

Печеночная (порто-системная) энцефалопатия

И. О. ИВАНИКОВ, В. Е. СЮТКИН.

Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента РФ.
МГУ им. М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра терапии.

Под понятием «печеночная» или «порто-системная» энцефалопатия подразумевают комплекс неврологических и психических нарушений, развивающихся у больных с нарушенной функцией печени и/или вследствие образования порто-системных коллатералей. Оба термина приемлемы в клинической практике, поскольку считается, что вклад в развитие этого состояния вносят порто-системное шунтирование и печеночно-клеточная недостаточность [3]. Согласно преобладающему механизму развития выделяют «шунтовую» энцефалопатию у больных с относительно сохранной функцией печени (в ряде руководств ее называют хронической) и энцефалопатию у больных циррозами печени, в развитии которой имеют значение оба механизма. «Шунтовая» энцефалопатия появляется после операций порто-системного шунтирования или при внепеченочных формах портальной гипертензии. Особое место занимает энцефалопатия ALFA (от английского «acute liver failure associated»), развивающаяся на фоне фульминантной печеночной недостаточности, в происхождении которой главная роль отводится нарастающему отеку мозга [3, 8].

Патогенез

Патогенез печеночной энцефалопатии не ясен. В исследованиях показана дисфункция различных нейромедиаторных систем, возникающая вследствие попадания в системный кровоток веществ, которые в норме, всасываясь в кишечнике, обезвреживаются печенью. К таким веществам, в первую очередь, относят аммиак, меркаптаны, фенолы, жирные кислоты. Морфологическим субстратом при развитии печеночной энцефалопатии является отек и повреждение астроцитов. Предложен ряд теорий, объясняющих возникновение печеночной энцефалопатии, но ни одна из них не является исчерпывающей. В то же время, появление этих теорий способствовало появлению различных терапевтических подходов в коррекции нарушений, возникающих вследствие печеночной энцефалопатии [13].

Клиническая картина

Выделяют клинически выраженную и скрытую энцефалопатию. В клинической картине выраженной энцефалопатии преобладают изменения сознания, интеллекта и нарушение двигательных функций. К ранним признакам нарушения сознания относятся нарушение сна (дневная сонливость и бессонница ночью), больной утрачивает интерес к окружающему (книги, газеты, телевизор), появляется фиксированный взгляд, заторможенность, апатия, краткость ответов, монотонная речь. Расстройства интеллекта характеризуются неспособностью больных повторять элементарные действия (конструктивная апраксия), нарушается почерк. К неврологическим проявлениям печеночной энцефалопатии относятся утрата тонкой координации, маскообразное лицо, гиперрефлексия, гипервентиляция, промахивание и интенционное дрожание при проведении пальце-носовой пробы, «хлопающий» («порхающий») тремор (астериксис). Дальнейшее нарастание неврологической симптоматики и ухудшение сознания приводит к тому,

что больной реагирует только на очень сильные (болевые) раздражители, появляется патологический симптом Бабинского, затем развиваются декортикационная ригидность, кома [1, 4]. Нарастание проявлений печеночной энцефалопатии по стадиям представлено в таблице 1.

Таблица 1

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Признаки
Латентная	Нарушение выполнения психометрических тестов
I	Нарушение сна, тремор, дисфория, нарушения координации
II	Заторможенность, дезориентация, неадекватное поведение, астериксис, дизартрия, сосательный, хоботковый рефлекс
III	Сопор, патологические рефлекс (Гордона, Бабинского, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция
IV	Кома, децеребрационная ригидность

Поражение центральной нервной системы может затрагивать не только головной, но и спинной мозг, приводя к развитию печеночной миелопатии, наиболее ярким проявлением которой являются параплегии. В этом случае, как правило, проявления энцефалопатии менее выражены, в основе поражения спинного мозга лежит демиелинизирующий процесс, поражение является малообратимым на фоне стандартной терапии [5]. После нескольких лет существования хронической печеночной энцефалопатии у больных могут развиваться симптомы поражения мозжечка и базальных ядер мозга, сопровождающиеся паркинсонизмом. При этом тремор не зависит от целенаправленности движений (не интенционный) [5, 6]. В патогенезе такого развития симптоматики придают значение отложению марганца в базальных ядрах, которое хорошо визуализируется при проведении магнитно-резонансной томографии (T1-взвешенный режим) [7].

