

УДК: 616.36: 615.06-07

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I)

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Григоренко

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Clinical Practice Guideline (Part I)

I.L. Kliaritskaia, E.V. Maksimova, E.I. Grigorenko

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь¹

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, порто-системное шунтирование, EASL, AASLD, диагностика

Определение заболевания или состояния

Прогрессирующие заболевания печени и порто-системное шунтирование (ПСШ) – далеко не единственные расстройства печени, обладающие хорошо известными последствиями на организм и, в частности, на функционирование мозга [1]. Изменения в работе мозга, которые могут создавать поведенческие, когнитивные и моторные расстройства, были названы портосистемной энцефалопатией (ПСЭ), а затем включены в термин печеночная энцефалопатия (ПЭ) [2]. Если заболевание не поддается лечению, то ПЭ характеризуется плохой выживаемостью и высоким риском рецидива. Даже в легкой форме, ПЭ ухудшает связанное со здоровьем качество жизни и является фактором риска для приступов тяжелой ПЭ [3].

Определение печеночной энцефалопатии

Печеночная энцефалопатия является нарушением функции мозга, вызванным печеночной недостаточностью и/или ПСШ; она проявляется в виде

широкого спектра неврологических или психиатрических нарушений, начиная от субклинических изменений и вплоть до комы.

Это определение, в соответствии с предыдущими версиями, основано на концепции, что энцефалопатией является «диффузное нарушения функции мозга» и, что прилагательное «печеночная» подразумевает причинно-следственную связь с печеночной недостаточностью и/или околопеченочным сосудистым шунтированием [4].

Эпидемиология

Заболееваемость и распространенность ПЭ связаны с тяжестью печеночной недостаточности и ПСШ [5]. У пациентов с циррозом, явная ПЭ (ЯПЭ) – это состояние, при котором регистрируется декомпенсированная стадия заболевания с развитием кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или асцита. Явная ПЭ регистрируется также у паци-

¹295006, Россия, Республика Крым,
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,
e-mail helenmaksimovatt@mail.ru

Критерии West-Haven и их клиническое описание

Критерии West-Haven, включая ПЭ	ISHEN	Описание	Предложенные рабочие критерии	Комментарии
Норма (непораженная печень)		Энцефалопатии нет, нет эпизодов ПЭ в анамнезе	Проверено и доказано, что все в норме	
Минимальная	Скрытая	Психометрические или нейропсихологические изменения тестов по изучению скорости психомоторных реакций исполнительных функции или нейрофизиологические изменения без клинических признаков психических изменений	Отклонения от нормы результатов установленных психометрических или нейропсихологических тестов без клинических проявлений	Не существует универсальных критериев диагностики. Требуются местные стандарты и экспертиза.
Стадия I		<ul style="list-style-type: none"> • Обычно потеря осведомленности • Эйфория или беспокойство • Снижение концентрации внимания • Нарушения сложения и вычитания • Изменение ритма сна 	Несмотря на то, что пациент ориентируется во времени и пространстве, у него наблюдаются некоторые когнитивные/поведенческие расстройства	Клинические проявления, как правило, невоспроизводимы
Стадия II	Явная	<ul style="list-style-type: none"> • Вялость или апатия • Дезориентация во времени • Очевидное изменение личности • Неадекватное поведение • Диспраксия • Астериксис 	Дезориентация во времени (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: день месяца, день недели, месяц, время года или год) ± другой из выше указанных симптомов	Клинические проявления переменны, но воспроизводимы в некоторой степени
Стадия III		<ul style="list-style-type: none"> • От сомноленции до полуступора • Ответ на стимулы • Спутанность сознания • Полная дезориентация • Странное поведение 	Дезориентирован также и в пространстве (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: страна, штат [или регион], город или место) ± другие выше указанные симптомы	Клинические проявления воспроизводимы в некоторой степени
Стадия IV		Кома	Пациент не отвечает даже на болевые стимулы	Коматозное состояние обычно воспроизводимо

*Все состояния связаны с печеночной недостаточностью или ПСШ

ентов без цирроза печени с обширным ПСШ [6].

