy is the most commonly encountered complication of acute and chronic HBV-infection and chronic hepatitis C. Fatal outcome has developed in 55% of patients with hepatic failure. Main death reasons were the cerebral edema and the trombohemorrhagic syndrom.

**Key words:** viral hepatitis, hepatic encephalopathy.

### **Введение**

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике гепатотропной вирусной инфекции, эта проблема далека от своего решения. Данное обстоятельство связано с широким распространением вирусных гепатитов и глобальной тенденцией к росту инфицированности. В мире 300-350 миллионов хронических HBV-носителей, в том числе в России – свыше 5 миллионов. Инфицированность населения HCV, по оценкам разных специалистов, составляет от 170 до 500 миллионов человек [1, 5]. В нашей стране, как и во всем мире, ведущее место среди причин хронических болезней печени занимают HBV и HCV. На настоящий момент вирусные гепатиты с гемоконтактным путем передачи характеризуются непрерывным ростом заболеваемости. Так, данный показатель при впервые выявленных хронических гепатитах В и С в 2000-2009 годах увеличился на 20% [6].

Одной из серьезных проблем в клинике вирусных гепатитов является острая печеночная энцефалопатия (ОПЭ). Под данным осложнением понимают синдром потенциально обратимых психических и неврологических нарушений, возникающих в результате острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [2].

Целью нашего исследования было выявление этиологической структуры вирусных гепатитов, сопровождающихся развитием ОПЭ, и клинико-лабораторная характеристика данного осложнения.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы 18 историй болезни пациентов в возрасте от 17 до 79 лет с установленным диагнозом вирусного гепатита, осложненного острой печеночной энцефалопатией,

находившихся на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице в период с 1999 года по 2009 годы. Среди обследованных 50,0% составили женщины. Средний возраст пациентов –  $39,9 \pm 3,2$  лет. В группе обследованных неработающих было 50,0%, рабочих и служащих – 38,9%, учащихся – 11,1%. Среднее количество койко-дней составило  $22,3 \pm 4,1$ .

Острый вирусный гепатит выставлялся пациентам с развернутой клинико-биохимической картиной заболевания и наличием специфических маркеров (анти HAV IgM, HBsAg, HBeAg, анти HBeAg IgM, анти HCV сум., анти HCV IgM, анти HDV IgM, выявляемых методом иммунофлюоресцентного анализа, DNA HBV, RNA HCV, обнаруживаемых методом полимеразной цепной реакции), у которых на протяжении 6 месяцев до начала болезни был выявлен характерный эпидемиологический анамнез. Из анамнестических данных принимались во внимание наличие контактов с больными вирусными гепатитами или вирусносителями, оперативных вмешательств, гемотрансфузий, инъекций, лечение у стоматолога, употребление некипяченой воды.

Диагноз хронической гепатитной инфекции был поставлен на основании обнаружения специфических маркеров, повышенного уровня аминотрансфераз в течение 6 месяцев и более.

В диагностике ОПЭ использовались стандартные методы обследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбин, общий белок и фракции), УЗИ органов брюшной полости.

Результаты и обсуждение. Острая печеночная энцефалопатия явилась осложнением острого вирусного гепатита В в  $27,7\% \pm 10,9\%$  случаев, хронического – в  $16,7\% \pm 9,0\%$ , хронической HCV-инфекции – в  $27,7\% \pm 10,9\%$ , гепатита А – в  $11,1\% \pm 7,6\%$ . Так же данная патология развивалась на фоне микст-гепатитов: ко- и супер-инфекция HBV и HDV, ко-инфекция острых гепатитов В и С, В и А составили по  $5,6\% \pm 5,6\%$  случаев (рис. 1). По данным других исследователей [3], вирусный гепатит А в структуре ОПЭ составил менее 5%, острый гепатит В – 47%. Автором также было установлено, что вирусный гепатит С служит редкой причиной ОПЭ, обычно в составе микст-вирусной инфекции с вирусом гепатита А или В особенно у больных наркоманией. Таким образом, печеночная энцефалопатия чаще наблюдается при парентеральных вирусных гепатитах как острых, так и хронических.

