

Т.Е.ПОЛУНИНА, д.м.н., И.В.МАЕВ, д.м.н., профессор, МГМСУ, Москва

# Печеночная энцефалопатия

## ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Актуальность проблемы обусловлена увеличением в популяции числа больных с хроническими заболеваниями печени. Поражение центральной нервной системы при печеночной энцефалопатии является основной причиной преждевременного прекращения трудовой деятельности и досрочной пенсии по нетрудоспособности при циррозе печени и встречается примерно у 60% контингента с этим заболеванием. Поэтому определение правильной тактики ведения и лечения этой патологии будет способствовать не только благоприятному прогнозу, но и улучшению качества жизни пациентов.

*Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, тактика лечения, Дюфалак*

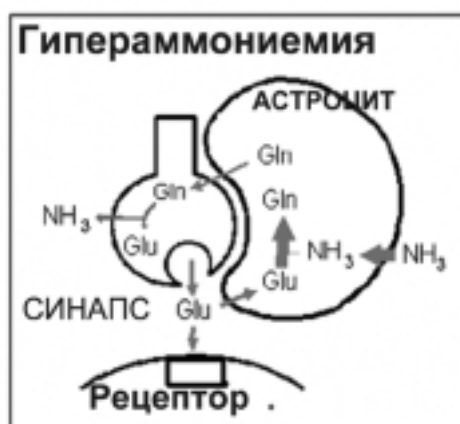
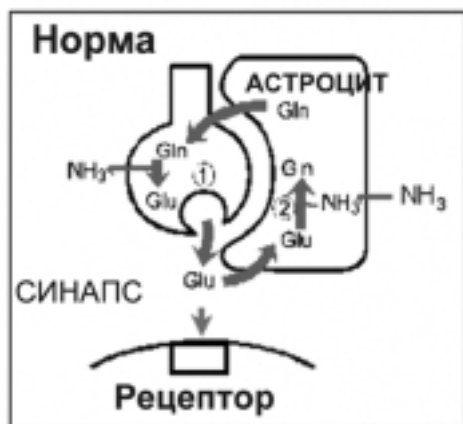
**П**еченочная энцефалопатия (ПЭ) — психоневрологический синдром, включающий изменения функции нервной системы, связанные с острым или хроническим заболеванием печени и образованием портально-венозного шунта, — обратимое нейрорпсихическое расстройство, осложняющее течение болезней печени. При подозрении на печеночную энцефалопатию необходимо провести дифференциальный диагноз с другими нарушениями функции центральной нервной системы (ЦНС). Различные симптомы печеночной энцефалопатии отражают количество и тип образующихся токсических метаболитов и трансмисмиттеров. Следует отметить, что возникновение печеночной энцефалопатии у больных с острой печеночной недостаточностью (ОПН) характерно при ее молниеносном течении и связано с высоким риском летального исхода, а также появлением таких осложнений, как отек мозга и внутричерепная артериальная гипертензия [1].

**■ Несмотря на частое развитие энцефалопатии у больных с циррозом печени, в настоящее время не существует надежных лабораторных методов для диагностики и объективной оценки ее степени тяжести.**

Несмотря на частое развитие энцефалопатии у больных с циррозом печени, в настоящее время не существует надежных лабораторных методов для диагностики и объективной оценки ее степени тяжести. Клиническая классификация включает эпизодическую энцефалопатию, постоянную или с минимальными проявлениями. Большая часть эпизодов энцефалопатии была выявлена при прогрессировании заболевания и длительной преципитации факторов, но иногда сопутствовала декомпенсации цирроза печени. Энцефалопатия с минимальными проявлениями либо возникает в начале заболевания, либо рассматривается как субклиническая форма. У подобных пациентов клинические симптомы энцефалопатии выявляются только при проведении очень подробного исследования.

Изменения личности наиболее заметны у больных с хроническими заболеваниями печени. Расстройства интеллекта проявляются легкими нарушениями организации психического процесса. На фоне ясного сознания возникают изолированные расстройства, связанные с нарушением оптико-пространственной деятельности — узнаванием пространствен-

Рисунок 1. Патогенез ПЭ: аммиак как нейротоксин



Gln — глутамин,  
Glu — глутамат,  
(1) — глутами-  
наза, (2) — глю-  
таминсинтетаза

Рисунок 2. Причины гипераммониемии



ной фигуры или стимула. Расстройства письма проявляются в виде нарушения начертания букв. Для оценки прогрессирования заболевания можно последовательно обследовать пациентов при помощи теста Рейтана на соединение чисел. Кома при острой печеночной недостаточности часто сопровождается психомоторным возбуждением и отеком мозга; появляется заторможенность и сонливость, что является проявлением повреждения астроцитов.