Диагностика

Диагностика выраженной печеночной энцефалопатии основывается, в первую очередь, на клинических проявлениях, инструментальные методы исследования имеют скорее исследовательское, чем клиническое значение в связи с их инвазивностью (исследование аммиака в артериальной крови, глутамин в цереброспинальной жидкости), невысокой специфичностью (электроэнцефалография, компьютерная и магнитно-резонансная томография), высокой стоимостью (эмиссионно-позитронная томография).

Следует помнить, что большинство симптомов данного состояния неспецифичны и могут быть проявлением другой патологии. Дифференциальный диагноз синдрома нарушенного сознания и комы проводится с другими метаболическими и неврологическими расстройствами, при на-

...→



Центр Внедрения
ПРОТЕК
Казанский филиал

Компетентность, оперативность, надежность!

Наш адрес: г. Казань, ул. Восстания, д. 100.
Тел.: (8432) 41-55-72, 41-55-12, 41-55-42.

Представительство в г. Набережных Челнах:
тел.: (8552) 56-54-31, 34-06-89, 34-99-96.



личии известного врачу заболевания печени в анамнезе появление вышеперечисленных симптомов более вероятно является проявлением печеночной энцефалопатии. К другим причинам энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени относятся гипоксия, гипо- и гипергликемия, метаболический ацидоз, сепсис, повышение внутричерепного давления, кровоизлияния в головной мозг, электролитные расстройства.

Особо следует отметить возможность развития алкогольного психоза у больных с алкогольной болезнью печени, для которого характерны яркие зрительные галлюцинации, гиповентиляция, профузное потоотделение. Могут появиться судороги, развиться стойкие асимметричные нарушения двигательных функций. Все вышеперечисленные проявления не характерны для печеночной энцефалопатии. Даже такой симптом как астериксис не является специфичным для печеночной энцефалопатии, но может наблюдаться при повреждении ствола мозга, полицитемии, гиперкапнии, отравлении салицилатами [9].

Клинически выраженная энцефалопатия развивается, как правило, под воздействием провоцирующих факторов и в большинстве случаев обратима. К таким факторам относятся инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, передозировка слабительных, мочегонных средств, приводящая к развитию гипокалиемического алкалоза, избыточное потребление белка, запоры, нарастание почечной недостаточности и повторные поражения печени, известные или неизвестные врачу использование психотропных препаратов (снотворных, транквилизаторов) [10].

В последнее время все большее внимание уделяется *скрытой* (субклинической, латентной) энцефалопатии, которая является постоянным фоном, сопровождающим хронические заболевания печени, и по данным ряда авторов — одним из наиболее частых проявлений болезни. По оценкам различных исследователей, распространенность скрытой печеночной энцефалопатии у больных циррозами печени составляет более 50% [11, 12]. Скрытая энцефалопатия часто является стадией, которая предшествует развитию клинически выраженной энцефалопатии и оказывает отрицательное влияние на качество жизни и повседневную активность больных, например, на управление автомобилем, или выполнение работы. Скрытая энцефалопатия может являться ответственной за проявления астенического синдрома, так называемой «печеночной лени». Длительно существующие порто-системные шунты могут привести к развитию необратимых изменений головного и спинного мозга. Эти соображения диктуют необходимость раннего целенаправленного выявления и коррекции скрытой печеночной энцефалопатии.