У пациентов, вошедших в исследование, можно было наблюдать все стадии развития печеночной энцефалопатии: от прекомы I до глубокой комы.

ОПЭ I, наблюдаемая в  $22,2\%$  случаев, характеризовалась рассеянностью, легким изменением нервно-психического статуса (эйфория), инверсией сна (сонливость днем и бессонница ночью), сниженным вниманием, слабовыраженными атаксией и апраксией, причем наиболее постоянными симптомами были инверсией сна (100%), адинамия (100,0%) и эйфория (75,0%).

ОПЭ II среди обследованных пациентов регистрировалась в 11,1%. Данная стадия преимущественно сопровождалась сонливостью, апатией,

неадекватным поведением, нарушением ориентации во времени и пространстве, наличием «хлопающего» тремора, появлением сосательного, хоботкового рефлексов и монотонной речи. У всех пациентов этой группы также имели место инверсия сна и адинамия.

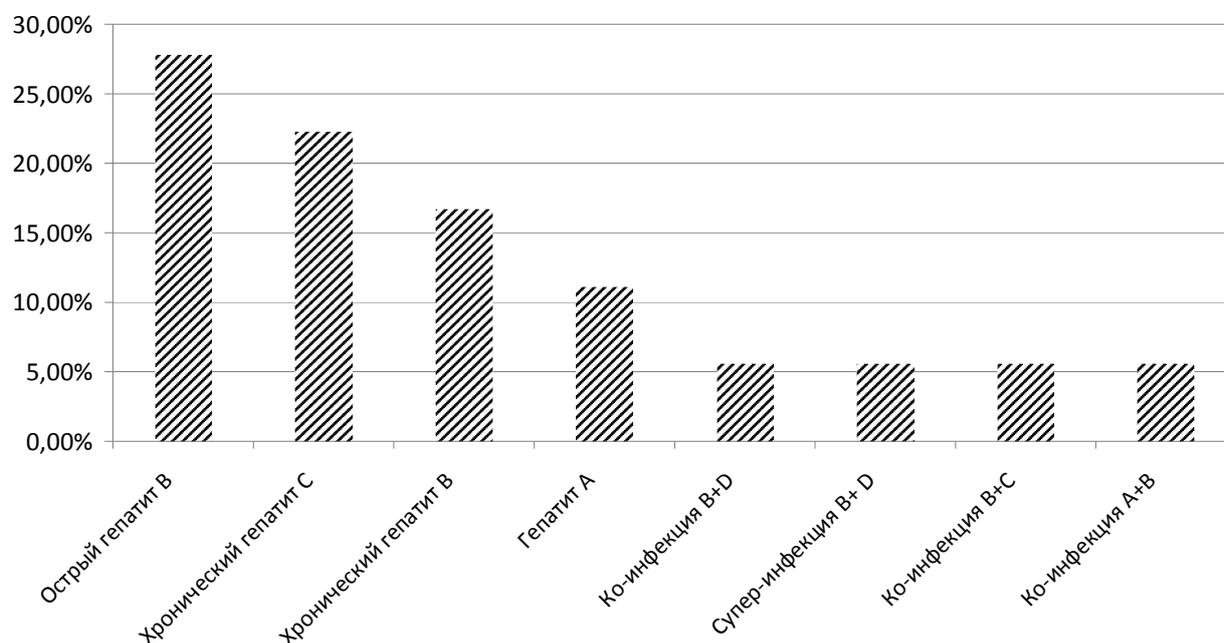


Рис.1. Этиологическая структура острой печеночной энцефалопатии

ОПЭ III, характеризующаяся сопором, бредом, наличием печеночного запаха, патологическими рефлексам (Бабинского, Гордона, Жуковского), судорогами, ригидностью мышц, гипервентиляцией, в наших исследованиях наблюдалась в 11,1% случаев.