### ПАТОГЕНЕЗ

Метаболическая теория развития печеночной энцефалопатии основана на обратимости ее основных расстройств при церебральных нарушениях. В патогенезе энцефалопатии участвует аммиак и другие нейромедиаторные системы. Аммиак выделяется при расщеплении белков, аминокислот, пуринов и пиримидинов. Около 50% аммиака, поступающего из кишечника, синтезируется бактериями, остальная часть образуется из белков пищи и глутамина (рис. 1, 2). У 90% больных с печеночной энцефалопатией в крови повышен уровень аммиака. Основные механизмы действия аммиака при энцефалопатии заключаются в прямом воздействии на мембраны нейронов и в опосредованном нарушении функций нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему. Меркаптаны — производные метионина — вызывают печеночную энцефалопатию.

Причинами возрастания концентрации аммиака могут быть:

- патология кишечника, когда в результате нарушения пассажа возникает возрастание пула всасывающегося в кровь аммиака;
- распад белка внутри просвета кишки при инфекции и при катаболическом состоянии обмена веществ (сепсис, травма, ожог);
- нарушение функции печени — детоксикация эндогенного аммиака.

Рисунок 3. Факторы риска развития острых эпизодов энцефалопатии



В любом случае, независимо от причины возрастания концентрации аммиака, результатом является повышение пула токсинов в крови, нарушение (первичное или вторичное) функции печени, воздействие токсинов на головной мозг. При этом преимущественно проявляется клиника токсического повреждения клеток головного мозга [2].

Анализ причин развития ПЭ представлен на рисунке 3.

При назначении диуретиков может развиваться азотемия. Использование транквилизаторов, седативных препаратов, анальгетиков приводит к изменению ментального статуса с последующим развитием энцефалопатии. Предрасполагающими моментами для развития энцефалопатии у пациентов с циррозом являются портокавальные анастомозы. Тяжелая энцефалопатия с азотемией возникает у наркоманов, а наиболее тяжелая — у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями, инфекцией или азотемией.

Таблица 1. Определение степени тяжести печеночной энцефалопатии

| Степени тяжести ПЭ |                                                                                                                |                                                |                                                                                 |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Степень ПЭ         | Сознание / интеллект                                                                                           | Поведение                                      | Нейромышечные симптомы                                                          |
| Патентная          | Без значимых клинических проявлений, но имеются отклонения в психометрических тестах (ТСЧ* до 30 сек.)         |                                                |                                                                                 |
| I                  | Снижение концентрации и времени реакции, нарушения сна, сонливость (нарушение внимательности) (ТСЧ до 60 сек.) | Личностные изменения, эйфория или беспокойство | Нарушение тонких двигательных функций, редкий (1-2 за 30 сек.) хлопающий тремор |
| II                 | Заторможенность, сонливость (апатия) (ТСЧ до 80 сек.)                                                          | Значительные изменения личности                | Астериксис, смазанная речь, нерегулярный тремор (3-4 за 30 сек.)                |
| III                | Дезориентация, сонливость, ступор, дезориентация (ТСЧ до 120 сек.)                                             | Странности в поведении, галлюцинации           | Гипо- и гиперрефлексия, астериксис, спастичность                                |
| IV                 | Кома (неспособность закончить ТСЧ)                                                                             | Отсутствует                                    | Арефлексия, низкий тонус, постоянный тремор                                     |

\* ТСЧ — Тест Рейтана на соединение чисел

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При печеночной энцефалопатии поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов [5] и включает неврологические и психические нарушения:

- изменение личности (ребячливость, раздражительность, потеря интереса к семье);
- нарушение сознания с расстройством сна (инверсия нормального ритма сна и бодрствования, фиксированный взгляд, заторможенность и апатия, краткость ответов);
- расстройство интеллекта (замедленность речи, монотонность голоса, нарушения оптико-пространственной деятельности, проявляющийся в тесте соединения чисел, начертания букв);
- печеночный запах изо рта;
- «хлопающий» тремор (астериксис).