Для *диагностики скрытой* печеночной энцефалопатии было испытано множество проб. Использовались рисованные фигуры, обычно — звезды Дэвидсона, оценка почерка, предложение последовательно вычитать семь из ста, другие арифметические упражнения, изображение различных фигур при помощи палочек или спичек. Все эти пробы обладают плохой воспроизводимостью, не позволяют провести количественную оценку, наблюдается тенденция к обучаемости больных. Для преодоления указанных сложностей был предложен ряд психометрических тестов, позволивших формализовать оценку степени энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. Эти тесты использовались в психиатрии как показатели органического поражения мозга или для дифференциальной диагностики органических расстройств и функциональных психи-

ческих нарушений. Они значительно отличаются друг от друга по простоте и скорости выполнения, по степени обучения персонала и воспроизводимости. Однако оценка чувствительности и специфичности этих тестов затруднена в связи с отсутствием «золотого стандарта» [2, 13].

В настоящее время для выявления скрытой печеночной энцефалопатии наиболее часто используют тест связи чисел (видоизмененный тест Рейтана), тест «цифра-символ», тест линии [2, 14]. При выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией числа от 1 до 25, напечатанные определенным образом на листе бумаги. Оценивается время, затраченное на выполнение теста, включая время, необходимое для исправления ошибок, которое, по данным зарубежных авторов, для госпитального контроля составляет не более 40 секунд. В Российской популяции это время несколько больше и составляет 65 секунд [12]. Тест «цифра-символ» предназначен для оценки скорости и точности движений. Обследуемому предлагают набор цифр от 1 до 9, каждая из которых ассоциирована с определенным символом, и дают задание заполнить пустой бланк символами, которым соответствует каждая из цифр. Тест прерывают через 40 секунд. Итоговый результат выражают в процентах.

Лечение

Несмотря на различие в теориях, при помощи которых пытаются объяснить патогенез печеночной (порто-системной) энцефалопатии, лечение этого синдрома остается эмпирическим. Прежде всего, необходимо выявить и, по возможности, устранить причины, непосредственно приводящие к развитию энцефалопатии (передозировка слабительных, мочегонных препаратов, инфекции, скрытые желудочно-кишечные кровотечения, прием седативных и обезболивающих препаратов и другие). Должны быть исключены другие причины нарушения сознания у больных циррозом печени (гипоксия и гиперкапния, гипо- и гипергликемия, сепсис, алкогольный психоз, уремия, ацидоз, гиповолемия и другие).

Наиболее признанной, хотя и не способной объяснить всех аспектов развития печеночной энцефалопатии, является «аммиачная» теория [4], а наиболее эффективными являются лечебные мероприятия, способствующие уменьшению образования аммиака (и других токсинов) в кишечнике, препятствующие попаданию их в кровь, а также направленные на связывание их в плазме крови.

Главным принципом лечения печеночной энцефалопатии является скорейшая очистка кишечника. Особое внимание следует уделять удалению густков крови из желудочно-кишечного тракта. Не следует опасаться травмировать вены пищевода при установке назогастрального зонда и промывании желудка кроме случаев, когда было осуществлено эндоскопическое лигирование для остановки кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Кровь, сама по себе, обладает послабляющим действием при попадании ее в просвет кишечника. Необходимо проведение высоких очистительных, а лучше, сифонных клизм до отхождения чистых вод 2 раза в день (утром и вечером), независимо от того, получает ли больной питание внутрь. Это мероприятие особенно эффективно у больных, находящихся в прекоматозном и коматозном состоянии [2].

Питание больных с выраженной печеночной энцефалопатией должно содержать небольшое количество белков,

Продолжение на 20-й стр.





Печеночная (порто-системная) энцефалопатия

Продолжение. Начало на 18-й стр.

преимущественно растительного происхождения. В тяжелых случаях на короткое время белки следует полностью исключить из пищевого рациона [16].