При прогрессировании данного осложнения развивается ОПЭ VI с исчезновением реакции на болевые раздражители, расширением зрачков и отсутствием их реакции на свет, патологическим типом дыхания. Данная стадия в наших исследованиях имела место у  $55,6\% \pm 12,1\%$  пациентов. Высокая частота ОПЭ IV была обусловлена поздней госпитализацией больных ( $80,0\% \pm 13,3\%$ ), супер-инфекцией гепатита D на фоне хронической HBV-инфекции ( $10,0\% \pm 10,0\%$ ) и употреблением суррогатов алкоголя у больных с хроническим вирусным гепатитом. Таким образом, четвертая стадия ОПЭ наблюдалась более, чем у половины обследованных больных.

Состояние пациентов оценивалось как средней степени тяжести ( $22,2\% \pm 10,1\%$ ), тяжелое ( $33,3\% \pm 11,4\%$ ) и очень тяжелое ( $44,5\% \pm 12,1\%$ ).

Анализируя биохимический анализ крови, было выявлено следующее (табл. 1). Увеличение степени повреждения печеночной паренхимы характеризовалось выравниванием показателей аминотрансфераз, что указывало на более глубокое поражение гепатоцитов с вовлечением внутриклеточных органел. Синдром гипербилирубинемии был также

зафиксирован у всех пациентов. Известно, что у больных вирусными гепатитами первично страдает функция экскреции прямого билирубина гепатоцитами, вследствие того, что данный процесс является наиболее уязвимым при энергодефиците в печеночной клетке. Нарушение экскреции приводит к повышению прямого билирубина. В нашем исследовании было выявлено увеличение как прямого, так и непрямого билирубина, что указывало на еще более значительную дисфункцию клеток с вовлечением процессов захвата и конъюгации.

Развитие фульминантных форм гепатита связано с гипериммунным ответом организма на вирусную инфекцию. В исследовании данный феномен характеризовался повышением тимоловой пробы (за счет увеличения  $\gamma$ -глобулинов). Чувствительным биохимическим тестом, отражающим угнетение белок-синтетической функции печени у больных является протромбиновый индекс. У обследованных пациентов имело место существенное снижение данного показателя с усугублением тяжести повреждения печеночной паренхимы. Причем протромбиновый индекс при ОПЭ I и IV стадиях имел достоверные различия. Отражением имеющейся тенденции также было снижение уровня общего белка.

Таблица 1

## Биохимические показатели у больных с ОПЭ

Показатель	ОПЭ I	ОПЭ II	ОПЭ III	ОПЭ IV
АСТ (ед/л)	111,9±37,1	247,0±75,5	143,1±70,6	1245,3±933,9
АЛТ (ед/л)	234,7±91,5	575,9±106,5	198,3±227,3	1390,6±1008,5
Общий билирубин (мкмоль/л)	229,7±99,1	232,0±26,9	326,0±99,0	329,9±80,3
Прямой билирубин (мкмоль/л)	153,5±70,3	138,5±14,9	223,5±62,9	227,3±71,2
Непрямой билирубин (мкмоль/л)	76,2±29,2	93,5±41,7	102,5±36,1	102,6±30,1
Протромбиновый индекс (%)	55,4±8,8	39,3±14,5	35,1±4,2	24,2±4,0*
Общий белок (г/л)	85,7±12,4	61,6±4,9	55,1±12,5	57,7±6,5
Тимоловая проба (ед S-H)	11,1±1,8	13,2±4,8	11,4	17,4±6,7

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами с ОПЭ I

ИФА и ПЦР использовались для специфической диагностики вирусных гепатитов. В случаях хронических форм гепатитов печеночная энцефалопатия всегда имела место в фазу репликации вируса, что подтверждалось обнаружением ДНК (РНК) вируса и антител класса IgM.

Таким образом, ОПЭ осложняет течение острого гепатита в период разгара заболевания, а хронического – в фазу репликации.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности, сопровождающий ОПЭ, характеризуется развитием осложнений, непосредственно приводящих к летальному исходу. Среди них одно из наиболее частых и тяжелых – отек-набухание головного мозга. Прогрессированию данной патологии

способствуют расстройства дыхания с гиперкапнией и гипоксией, что приводит к увеличению церебрального кровотока и увеличению внутричерепного давления [7]. В нашем исследовании частота этого осложнения составила  $50,0\% \pm 12,1\%$ .