Для обоснования диагноза печеночной энцефалопатии необходимы тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование и неврологическая экспертиза. Диагноз «печеночной энцефалопатии» можно установить при обнаружении признаков

хронического заболевания печени (телеангиэктазия, пальмарная эритема, гинекомастия, асцит, желтуха, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода). У пациентов с циррозом следует сначала определить альтерацию психического статуса как печеночную энцефалопатию, пока не доказана иная этиология изменений. В таблице 1 показан метод



**Дюфалак® – мягкое слабительное для детей и взрослых**

- 1 Мягко устраняет запор и восстанавливает нормальную работу кишечника
- 2 Способствует росту собственной микрофлоры кишечника
- 3 Может применяться у детей с первых дней жизни, а также у беременных и кормящих женщин



**Дюфалак® (lactulose)**  
Регуляторный осмотический слабительный препарат. Обладает периферическим слабительным действием. Способствует росту собственной микрофлоры кишечника, улучшает всасывание кальция и железа. Не всасывается в кишечнике. Не вызывает привыкания. Не оказывает влияния на всасывание питательных веществ. Не вызывает раздражения слизистой оболочки кишечника. Не вызывает привыкания. Не вызывает привыкания. Не вызывает привыкания.

**Дюфалак® (lactulose)**  
Регуляторный осмотический слабительный препарат. Обладает периферическим слабительным действием. Способствует росту собственной микрофлоры кишечника, улучшает всасывание кальция и железа. Не всасывается в кишечнике. Не вызывает привыкания. Не оказывает влияния на всасывание питательных веществ. Не вызывает раздражения слизистой оболочки кишечника. Не вызывает привыкания. Не вызывает привыкания.

**www.gastro.ru**  
**www.lactulose-products.ru**  
192354, Москва, ул. Бамникова, 24, этаж 5  
тел: (495) 411 6817, факс: (495) 411 6816

**Abbott**  
A Promise for Life

оценки степени тяжести печеночной энцефалопатии по Нью-Хейвену. Для ранних стадий печеночной энцефалопатии характерны печеночные звездочки или тремор, но они не являются патогномоничными, так же как и уремия, наркотическое состояние из-за диоксида углерода, гипомагнемия и интоксикация дифенилгидантоином [4]. Часто у пациентов с энцефалопатией можно выявить печеночный запах и гипервентиляцию.

При проведении лабораторных исследований у больных с печеночной энцефалопатией часто выявляются признаки тяжелых биохимических расстройств и синтетической дисфункции печени. Необходимо проведение и других исследований, в т.ч. электроэнцефалограммы. Вызванные потенциалы и психометрическое исследование могут быть полезны для дифференцирования печеночной энцефалопатии от деменции, но вопрос об их целесообразности необходимо рассматривать индивидуально в каждом конкретном случае.

При наличии лихорадки и лейкоцитоза в сочетании с печеночной энцефалопатией необходимо проведение люмбальной пункции для исключения менингита.

#### ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Важнейшим направлением в ведении печеночной энцефалопатии является постоянный поиск, выявление и лечение причин симптомов данного заболевания.

**■ Независимо от причины возрастания концентрации аммиака, результатом является повышение пула токсинов в крови, нарушение функции печени и токсического повреждения клеток головного мозга.**

В первую очередь необходимо ограничить белок в пище. Однако потребление белка менее 40 г в день приводит к отрицательному азотистому балансу и постепенному развитию истощения. Подобные нарушения усугубляются большой потерей белка при периодических парацентазах. В связи с этим рекомендуется ограничивать поступление белка с пищей при отрицательной динамике. Для пациентов с энцефалопатией I и II стадии рекомендованная суточная доза белка составляет 30–40 г в день. Тяжелая энцефалопатия стадии III или IV требует дальнейшего ограничения белка от 0 до 20 г ежедневно в течение проведения интенсивной терапии. Однако после вы-