Назначение осмотических слабительных является обязательным мероприятием при лечении печеночной энцефалопатии. Обычно применяют невсасывающиеся дисахариды лактулозу или лактиол [18]. У больных с почечной недостаточностью и гипомagneмией может использоваться цитрат магния. *Лактулоза* — синтетический дисахарид, состоящий из молекул галактозы и фруктозы, не встречающийся в природе и не расщепляющийся ферментами человека. При приеме внутрь лактулоза в неизменном виде достигает толстой кишки, где утилизируется сахаролитической флорой (бифидобактериями, лактобактериями, фекальным стрептококком), что приводит к подавлению роста протеолитической флоры, вырабатывающей, как считают, токсины, которые участвуют в развитии печеночной энцефалопатии. Лактулоза подвергается гидролизу до моносахаридов, а в дальнейшем метаболизируется с образованием жирных кислот с короткой цепью. Это приводит к закислению содержимого толстой кишки, усилению перистальтики, а также вызывает снижение концентрации жирных кислот со средней длиной цепи, образующихся вследствие разложения белка. Кишечные протеолитические бактерии (клостридии, энтеробактерии, бактероиды) особенно активно вырабатывают аммиак. Снижение pH и присутствие источника углеводов приводят независимо друг от друга к уменьшению количества аммиака, вырабатываемого этими микроорганизмами. Более половины аммиака попадает в толстую кишку из вышележащих отделов кишечника независимо от деятельности микрофлоры (глутаминзависимое образование аммиака). Неметаболизированные дисахариды способны связывать аммиак в тонкой кишке.

Препарат назначают в дозах 15–60 мл и более (до 150 мл) в сутки внутрь в 2–3 приема, начиная с более низких доз. Дозу лекарства постепенно увеличивают до достижения двух-трехкратной дефекации полуоформленным стулом. Следует остерегаться профузной диареи, которая может привести к выраженным электролитным расстройствам и усилить проявления энцефалопатии. Больным, находящимся в прекоматозном и коматозном состоянии, лактулозу вводят через назогастральный зонд по 30–60 мл с интервалом в несколько часов. Основным побочным эффектом, наблюдающимся у небольшого числа больных, является вздутие живота в начале лечения. Оно обычно исчезает при длительном приеме препарата (параллельно росту сахаролитической флоры кишечника). Лактулоза противопоказана при кишечной непроходимости и наследственной непереносимости галактозы и фруктозы. Некоторые врачи предлагают вводить лактулозу в клизмах. Такая терапия является более дорогостоящей и, по нашему мнению, менее эффективна. Следует помнить, что применение лактулозы может симулировать рентгенологические признаки кишечной непроходимости (уровни жидкости в кишечных петлях) у больных с нормальной функцией кишечника.

К другим лекарствам «первого ряда», применяемым в лечении печеночной энцефалопатии, следует отнести ор-

нитин, среди препаратов которого в России наиболее длительно и эффективно используется Орнителит, и орнитин-аспартат [19]. Применение препарата приводит к увеличению синтеза мочевины в печени, что способствует утилизации аммиака. Суточные дозы орнитина в зависимости от тяжести энцефалопатии составляют от 10 до 30 и даже до 50 г в сутки путем внутривенной инфузии. Побочные явления наблюдаются крайне редко. Действие орнитина наступает очень быстро, препарат хорошо сочетается с лактулозой.