Распространенность ПЭ зависит от того, какими методами пользовались исследователи при постановке диагноза ПЭ.

Распространенность ЯПЭ на момент постановки диагноза цирроза составляет 10%-14% в общей популяции [7], 16%-21% – у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, и 10%-50% у пациентов с трансъюгулярным внутripеченочным порто-

системным шунтированием (TIPS) [8]. Минимальная ПЭ (минПЭ), или скрытая ПЭ (СПЭ) развивается у 20%-80% пациентов с циррозом печени [9-11].

Риск для первого приступа ЯПЭ составляет 5%-25% в течение 5 лет после постановки диагноза цирроза печени, в зависимости от наличия факторов риска, а также других осложнений цирроза печени (минПЭ или СПЭ, инфекций, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода или асцита)

а также наличия сопутствующего сахарного диабета и гепатита С [12,13]. Было установлено, что пациенты, имеющие в анамнезе перенесенный приступ ЯПЭ, имеют 40% кумулятивный риск повторяющейся ЯПЭ в течение 1 года [14], и у пациентов с рецидивирующей ЯПЭ имеется 40% кумулятивный риск повторного рецидива в течение 6 месяцев, несмотря на терапию лактулозой. Даже у пациентов с циррозом печени и только легкой когнитивной дисфункцией или небольшим замедлением на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) развивается примерно один эпизод ЯПЭ за 3 года выживаемости [15,16].

После TIPS средняя кумулятивная частота встречаемости ЯПЭ в течение 1 года наблюдения составляет 10%–50% [17] и в значительной степени зависит от принятых критериев отбора пациентов [18]. Сопоставимые данные были получены также после хирургического вмешательства при ПСШ [19].

Клиническая картина

При печеночной энцефалопатии наблюдается широкий спектр неспецифических неврологических и психических проявлений [20]. При минимальных проявлениях ПЭ регистрируется только изменение психометрических тестов, ориентированных на внимание, оперативную память (ОП), скорость психомоторных реакций и визуально-пространственные способности, а также электрофизиологические и другие функциональные измерения мозга [21].

При прогрессировании ПЭ наблюдаются изменения личности, такие как апатия, раздражительность и расторможенность, что могут отмечаться родственниками пациентов, а также могут произойти очевидные изменения в сознании и моторной функции. Часто встречаются нарушения цикла сон-бодрствование с чрезмерной дневной сонливостью, в то время как полное реверсирование цикла сон-бодрствование наблюдается реже [22]. У пациентов может развиваться прогрессивная дезориентация во времени и пространстве, неадекватное поведение, а также острая спутанность сознания с возбуждением или сонливостью, ступор, и, наконец, кома [23]. Недавний консенсус, принятый ISHEN (Международного общества по печеночной энцефалопатии и метаболизму азота), использует наступление дезориентации, или астериксис, как начало ЯПЭ [24].

У некомазных пациентов с ПЭ наблюдаются аномалии опорно-двигательной системы, такие как гипертония, гиперрефлексия, и положительный рефлекс Бабинского. В отличие от этого, глубокие сухожильные рефлексии могут уменьшаться и даже исчезать в коме, хотя пирамидальные знаки еще можно наблюдать. Редко, может возникнуть очаговый неврологический дефицит. При ПЭ судороги наблюдаются очень редко [25].

Экстрапирамидные дисфункции в виде гипомимии, ригидности мышц, брадикинезии, гипокинезии, монотонности и замедленности речи, паркин-

Табл. 2

Провоцирующие факторы, расположенные в порядке убывания частоты встречаемости

Эпизодическая	Рецидивирующая
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечное кровотечение	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неопределенные
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неопределенные	Желудочно-кишечное кровотечение

Табл. 3

Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабетическая	Гипогликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, лактоацидоз
Алкогольная	Интоксикация, синдром отмены (абстиненция), энцефалопатия Вернике
Лекарственная	Бензодиазепины, нейролептики, опиоиды
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	Гипонатриемия, гипокалиемия
Несудорожная эпилепсия	
Психиатрические нарушения	
Внутричерепное кровотечение или инсульт	
Тяжелый медицинский стресс	Органная недостаточность или воспаление
Другие проявления	
Деменция	(первичная и вторичная)
Поражения мозга	(травматические, новообразования, гидроцефалия нормального давления)
Синдром обструктивного апноэ сна	

соноподобного тремора, и дискинезия с уменьшением произвольных движений являются частыми проявлениями заболевания; в отличие от этого, наличие непроизвольных движений, подобных тикку или хорее, встречаются редко [26].

Астериксис, или «хлопающий тремор», часто присутствует в начальных – средних стадиях ПЭ, которые предшествуют ступору или коме, и является, в действительности, не тремором, а отрицательным миоклонусом, состоящим из потери мышечного тонуса. Он легко вызывается действиями, которые требуют мышечного тонуса, например, переразгибанием запястья с отдельными пальцами или ритмичным сжатием пальцев экзаменатора. Однако астериксис можно наблюдать и в других областях,

таких как нижние конечности, верхние конечности, язык и веки. Астериксис не является патогномичным признаком ПЭ, так как его можно наблюдать и при других заболеваниях [26] (например, уремии).

Примечательно, что психические (и когнитивные, и поведенческие) и моторные признаки ПЭ могут быть не выражены или не прогрессируют параллельно, у каждого отдельного человека, что приводит к трудностям в определении стадии ПЭ.

Печеночная миелопатия (ПМ) является частным клиническим проявлением ПЭ, что, возможно, связано с выраженным, долго длящимся портокавальным шунтированием, и характеризуется тяжелыми моторными нарушениями, преобладающими над ментальной дисфункцией. Были описаны случаи параплегии с прогрессирующей спастичностью и слабостью нижних конечностей с гиперрефлексией и относительно мягкими постоянными или периодическими психическими изменениями, которые не отвечают на стандартную терапию, в том числе аммиакснижающую, но они могут подвергнуться обратному развитию после трансплантации печени (ТП) [27].

Персистирующая ПЭ у пациентов может проявляться выраженными экстрапирамидными и/или пирамидными признаками, частично перекрывающимися с признаками ПМ, у которых посмертное исследование головного мозга показывает атрофию мозга. Это состояние ранее называлось приобретенной гепатолентикулярной дегенерацией, однако в настоящее время термин считается устаревшим. Однако этот ассоциированный с циррозом паркинсонизм не отвечает на стандартную аммиакснижающую терапию и может быть более распространенным у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени, чем первоначально предполагалось, составляя около 4% случаев [28].

Помимо этих менее обычных проявлений ПЭ, широко принятых в клинической практике, считается, что все формы ПЭ и их проявления полностью обратимы, и это предположение еще является обоснованной основой для стратегий лечения. Однако исследования на пациентах, перенесших ТП по поводу ПЭ, и на пациентах, у которых наблюдалось разрешение повторных приступов ЯПЭ, ставят под сомнение полную обратимость. Некоторые психические нарушения, кроме тех, которые связаны с обусловленными трансплантацией печени причинами, могут сохраняться, и упоминания о них встречаются и в более поздние сроки после трансплантации. Кроме того, эпизоды ЯПЭ могут быть связаны со стойкими совокупными нарушениями в оперативной памяти и обучении [5].

Классификация

Печеночная энцефалопатия должна классифицироваться в соответствии со всеми следующими четырьмя факторами [20] (Табл. 1).

- В соответствии с основным заболеванием, ПЭ по-

дразделяется на следующие типы:

Тип А (acute) – в результате острой печеночной недостаточности; Тип В (bypass) – в результате порто-системного шунтирования крови; Тип С (cirrhosis) – в результате цирроза печени.

Клинические проявления типов В и С схожи, в то время как тип А имеет отличительные черты и, в частности, может быть связан с повышением внутричерепного давления и риска развития церебральной грыжи.

- По течению заболевания:
 - ✓ Эпизодическая ПЭ
 - ✓ Рецидивирующая ПЭ – это приступы ПЭ, которые происходят с временным интервалом 6 месяцев или меньше.
 - ✓ Персистирующая ПЭ представляет образец поведенческих нарушений, которые присутствуют постоянно и перемежаются с рецидивами явной ПЭ
- В соответствии с наличием провоцирующих факторов ПЭ подразделяется на:
 - ✓ непровоцируемую и
 - ✓ провоцируемую; при этом должен быть указан провоцирующий фактор.

Провоцирующие факторы могут быть идентифицированы почти при всех приступах эпизодической ПЭ типа С. В этом случае должен идти активный поиск провоцирующих факторов, и лечение назначается после того, как они будут найдены (табл. 2).

Дифференциальная диагностика

Диагноз требует обнаружения признаков, указывающих на ПЭ, у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и/или ПСШ и нет очевидных альтернативных причин дисфункции мозга. Распознавание провоцирующих факторов для ПЭ (например, инфекции, кровотечение или запор) подтверждает диагноз ПЭ. При проведении дифференциальной диагностики следует рассмотреть общие расстройства, изменяющие уровень сознания (Табл. 3).

Рекомендации

Каждый случай и приступ ПЭ должен быть описан и классифицирован в соответствии со всеми четырьмя факторами, и это должно иметь повторение в соответствующие интервалы времени в соответствии с клинической ситуацией.

Диагностика и тестирование на ЯПЭ

Для анализа тяжести ЯПЭ используются клинические шкалы. «Золотым стандартом» являются критерии West- Haven. Тем не менее, они являются субъективными инструментом с ограниченной надежностью оценки, особенно для I степени ПЭ, так как небольшие гипокинезии, психомоторное замедление, и отсутствие концентрации внимания можно легко пропустить во время диспансеризации. В от-

личие от этого, обнаружение дезориентации и астериксиса имеет хорошую внутриоченную надежность, и, таким образом были выбраны в качестве маркерных симптомов ЯПЭ [29]. У больных с существенно измененным сознанием, шкала ком Глазго (GCS) является широко используемой и обеспечивает рабочее, надежное описание.

Диагностика когнитивной дисфункции не представляет сложностей. Она может быть установлена по клиническим признакам, а также с помощью нейропсихологических или нейрофизиологических тестов. Трудность состоит в том, чтобы применить их к ПЭ. По этой причине, ЯПЭ остается диагнозом исключения в той популяции пациентов, которые часто подвержены нарушениям психического состояния в результате приема лекарств, злоупотребления алкоголем, употребления наркотиков, эффектов гипонатриемии и психических заболеваний (табл. 3). Поэтому, согласно клиническим рекомендациям, исключение другой этиологии путем лабораторной или радиологической оценки для пациента с изменением психического состояния с ПЭ является оправданным.

Тестирование на минимальную и скрытую печеночную энцефалопатию

Минимальная ПЭ и скрытая ПЭ определяются как наличие определяемых с помощью тестов или клинических признаков дисфункции мозга у пациентов с хроническим заболеванием печени, у которых нет дезориентации или не развился астериксис. Термин «минимальная» отражает тот факт, что нет клинических признаков, познавательных или других, ПЭ. Термин «скрытая ПЭ» включает в себя минимальную ПЭ и ПЭ 1 степени. Стратегии тестирования можно разделить на два основных типа: психометрические и нейрофизиологические. ISHEN предлагает использовать, по крайней мере, два теста, в зависимости от норм местного населения и доступности. Желательно, чтобы один из тестов имел более широкое признание для того, чтобы служить в качестве сравнения.

Тестирование на минПЭ и скрытую ПЭ важно, потому что с их помощью можно спрогнозировать развитие ЯПЭ, указывающей на снижение качества жизни. Риск возникновения минПЭ и скрытой ПЭ у пациентов с хроническими заболеваниями печени на 50% выше, так что, в идеале, каждый пациент группы риска должен быть проверен на наличие ПЭ. Тем не менее, эта стратегия может быть дорогостоящей, и последствия процедуры скрининга не всегда ясны и лечение не всегда рекомендуется. Рабочий подход может заключаться в проверке пациентов, у которых наблюдается снижение качества жизни или у которых есть жалобы. С помощью тестов, положительных на минПЭ или скрытую ПЭ до прекращения лекарственной терапии ПЭ, можно будет определить пациентов с риском рецидивирующей

ПЭ. Кроме того, ни один из доступных тестов не является специфическим для данного состояния, поэтому важно проверять только пациентов, которые не имеют других этиологических факторов, таких как нервно-психические расстройства, прием психоактивных препаратов, или длительное злоупотребление алкоголем [30,31].

Тестирование должно проводиться подготовленным специалистом, который должен придерживаться инструкций, которые сопровождают инструменты тестирования. Если результат теста нормальный (то есть, отрицательный на минимальную ПЭ или скрытую ПЭ), может быть рекомендовано повторное тестирование через 6 месяцев.

1) Тесты на синдром портосистемной энцефалопатии (PSE)

Эта серия тестов состоит из пяти бумажно-карандашных тестов, которые оценивают скорость познавательной и психомоторной обработки данных и зрительной и моторной координации. Тесты сравнительно легко проводить, и они имеют высокую достоверность. Тест часто называют психометрическим индексом печеночной энцефалопатии (PHES), представляющим сумму серии тестов. Для неграмотных пациентов, тест соединения фигур можно использовать вместо теста связи чисел [32].

2) Тест на критическую частоту мельканий (CFF)

Является психофизиологическим инструментом, определяющим частоту, при которой непрерывное свечение (от 60 Гц и вниз) сменяется для пациента мельканием. Исследования показали уменьшение этого показателя при ухудшении познавательной функции и улучшение после терапии. Тест CFF требует проведения нескольких измерений, сохраненного бинокулярного зрения, отсутствия красно-зеленой слепоты и специализированной техники [33].

3) Тест на непрерывное время реакции (CRT)

Тест CRT зависит от повторной регистрации времени моторной реакции (путем нажатия кнопки), на звуковые раздражители (через наушники). Наиболее важным результатом теста является индекс CRT, который измеряет стабильность времени реакции. Результат теста может различать органические и метаболические нарушения, мозговые нарушения и не зависит от возраста и пола пациента, не зависит от обучения или эффекта усталости. Для проведения теста требуется простое программное и аппаратное обеспечение [34].

4) Контрольный тест ингибирования (ICT)

Представляет собой компьютеризированный тест на ингибирование ответа и рабочей памяти [35] и свободно загружается на сайте www.hesme.tv. Было выявлено, что тест ICT имеет хорошую достоверность. Нормы для теста должны быть разработаны несколькими центрами, в которых он исполь-

зуется.

5) Тест Stroop

Оценивает скорость психомоторных реакций и когнитивной гибкости путем нарушения между временем реакции распознавания на цветном поле и написанного цветного имени. В последнее время было выявлено, что программное обеспечение для мобильных приложений («приложений» для смартфона или планшета) на основе теста определяет когнитивную дисфункцию при циррозе печени по сравнению с тестами, в которых используется бумага и карандаш [36]. В дальнейших исследованиях будет оцениваться потенциал теста для скрининга минимальной ПЭ и скрытой ПЭ.

6) SCAN тест

Представляет собой компьютеризированный тест, который измеряет скорость и точность распознавания цифр с увеличением сложности. Было показано, что SCAN тест имеет прогностическое значение [37].

7) Электроэнцефалография (ЭЭГ)

Это обследование, с помощью которого можно обнаружить изменения в корковой активности мозга по всему спектру ПЭ без сотрудничества с пациентом или риска развития эффекта обучения [70]. Тем не менее, данное исследование неспецифично; на него могут влиять сопутствующие метаболические нарушения, такие как гипонатриемия, а также прием лекарственных средств. Возможно, надежность анализа ЭЭГ можно увеличить с помощью количественного анализа. А конкретно, он должен включать фоновую частоту со средней частотой или диапазон спектрального анализа. Кроме того, в большинстве ситуаций, ЭЭГ требует неврологического опыта в оценке результатов, и стоимость варьирует в зависимости от лечебного учреждения.

Хотя вышеописанные тесты используются для проверки на наличие минимальной ПЭ и скрытой ПЭ, между ними, чаще всего, определяется слабая корреляция, потому что ПЭ является многомерной дисфункцией. Эффект обучения часто наблюдается при проведении психометрических тестов, и в данном случае неясно, играет ли текущая терапия ПЭ определенную роль в производительности теста. Поэтому при интерпретации этих тестов и рассмотрении результатов для определения дальнейшей тактики ведения пациентов необходимо понимание анамнеза заболевания пациента, получаемая в настоящее время терапия и эффект на повседневную деятельность пациента, если признаки ПЭ были найдены. Согласно консенсусу, для многоцентровых исследований, для постановки диагноза минимальной ПЭ или скрытой ПЭ следует использовать, по крайней мере, две из текущих проверенных стратегий тестирования: тесты, в которых используются бумага и карандаш (PHES) и один из следующих: компьютеризированные тесты (CRT, ICT, SCAN, или

Stroop) или нейрофизиологические (CFF или ЭЭГ) [38]. В клинической практике или одноцентровых исследованиях, исследователи могут использовать тесты для оценки тяжести ПЭ, с которыми они хорошо знакомы, при условии, что нормативно-референсные данные имеются в наличии и тесты были утверждены для использования в этой популяции пациентов [38].

Лабораторная диагностика

Изолированное повышение уровня аммиака в крови не имеет ни диагностического, ни прогностического значения у пациентов с ПЭ и хроническими заболеваниями печени, а также не помогает определить степень ПЭ. Тем не менее, в случае определения нормального уровня аммиака в крови у пациента с ЯПЭ, диагноз ПЭ остается под вопросом. Для препаратов, снижающих уровень аммиака в крови, повторные измерения уровня аммиака в крови могут быть полезны для проверки эффективности терапии.

Сканирование мозга

Компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) или другие методы визуализации не помогают в диагностике и не дают возможность определить степень ПЭ. Тем не менее, риск внутримозгового кровоизлияния в данной группе пациентов, по меньшей мере, в 5 раз выше [39], и симптомы могут быть неотличимы, так что обычно сканирование мозга является одним из методов диагностики ПЭ на начальном этапе, а также при подозрении на другую патологию.

Табл. 4

Рекомендации

1. Печеночная энцефалопатия должна классифицироваться в зависимости от типа основного заболевания, тяжести проявлений, течения заболевания и провоцирующих факторов (уровень доказательности III, А, 1).
2. Требуется проведение диагностического поиска с учетом других расстройств, которые могут изменить функцию мозга и иметь схожие клинические проявления с ПЭ (уровень доказательности II-2, А, 1).

Табл. 5

Рекомендации

Печеночная энцефалопатия должна рассматриваться как континуум, начиная от нормальной когнитивной функции с неповрежденным сознанием до комы (уровень доказательности III, А, 1).
Диагноз ПЭ ставится путем исключения других причин дисфункции мозга (уровень доказательности II-2, А, 1).
Печеночная энцефалопатия должна быть разделена по степени тяжести, отражающие степень возможности к самообслуживанию и потребность в постороннем уходе и помощи (уровень доказательности III, В, 1).

Явная печеночная энцефалопатия диагностируется по клиническим критериям и может классифицироваться по критериям West-Haven и шкале ком Глазго (уровень доказательности II-2, В, 1).

Диагностика и определение степени тяжести минимальной и скрытой ПЭ может проводиться с использованием нескольких нейрофизиологических и психометрических тестов, которые должны быть выполнены опытными экспертами (уровень доказательности II-2, В, 1).

Тестирование на минимальную и скрытую ПЭ может быть использовано у тех пациентов, которые больше всего выиграют от тестирования, например, с нарушением качества жизни или тех, у кого это косвенно влияет на работу или общественную безопасность (уровень доказательности III, В, 2).

Только повышение уровня аммиака в крови не имеет ни диагностического, ни прогностического значения у пациентов с ПЭ и хроническими заболеваниями печени. Получение нормального уровня аммиака требует пересмотра диагноза (уровень доказательности II-3, А, 1).

Литература

- Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* – 2014.
- Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quab SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010; 21:71–72.
- Kaplan PW, A.O. Rossetti EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233–251.
- Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
- Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332–2340.
- Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:181–183.
- Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sørensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675–1682.
- Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Münte H, Unterberg K, Zumbach U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215–1225.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007; 47:67–73.
- Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–790.
- Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, delOlmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744–749.
- Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satorvaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301–305.
- Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885–891, [891.e1].
- Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549–559.
- Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R, et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNE.S) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243–2251.
- Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.
- Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2738–2746.
- Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943–951.
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721.
- Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:253–267.
- Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705–712.
- Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
- Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014–2021.
- Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54–S58.
- Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Abl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93–S98.
- Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336–1337.
- Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rümke S, Afsbar K, Shabrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698–705.
- Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.
- Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
- Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164–1171.
- Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768–773.
- Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, delOlmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
- Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231–234.
- Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591–1600.
- Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58: 1122–1132.
- Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregato L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662–1667.
- Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy — an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
- Gronbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage-Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population-based case-control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I)

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Е.И. Григоренко

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это частое осложнение и одно из наиболее тяжелых проявлений болезней печени, сильно ухудшающее качество жизни как самих пациентов, так и тех, кто за ними ухаживает. Кроме того, когнитивные нарушения, связанные с циррозом печени, приводят к более значительным затратам ресурсов здравоохранения у взрослых пациентов, чем какие-либо другие проявления болезней печени. Прогресс в этой области тормозится сложностью патогенеза, который до сих пор до конца не изучен. Кроме того, до сих пор не приняты универсальные стандарты, включающие определение, методы диагностики, классификацию и принципы лечения ПЭ. В большей мере это обусловлено недостаточным количеством клинических исследований и стандартизированных определений. Отсутствие единой номенклатуры и общих стандартов приводит к сложности сопоставления среди разных исследований и разных популяций, а также замедляет прогресс клинических исследований ПЭ. Последние попытки систематизировать номенклатуру были опубликованы в 2002 году, а предложения по дизайну исследований пациентов с ПЭ – в 2011 году. Поскольку существует неудовлетворенная потребность в клинических рекомендациях по ведению пациентов с ПЭ, Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) совместно с Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) договорились создать настоящие практические клинические рекомендации.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, порто-системное шунтирование, EASL, AASLD, диагностика

Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: Clinical Practice Guideline (Part I)

I.L. Klyaritskaia, E.V. Maksimova, E.I. Grigorenko

Hepatic encephalopathy (HE) is a frequent complication and one of the most debilitating manifestations of liver disease, severely affecting the lives of patients and their caregivers. Furthermore, cognitive impairment associated with cirrhosis results in utilization of more health care resources in adults than other manifestations of liver disease. Progress in the area has been hindered by the complex pathogenesis that is not yet fully elucidated. There are no universally accepted standards for the definition, diagnosis, classification, or treatment of HE, mostly as a result of insufficient clinical studies and standardized definitions. The lack of consistency in the nomenclature and general standards renders comparisons among studies and patient populations difficult, introduces bias, and hinders progress in clinical research for HE. The latest attempts to standardize the nomenclature were published in 2002 and suggestions for the design of HE trials in 2011. Because there is an unmet need for recommendations on the clinical management of HE, the EASL and the AASLD jointly agreed to create these practice guidelines.

Keywords: hepatic encephalopathy, portosystemic shunting, EASL, AASLD, diagnostics