

УДК: 616-085.38.033.1-071

# Печеночная энцефалопатия

И.Л. Кляритская

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского,  
Симферополь

**Ключевые слова:** энцефалопатия печёночная, патогенез, клиника. лечение, лактулоза, Гепа-мерц, флумазенил

**П**еченочная энцефалопатия — это потенциально обратимое патологическое состояние, проявляющееся нарушением функций мозга вследствие острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Таким образом, в патогенезе печеночной энцефалопатии основное значение имеют два фактора:

1. Снижение детоксицирующей функции печени.

2. Формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портальной и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических метаболитов кишечного происхождения в головной мозг.

Острая печеночная энцефалопатия развивается при массивном некрозе клеток печени. Наиболее частыми причинами острой печеночной недостаточности являются молниеносные формы острого вирусного гепатита, острые лекарственные и токсические поражения печени. К редким причинам острой печеночной энцефалопатии относят системные поражения

вирусами герпеса, цитомегаловирусом, а также гнойный холангит и абсцессы печени. Возможно развитие острой печеночной недостаточности у больных с эндогенными токсическими гепатозами (острый жировой гепатоз беременных, синдром Рея, состояние после операции отключения тонкой кишки).

Основную роль в патогенезе острой печеночной энцефалопатии играет паренхиматозная печеночно-клеточная недостаточность.

Цирроз печени вследствие развития портальной гипертензии и печеночной недостаточности ведет к **портосистемной ПЭ** (ПСЭ). Вместе с тем ПСЭ у больных циррозом следует дифференцировать с псевдо-ПСЭ, описанной Н. Kalk в 1958 г. и известной также под названиями «ложная печеночная кома» и «электролитная кома». Ведущая роль в патогенезе псевдо-ПСЭ принадлежит электролитному дисбалансу, представленному гипокалиемией и/или гипонатриемией, а также гипомagneмией, обуславливающим гипотоническую дегидрата-

цию клеток головного мозга. Наиболее частая причина «элетролитной комы» — передозировка петлевых диуретиков.

## Клинические формы печеночной энцефалопатии

1. Синдром Рейе
2. Дефицит ферментов орнитинового цикла
  - Гипераммониемия I типа
  - Гипераммониемия II типа
3. Псевдопортосистемная энцефалопатия.
4. Фульминантная печеночная недостаточность
5. Портосистемная энцефалопатия.
  - Субклиническая (латентная)
  - Острая
  - Острая рецидивирующая
  - Хроническая персистирующая
  - Хроническая рецидивирующая

## Патогенез

В качестве патогенетических факторов печеночной энцефало-

## Стадии печёночной энцефалопатии

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Субклиническая	При рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению.	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел).
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, нарушения ритма сна.	Легкий тремор, нарушения координации, томляемость, астериксис.
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение.	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атактическая паратония.
III	Сопор, выраженная дезориентация, рефлексy нечеткая речь.	Гиперрефлексия, патологические рефлексy (Гордона, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция.
IV	Кома.	Децеребрационная ригидность (разгибание в руках и ногах), Окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранен ответ на болевые раздражители, затем отсутствие ответа на все раздражители.

патии рассматриваются эндогенные нейротоксины и ложные нейротрансмиттеры (аммиак, меркаптаны, фенолы и др.), аминокислотный дисбаланс (нарушение соотношения аминокислот с разветвленной цепью и ароматических аминокислот в пользу последних), повышение активности постсинаптических бензодиазепиновых рецепторов, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Особое значение в патогенезе печеночной энцефалопатии имеет аммиак, который является важнейшим нейротоксическим метаболитом. Заболевания печени ведут к снижению скорости детоксикации аммиака, а также к его избыточному поступлению в системную циркуляцию за счет портокавального шунтирования. Показано, что накопление аммиака в головном мозге вызывает нарушение синтеза белков астроцитов, снижение активности нейрональных хлорных каналов и подавление образования АТФ и возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и аспартата.

Многообразие патогенетических факторов обуславливает необходимость комплексного подхо-

да к терапии этого синдрома.

## Клиника

Клинические проявления синдрома печеночной энцефалопатии складываются из неспецифических симптомов расстройства психики, нервно-мышечной симптоматики, наиболее важного симптома — астериксиса, а также изменений на ЭЭГ.

Астериксис представляет собой хлопающий тремор согнутой в дорсальном положении кисти при вытянутой руке или ритмические сокращения кисти при попытке пациента удержать кисть.

Менее значительными симптомами являются печеночный запах и гипервентиляция. Печеночный запах определяется не всегда, а гипервентиляция, обычно имеющая респираторное происхождение, в ряде случаев не может быть дифференцирована от метаболического ацидоза без исследования газов крови.

В зависимости от степени тяжести нервно-психических нарушений выделяют 5 стадий печеночной энцефалопатии (Табл 1)

Если не исключаются этиологические и патогенетические факторы основного заболевания, эн-

цефалопатия при острой печеночной недостаточности очень быстро переходит в кому. Энцефалопатия, развивающаяся у больных с портосистемным шунтированием, может быть эпизодической со спонтанным разрешением при исключении способствующих факторов или интермиттирующей, длящейся в течение многих месяцев и даже лет.

## Диагностика

1. *Психометрические тесты*: связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и др.

2. *Изменения ЭЭГ*, которые становятся явными на II стадии (уплощение кривой а-ритма, появление t- и d-активности). При печеночной энцефалопатии 0-I стадии ЭЭГ-диагностика осуществляется с использованием зрительных потенциалов.

3. *Шкала Глазго*, которая используется для оценки состояния сознания больного с печеночной энцефалопатией, в том числе в динамике на фоне терапии, используется. Сумма баллов определяет сознание пациента от ясного (15 баллов) до атонической комы (3 балла).

## Шкала комы Глазго.

Критерии		Баллы
1. Открывание глаз	• спонтанное	4
	- на звук	3
	- на боль	2
	- нет ответа	1
2. Речь	- связанная	5
	- отдельные фразы	4
	- отдельные слова	3
	- бормотание	2
	- отсутствуют	1
3. Движения	- по команде	6
	- локализация боли	5
	- отдергивание конечности на боль	4
	- патологические сгибательные движения	3
	- патологические разгибательные движения	2
	- отсутствуют	1
Сумма		3-15

На прогрессирующую печеночную недостаточность указывает снижение активности специфических ферментов печени и содержания калия в сыворотке крови; существенную помощь в ранней диагностике печеночной энцефалопатии оказывают психометрические тесты, определение аммиака, электроэнцефалография.

## Дифференциальный диагноз

печеночной энцефалопатии вызывает значительные трудности, если основное заболевание печени ранее протекало латентно. Часто в таких случаях выставляется диагноз - нарушение мозгового кровообращения, несмотря на отсутствие у больных симптомов очагового поражения ЦНС. В развернутых стадиях печеночной энцефалопатии могут выявляться патологические рефлексы или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуре-

тических и психотропных средств.

Существенны для разграничения этих состояний исследование глазного дна, эхотомография. Инфекционные поражения ЦНС (абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, туберкулома) и менингеальные нарушения могут быть исключены с помощью исследования спинномозговой жидкости.

## Лечение

Первым шагом в лечении больного с ПЭ, вне зависимости от стадии, является **элиминация этиологического или триггерного фактора**, послужившего причиной дебюта, манифестации или усугубления ПЭ. Элиминация этиологического фактора возможна, например, в случае алкогольного цирроза. К триггерным факторам ПЭ относятся в первую очередь повышение поступления белка (богатая белком пища), всасывания (желудочно-кишечное кровотечение), усиление его катаболизма (дефицит альбумина, инфекционные заболевания, хирургические вмешательства).

Важное значение придается также электролитным нарушениям (снижение концентрации калия, натрия, магния, цинка, нередко вследствие передозировки диуретиков), метаболическому ацидозу, подавлению детоксицирующей функции печени алкоголем, гепатотоксическими лекарственными препаратами, экзо- и эндотоксинами.

В соответствии с рассмотренными причинами лечебные мероприятия должны предусматривать коррекцию диеты, остановку кровотечения, восполнение гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидацию инфекции и т.д.

## Диета

У больных с любой стадией печеночной энцефалопатии целесообразно **ограничение поступления белка с пищей**. При латентной ПЭ белок рекомендуется ограничить приблизительно до 40 г/сут (0,6 г/кг массы тела), на I-II стадии - до 30 г/сут (0,4 г/кг). На III-IV стадиях оптимален перевод пациента на зондовое и парентеральное питание с содержанием белка около 20 г/сут. Большинство авторов отдают предпочтение растительным белкам перед животными. Растительные белки более богаты орнитинном и аргинином и содержат меньше метионина и ароматических аминокислот. При значительном нарушении сознания и печеночной коме из пищи полностью исключают белок, прекращают пероральный прием пищи. Питание энергетической ценностью 1600 ккал обеспечивается введением через желудочный зонд или внутривенно 5-20% раствора глюкозы. После выхода больного из состояния прекомы и комы количество белка оставляют на уровне, не провоцирующем нейropsychические феномены. В то же время длительное и резкое ограничение белка способствует распаду эндогенных протеинов, ведущему к повышению концент-

рации азотсодержащих соединений в крови. Поэтому после улучшения состояния поступление пищевого белка следует увеличивать в среднем на 10 г в 3 дня. После ликвидации признаков печеночной энцефалопатии (в том числе по результатам психометрических тестов), суточное количество белка может быть доведено до 80-100 г/сут (1-1,5 г/кг).

## Медикаментозная терапия

На аммониегенной теории основано действие большинства препаратов, способствующих уменьшению печеночной энцефалопатии. К ним относятся антибиотики, подавляющие аммониегенную флору кишечника (неомицин, ванкомицин), дисахариды, снижающие образование и всасывание аммиака (Дуфалак); препараты, усиливающие метаболизм аммиака.

У больных с печеночной энцефалопатией необходимо достигнуть максимальной санации кишечника. Очищение толстой кишки преследует цель удаления азотсодержащих субстанций, что особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора. С этой целью ежедневно 1-2 раза в день ставят высокие очистительные клизмы и вводят средства, подавляющие образование аммиака в кишечнике. Действие очистительных клизм максимизируют путем перемены положения тела пациента: введение раствора начинают в положении больного на левом боку, затем продолжают в позиции на спине с приподнятым тазом и завершают в положении на правом боку. Общий объем вводимого раствора должен быть не менее 1000 мл дважды в день. В качестве растворов применяются натриево-ацетатный буфер (рН=4,5) или лактулоза (300 мл на 700 мл воды).

**Лактулоза.** Представляя собой невсасывающийся дисаха-

рид, лактулоза снижает внутрикишечный рН, препятствует размножению бактерий-аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и аминокислотсодержащих соединений, расщеплению глутамин в слизистой кишки. Лактулоза назначается 2-3 раза в сутки, дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2-3 раз в сутки. Наступление этого эффекта отражает снижение рН толстой кишки < 6,0.

К препаратам, усиливающим метаболизм аммиака, относятся Гепамерц (L-орнитин-L-аспартат).

Влияние орнитина на метаболизм аммиака включает несколько механизмов:

1) орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);

2) орнитин является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);

3) аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината);

4) аспартат служит субстратом для синтеза глутамин, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Стандартная схема применения препарата Гепамерц предусматривает внутривенное капельное введение 20-30 г препарата в течение 7-14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9-18 г в сутки.

Наличие повышенного уровня бензодиазепинов (стимуляторов ГАМК-рецепторов) в ткани мозга позволило рекомендовать в качестве терапевтического средства при печеночной энцефалопатии антагонисты бензодиазепиновых рецепторов, такие как ф л у м а з е н и л .

В клинических исследованиях показано положительное влияние флумазенила на симптомы пече-

ночной энцефалопатии, но эффект его кратковременный (при внутривенном введении менее 4 ч), неполный и непостоянный. Флумазенил назначается внутривенно струйно в дозе 0,2-0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч. После улучшения состояния больного осуществляется переход на пероральный прием в дозе 50 мг/сут. Эффективность препарата выше, если причиной манифестации ПЭ явился прием барбитуратов или бензодиазепинов.

Больных с печеночной энцефалопатией на фоне острой печеночной недостаточности следует направлять на трансплантацию печени. Годичная выживаемость в этой группе больных, подвергшихся трансплантации, составляет 70% и более.

## Литература

1. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. *Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1998; 2: 25-32.
2. Conn H.O. *The hepatic coma syndromes and lactulosa.* Baltimore. 1979.
3. Ferenci P., Schafer D.F., Pappas S.C., Jones E.A. *Inhibitory and excitatory amino acid neurotransmitter in hepatic coma.* In: G. Kleinberg, E. Deutch. *New aspects of clinical nutrition.* Basel: Karger, 1983: 485-504.
4. Haussinger D., Maier K.-P. *Hepatische Enzephalopathie.* Thieme Verlag. 1996: 88.
5. Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. *Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects in the pathogenesis of hyperammonemia in chronic liver diseases.* *Eur. J. Clin. Invest.* 1988; 18: 535-42.
6. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. *Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled, double-blind study.* *Hepatology.* 1997; 6: 1351-60.
7. Stauch S., Rosch W. *Ornithin-Aspartat in der Therapie der hepatischen Enzephalopathie. Eine placebokontrollierte Doppelblindstudie. Kurz Behandlung der hepatischen Enzephalopathie.* PMI Verlag. 1992: 85-93.
8. Zieve L. *Pathogenesis of hepatic encephalopathy.* *Metab. Brain Dis.* 1987; 2: 147-165.

## ***Печінкова енцефалопатія***

**І.Л. Кляритська.**

У статті розглянуті сучасні погляди на патогенез печінкової енцефалопатії, надані критерії стадій, описані методи діагностики, пропонувані практичні рекомендації стосовно лікування пацієнтів.

## ***Hepatic encephalopathy***

**I.L. Klyaritskaya**

The article contains modern approaches to pathogenesis of hepatic encephalopathy, the criteria of stages are presented and methods of diagnosis are described. The practical guidelines of management are given.