Рисунок 4. Механизм действия лактулозы (Дюфалака) при печеночной энцефалопатии

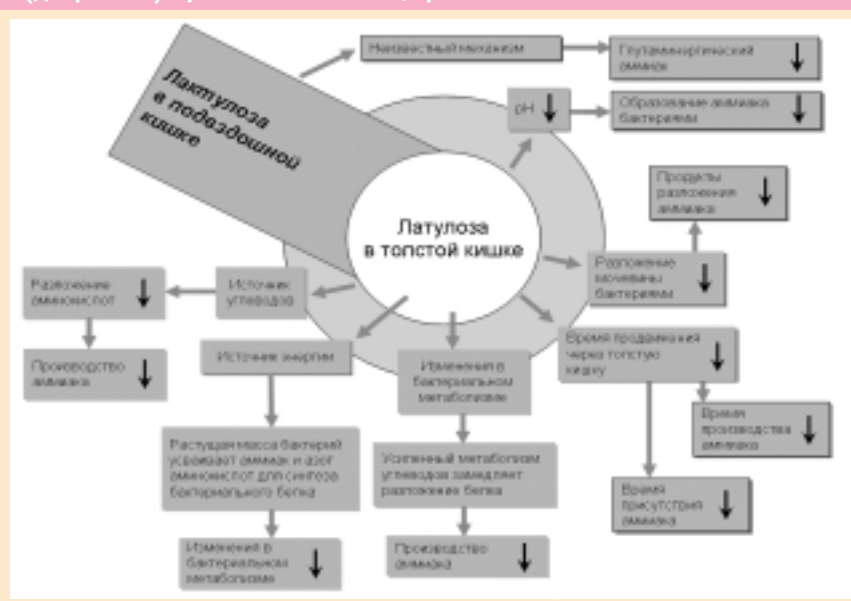


Рисунок 5. Механизмы снижения концентрации аммиака при печеночной энцефалопатии



здоровления суточное количество белка должно быть постепенно увеличено в соответствии с неврологическим статусом пациента. Основная концепция терапии состоит в поддержании баланса между коррекцией энцефалопатии и профилактикой истощения. При этом большую часть должны составлять растительные белки, содержащие много волокон и низкое количество ароматических аминокислот. Однако подобная диета не рекомендована для длительного применения.

В настоящее время одним из лекарственных препаратов, наиболее эффективным в терапии печеночной энцефалопатии, является лактулоза (Дюфалак). Прием Дюфалака приводит к внутриполостному окислению, катарсису и сни-

жению аммиака. При лечении печеночной энцефалопатии Дюфалак назначают в виде порошка для приема внутрь по 20–30 г 3 раза в сутки или по 30–50 мл в виде сиропа 3 раза в сутки. Однако чувствительность к Дюфалаку индивидуальна, поэтому необходимо информировать пациентов о самостоятельном подборе дозы препарата [3]. Пероральная лактулоза показана пациентам с I или II стадией энцефалопатии, а в случае развития тяжелой энцефалопатии или печеночной комы (стадия III или IV) лактулозу следует вводить через назогастральный зонд. В некоторых случаях рекомендуется проведение клизм с лактулозой, т.к. они задерживаются в ободочной и толстой кишке, позволяя увеличить дозу и избежать риска аспирации.

Основное действие Дюфалака заключается в следующем:

- снижение концентрации ионов аммония в крови на 25–50%;
- уменьшение выраженности печеночной энцефалопатии и гнилостной диспепсии;
- улучшение психического состояния больных.

Препарат угнетает образование аммиака бактериями и снижает его всасывание через слизистую оболочку кишечника. Это способствует уменьшению концентрации аммиака в крови, вызывающего нейropsychические клинические проявления болезни. Таким образом, Дюфалак особенно показан для подавления кишечной флоры, продуцирующей аммиак. Выведение связанных ионов аммония происходит лишь при развитии слабительного эффекта. Эффективность начально-

го действия препарата наступает через 24–48 часов после введения. Механизм действия лактулозы (Дюфалака) представлен на *рисунке 4*.

Механизмы снижения концентрации аммиака при печеночной энцефалопатии представлены на *рисунке 5*.

Таким образом, лечение печеночной энцефалопатии на разных стадиях тяжести включает терапию с использованием Дюфалака. Режим дозирования Дюфалака (лактулозы) составляет 20–30 г в виде порошка 3 раза в сутки или по 30–50 мл в виде сиропа 3 раза в сутки.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов А.Т., Иваников И.О., Сюткин В.Е. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени. Руководство. М.: «Принт-Ателье», 2005. — С. 304.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчевыводящих путей: Практич. Рук.: Пер.с англ. /под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — С. 864.
3. Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Gut 2008;57: 1156–65.
4. Hepatic encephalopathy. In: Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology. Principles and practice. Springer 2002: 234–54.
5. Prakash, R. & Mullen, K. D. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010, 7, 515–525.



**MANAGE PAIN**

**14-15 Октября 2011**

Москва "Холидей Инн Сокольники"  
ул. Русаковская д. 24

[www.managepain.ru](http://www.managepain.ru)

Международный симпозиум "Вместе против боли"

под эгидой Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли (EFIC) и Российского общества по изучению боли (РОИБ)