При неэффективности лечения препаратами «первой линии» назначают антибиотики с целью селективной деконтаминации кишечника, подавления роста протеолитической флоры, условно патогенных микроорганизмов. Идеальный препарат, который может применяться с этой целью, не должен всасываться из желудочно-кишечного тракта, действовать избирательно на аэробную флору при сохранении бифидо- и лактобактерий. Наиболее широко в настоящее время в зарубежных клиниках применяется метронидазол, который назначают внутрь в дозе 750–1000 мг/сутки. Поскольку препарат выводится из организма через печень, возможно его накопление, и дозу следует уменьшать через несколько дней. При повторных курсах эффективность препарата уменьшается. Парентеральное применение неэффективно. Длительное лечение метронидазолом не рекомендуется. При резистентной к лечению печеночной энцефалопатии через 3–4 дня метронидазол можно заменить на ванкомицин. Неомидин, применяемый в высоких дозах (6 г/сутки в два приема) внутрь, столь же эффективен, однако всасывание препарата ограничивает его использование. Суточная доза 2 г является безопасной, но эффективность такого лечения не была доказана в контролируемых испытаниях. С успехом используются паромидин и рифаксимин. В ряде клиник России применяют ампициллин внутрь в суточной дозе 2 г. Однако использование ампициллина для лечения печеночной энцефалопатии не было проверено в контролируемых клинических исследованиях, а многолетнее бесконтрольное его применение при самом широком круге инфекций позволяет предположить устойчивость к этому препарату значительного числа микроорганизмов [17].

Если в течение 3–4 дней не наблюдается положительной динамики, целесообразно пробовать иные лечебные подходы. В ряде случаев эффективным оказывается назначение бензоата натрия в дозе 5 г в два приема внутрь. Препарат используется в педиатрической практике для лечения больных с недостатком ферментов цикла синтеза мочевины [19].

Попытки использования «печеночных» формул аминокислотных растворов (Гепатостерил, Аминостерил-Гепатин и др.) для лечения печеночной энцефалопатии основаны на теории «ложной нейротрансмиссии» и нарушения баланса аминокислот в плазме [20, 21]. Предполагается, что у больных циррозом печени наблюдается снижение содержания аминокислот с разветвленной цепью (валин, изолейцин, лейцин) и увеличение содержания ароматических аминокислот, которые, проникая через гематоэн-

...→

цефалический барьер, подавляют тирозин-3-гидроксилазу — ключевой фермент, контролирующей синтез допамина и норадреналина. Это приводит к синтезу слабых («ложных») нейротрансмиттеров (октопамин, β-фенилэтанолламин), которые конкурируют с допамином за рецепторы в центральной нервной системе. Таким образом, нарушается допаминергическая передача импульсов. Эта теория развития печеночной энцефалопатии не нашла подтверждения, однако привела к использованию «печеночных» формул аминокислотных растворов для парентерального питания больных циррозами печени. Эти растворы более богаты аминокислотами с разветвленной цепью и обеднены ароматическими аминокислотами, имеют более низкое содержание глицина и более высокое соотношение «калории-азот». Их использование вместо стандартных аминокислотных растворов у больных циррозами печени приводит к уменьшению частоты развития клинически выраженной печеночной энцефалопатии. На теории «ложной нейротрансмиссии» основаны попытки назначения больным с печеночной энцефалопатией бромкриптина, L-Допа.

Другой теорией развития печеночной энцефалопатии является «ГАМК-бензодиазепиновая» [15]. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в избытке вырабатывается кишечной флорой и метаболизируется в печени. В условиях печеночно-клеточной недостаточности и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера ГАМК попадает в ЦНС и приводит к усилению ГАМК-эргической передачи импульсов. Предполагают, что у больных с печеночной энцефалопатией вырабатываются эндогенные бен-

зодиазепины, действие которых опосредуется ГАМК-эргической системой. Действительно, применение антагониста бензодиазепиновых рецепторов флюмазенила в 20-40% случаев приводит к кратковременному уменьшению выраженности энцефалопатии. У некоторых больных клинического улучшения удавалось добиться при использовании антагониста опиатов налоксона. К сожалению, в настоящее время не существует антагонистов бензодиазепинов и опиатов длительного действия.

Необходимость лечения скрытой печеночной энцефалопатии обуславливается ее распространенностью у больных хроническими заболеваниями печени, влиянием на качество жизни пациентов. Лечение скрытой печеночной энцефалопатии является одновременно профилактикой развития клинически выраженной энцефалопатии, и, возможно, предотвращает появление необратимых неврологических расстройств. Поскольку это лечение является длительным, применяемые препараты должны обладать хорошей переносимостью, быть удобны в применении и относительно не дороги [22]. Мы успешно применяем препараты лактулозы (*Дюфалак*, *Нормазе*) в малых дозах (15-30 мл), что позволяет уменьшить проявления астенического синдрома, улучшить когнитивные функции, а также приводит к уменьшению количества эпизодов клинически выраженной энцефалопатии. Больным, получающим такое лечение, обычно нет необходимости строго контролировать поступление белка с пищей, что также улучшает качество жизни. В ряде случаев эффективным оказывается добавление цинка к питанию больных, а также назначение эубиотиков.

Литература

1. Adams R. D., Foley J. M. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ AssRes RCS Nerv Ment Dis* 1953 (32):198-237.
2. Conn H. O., Liebertal M. M. The hepatic coma syndrome and lactulose. Baltimore: W&W, 1978.
3. Mullen K. D., Gacad R. Hepatic encephalopathy. *Gastroenterologist* 1996; 6:188-202.
4. Sherlock S., Summerskill W-H. J., White L. P. et al. Portal-systemic encephalopathy: neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954; 2: 453-457.
5. Victor M., Adams R. D., Cole M. The acquired (non-Wilsonian) Type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965; 44:345.
6. Read A. E., Sherlock S., Laidlaw J. et al. The neuropsychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *QJM*; 1967; 36:135.
7. Kreiger S., Jaub M., Jansen O. et al. Neuropsychiatric profile and hypertensive globus pallidus on T1-weighted magnetic resonance images in liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996; 111:147-155.
8. Rakela J., Lange S. M., Ludwig J., Baldus W. P. Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:289-292.
9. Davidson E. A., Summerskill W-H. J. Psychiatric aspects of liver disease. *Postgrad Med J* 1956; 32:487.
10. Faloona W. W., Evans A. L. Precipitating factors in genesis of hepatic coma. *NY State J med* 1970; 23: 2891-2896.
11. Shomerus H., Schreiegg J. Prevalence of latent portasystemic encephalopathy in an unselected population of patients with liver cirrhosis in general practice. *Z Gastroenterol.* 1993 Apr; 31(4):231-4.
12. Syutkin V., Volochova R., Konstantinova T., Ivanikov I. / Identification of latent hepatic encephalopathy (LHE) in pts with liver cirrhosis (LC) in Russia// Abstract № 18. International Symposium on hyperammonemia, liver failure and hepatic encephalopathy, Valencia, Spain, October 20-22, 2001.
13. Gerber T., Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs*. 2000 Dec; 60(6):1353-70.
14. Conn H. O. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. *Am J Dig Dis*. 1977 Jun; 22(6):541-50.
15. Basile A. S., Jones E. A. Ammonia and GABA-ergic neurotransmission: interrelated factors in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 1997 Jun; 25(6):1303-5.
16. Summerskill W-H. J., Davidson E. A., Sherlock S. *QJM*. 1956; 25:245.
17. Сюткин В. Е., Иваников И. О. Применение и токсичность антибиотиков при заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2002 (2), с. 65-67.
18. Conn H. O., Bircher J. (eds.) *Hepatic encephalopathy: syndromes and treatment*. Bloomington I. L.: Medi Ed Press; 1994.
19. Zieve L., Lyftogt C., Raphael D. Ammonia toxicity: comparative protective effect of various arginine and ornithine derivatives, aspartate, benzoate, and carbamyl glutamate. *Metab Brain Dis*. 1986 Mar; 1(1):25-35.
20. Walker S., Gotz R., Czigan P., Stiehl A., Lanzinger G., Sieg A., Raedsch R., Kommerell B. Oral keto analogs of branched-chain amino acids in hyperammonemia in patients with cirrhosis of the liver. A double-blind crossover study. *Digestion*. 1982; 24(2):105-11.
21. Fischer J. E., Baldessarini R. J. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971 Jul 10; 2(7715):75-80.