Желудочно-кишечные кровотечения, являющиеся проявлением ДВС-синдрома, связанного с обширным цитолизом гепатоцитов и нарушением равновесия в свертывающей и противосвертывающей системах крови, наблюдались в  $27,8\% \pm 10,9\%$  случаев.

Острая почечная недостаточность, развивающаяся в результате вазоконстрикции и уменьшения объема почечного кровотока, составила в наших исследованиях  $22,2\% \pm 10,9\%$ .

Вторичная генерализованная инфекция вследствие снижения активности купферовских клеток, комплементарной системы, а также уменьшения содержания опсонинов и хемотоксинов наблюдалась у одного больного и составила  $5,6\% \pm 5,6\%$  случаев. В данном случае был установлен диагноз острого криптогенного сепсиса.

Другие исследователи при развитии ОПЭ почечную недостаточность регистрировали в 75% случаев, желудочно-кишечные кровотечения – в 30-50% и вторичную инфекцию - в 20-40% [3].

Согласно данным литературы [4, 6] летальность при ОПЭ колеблется в пределах от 60 до 90%. В нашем исследовании летальный исход наступил в  $50,0\% \pm 12,1\%$  случаев. Его непосредственными причинами были указанные выше осложнения, а также их сочетания.

Таким образом, ОПЭ чаще всего осложняет парентеральные вирусные гепатиты В и С. Основными клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии первой и второй стадий были инверсия сна, адинамия, эйфория. Печеночный запах, бред и патологические рефлексы характерны для ОПЭ III. Терминальная стадия печеночной энцефалопатии, наблюдавшаяся в наших исследованиях более чем в половине случаев, сопровождалась арефлексией. С возрастом глубины повреждения печеночной паренхимы происходило выравнивание показателей аминотрансфераз, увеличение обеих фракций билирубина, повышение тимоловой пробы и более существенное нарушение белок-синтетической функции печени. Среди осложнений печеночной энцефалопатии, непосредственно приводящих к летальному исходу, преобладали отек мозга и ДВС-синдром, часто сопровождавшийся развитием желудочно-кишечных кровотечений.

### **Выводы:**

1. Основными причинами развития печеночной энцефалопатии являются парентеральные гепатиты: острый гепатит В (27,7%), хронический гепатит В (16,7%) и хронический гепатит С (27,8%).
2. Более чем в половине случаев имеет место крайне тяжелое течение ОПЭ, как правило обусловленное поздней госпитализацией, супер-инфекцией гепатита D и употреблением суррогатов алкоголя больными хроническим вирусным гепатитом.

3. Летальность при ОПЭ составляет более половины случаев. Непосредственными причинами смерти больных являются отек головного мозга (50,0%) и ДВС-синдром с развитием желудочно-кишечных кровотечений (27,8%).

#### **Список литературы:**

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Учайкин В.Ф. и др. Диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей (пособие для врачей). М., 2003. 84 с.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А. Острая печеночная недостаточность // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008. №1. С. 34-38.
3. Надинская М.Ю. Фульминантная печеночная недостаточность: современные представления о причинах, патогенезе и подходах к лечению // Consilium medicum. 2004. Т. 6. №4. С. 45-49.
4. Рахманова А.Г., Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Санкт-Петербург: Изд-во СпецЛит, 2006. 420 с.
5. Скворцов В.В., Туморенко А.В. Проблемы современного лечения вирусных гепатитов // Лечащий врач. 2007. № 10. С. 73-77;
6. Современные характеристики хронических парентеральных вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации, 2010 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://medportal.ru/mednovosti/corp/2010/02/25> (Дата обращения: 05.09.2010).
7. Щербенков И.М. Печеночная недостаточность // Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009. №1. С. 37-41;

#### **Сведения об авторах:**

Бондаренко Алла Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, e-mail: [bondarenko@kirovgma.ru](mailto:bondarenko@kirovgma.ru).

Веселова Анна Павловна – ординатор 2 года обучения кафедры инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.

Савиных Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ассистент инфекционных болезней с курсом инфекционных болезней ИПО ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава.