

Т.Н. ЛОПАТКИНА, к.м.н., доцент, Е.Л. ТАНАЩУК, Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) требует знания всех аспектов ее клинического проявления и специальных психометрических методов для ее выявления. Наличие ПЭ существенно снижает качество жизни больных хроническими диффузными заболеваниями печени. Обсуждается раннее назначение патогенетической терапии для коррекции наиболее распространенной среди больных циррозом печени минимальной ПЭ с целью профилактики очевидной ПЭ, повышения качества жизни больных и их выживаемости.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, диагностика, лечение, лактулоза, рифаксимин

ВВЕДЕНИЕ

ПЭ является клиническим проявлением отека мозга, который развивается у больных острыми и хроническими заболеваниями печени (в первую очередь циррозом печени) в ответ на действие различных нейротоксинов (преимущественно аммиака), и свидетельствует о серьезном осложнении заболеваний печени. ПЭ относится к нейропсихиатрическим синдромам и представляет, как правило, потенциально обратимое нарушение функций головного мозга: психомоторной, интеллектуальной, эмоциональной и поведенческой, обусловленных метаболическими нарушениями вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [1, 2, 3]. Непосредственной причиной ПЭ может быть собственно поражение печеночных клеток или нарушение кровотока в воротной вене с формированием коллатерального кровообращения. Чаще всего у больных с синдромом печеночной энцефалопатии присутствуют оба фактора: нарушение дезинтоксикационной функции гепатоци-

тов (синдром печеночно-клеточной недостаточности) и изменение венозного кровотока в системе воротной вены (синдром портальной гипертензии). Острая ПЭ связана с острым поражением печени или хирургическими вмешательствами на печени. Отличается быстроразвивающимися симптомами, прогрессирует в течение нескольких дней, иногда нескольких часов и проявляется яркими неврологическими нарушениями. Хроническую ПЭ часто называют портосистемной энцефалопатией, т. к. у большинства больных присутствует синдром портальной гипертензии.

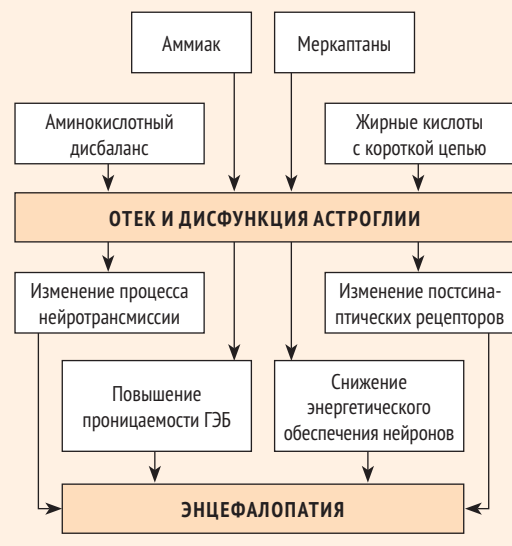
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЭ

В патогенезе ПЭ доказанной считается гипотеза «глии»: индуцированная токсинами дисфункция астроцитов вызывает изменение процессов нейротрансмиссии, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, снижение энергетического обеспечения нейронов и изменение постсинаптических рецепторов (рис. 1). Среди эндогенных нейротоксинов ведущую роль в развитии ПЭ имеет аммиак. В результате снижения детоксицирующей функции печени, а также нарушения внепеченочного расщепления аммиака в скелетной муску-

латуре большое количество нейротоксинов проникает в головной мозг. Аммиак усиливает проницаемость гематоэнцефалического барьера, повышая концентрацию ароматических аминокислот в ткани головного мозга, что приводит к синтезу «ложных» нейротрансмиттеров и серотонина. Повышение концентрации аммиака увеличивает чувствительность серотониновых рецепторов, участвующих в регуляции сна и поведения. Повышение концентрации глутамина вследствие обезвреживания аммиака приводит к возрастанию осмотического давления в астроцитах головного мозга и набуханию нейроглиальных клеток, что является морфологическим субстратом при развитии ПЭ. Меркаптаны и фенолы, образующиеся в кишечнике, ингибируют Na^+/K^+ -АТФазу в мембранах нервных клеток и увеличивают транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, тем самым усиливая нейротоксичность аммиака. Механизм нейротоксичности коротко- и среднецепочечных жирных кислот, образующихся из пищевых жиров под воздействием бактерий кишечника и вследствие неполного распада их в печени при печеночно-клеточной недостаточности, также связывают с торможением Na^+/K^+ -АТФазы нейронов. Жирные кислоты тормозят синтез мочевины в печени, чем также способствуют гипераммониемии.

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время отсутствует единственный и однозначный фактор патогенеза ПЭ. Существует множество доказательств многофакторного генеза развития ПЭ.

Рисунок 1. Патогенез развития ПЭ



КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ ПЭ

Выделяют несколько, как правило, последовательно развивающихся стадий ПЭ (табл. 1). Клинические проявления ПЭ включают расстройства психики и нервно-мышечную симптоматику и варьируют от субклинических, выявляемых лишь специальными психометрическими тестами, до глубокой печеночной комы, являющейся наиболее частой причиной смерти при циррозе печени. Изменения психики развиваются внезапно, особенно после приема большого количества белка, применения седативных препаратов или

Таблица 1. Стадии ПЭ в соответствии с критериями Международной ассоциации по изучению болезней печени (West-Haven в модификации Conn)

| Стадия | Психический статус | Двигательные нарушения |
|--------|---|---|
| 1 | Нарушение ритма сна и бодрствования, легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость | Легкий тремор, нарушение координации, астериксис |
| 2 | Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение | Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксия |
| 3 | Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь | Гиперрефлексия, патологические рефлексы (Гордона, Бабинского, Жуковского), миоклонии, гипервентиляция |
| 4 | Кома (нет ответа на вербальные и/или раздражающие стимулы) | Децеребрационная ригидность (разгибание в руках и ногах), окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранен ответ на болевые раздражители, на поздней стадии – отсутствие ответа на все раздражители |

действия других провоцирующих факторов. Больные перестают ориентироваться в окружающей обстановке, совершают немотивированные поступки. Постепенно снижается память, развиваются изменения в эмоциональной сфере. Двигательные расстройства представлены экстрапирамидными симптомами, наиболее часто – тремором, который распространяется на мышцы рук (астериксис). Большинство проявлений ПЭ обратимы при лечении, однако у некоторых больных она прогрессирует с развитием деменции, спастического парапареза, церебральной дегенерации и экстрапирамидных двигательных нарушений, обусловленных органическими нарушениями центральной нервной системы. Рецидивируют психические расстройства с нарушениями сознания, увеличивается деградация личности. Наблюдается снижение интеллекта, тремор с атаксией, нистагмом, ригидностью, усиление при эмоциональном возбуждении аномальных движений хореоатетоидного типа. Могут возникать нарушения равновесия, появляться эпилептические припадки, спастическая параплегия [2, 3, 7]. В таком случае следует говорить о необратимой энцефалопатии, которая может частично регрессировать после удачной трансплантации печени.

В последние годы выяснилось, что кроме явно выраженной ПЭ существует еще субклиническая или латентная форма ПЭ, получившая название минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ). Больные с МПЭ не имеют субъективных симптомов заболевания, однако при специальных психометрических тестах (например, тест связи чисел на скорость реакции) демонстрируют явные нарушения функции головного мозга: снижение скорости познавательной деятельности и точности тонкой моторики. Чаще всего выявляется дефицит внимания и моторные нарушения, что может реализоваться в невозможность обеспечения должного контроля, например, при управлении сложными механизмами (автотранспортом), а также нарушениями сна. Распространенность минимальной ПЭ среди больных циррозом печени варьирует от 30 до 84% [3]. Клиническая значимость МПЭ определяется двумя факторами. Во-первых, МПЭ может быть стадией,

которая является предвестником последующего развития клинически выраженной печеночной энцефалопатии. Во-вторых, психомоторные нарушения, обнаруживаемые при МПЭ, оказывают негативное влияние на повседневную активность пациентов. В частности, больным сложнее управлять автомобилем и выполнять работу, требующую точных и скоординированных движений. Schomerus H. и соавт. (1981) оценивали способность к вождению автомобиля у 110 больных циррозом печени. 60% больных циррозом печени были признаны неспособными к вождению, а 25% – способными частично [4]. Большая часть этих пациентов может причинить вред, работая по специальности, требующей концентрации внимания (диспетчерская служба, работа с движущимися механизмами, интеллектуальный труд и т. п.). Исследования свидетельствуют о широкой распространенности субклинической портосистемной энцефалопатии среди больных циррозом печени [3, 4, 5, 6, 7].

■ ДИАГНОСТИКА ПЭ

Ведущую роль в диагностике ПЭ играет оценка клинических данных, в первую очередь оценка психического состояния больного. Хотя диагностика выраженной ПЭ не представляет особых трудностей, на более ранних стадиях верифицировать этот синдром непросто, т.к. ни один симптом не является абсолютно чувствительным и специфичным. Однако именно ранние стадии ПЭ, особенно МПЭ, имеют особое клиническое значение, т. к., с одной стороны, влияют на качество жизни больных циррозом печени, а с другой – поддаются медикаментозной коррекции. Инструментальные методы обследования играют второстепенную роль и позволяют только заподозрить ПЭ. Среди всех методов выделяется метод вызванных потенциалов как наиболее специфичный для данной патологии, однако его применение ограничено из-за технической сложности. Вызванные потенциалы представляют собой электрические потенциалы, полученные при стимуляции корковых и подкорковых нейронов зрительными или слуховыми стимулами или при раздра-

Клиническое подозрение на наличие ПЭ может быть объективизировано определением концентрации аммиака в сыворотке крови, однако следует помнить об отсутствии четкой зависимости между концентрацией аммиака в крови и степенью ПЭ. Для подтверждения ПЭ используется электроэнцефалография, при которой изменения выявляются еще до появления биохимических и психических проявлений. Вызванные потенциалы головного мозга на слуховые или зрительные раздражители относятся к более чувствительным методам диагностики ПЭ, однако требуют специальной аппаратуры. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют оценить атрофические изменения в коре головного мозга и наличие отека головного мозга. Магнитно-резонансная спектроскопия также относится к высокочувствительным методам диагностики ПЭ, в т. ч. МПЭ [3, 6, 7].

■ ЛЕЧЕНИЕ ПЭ

ПЭ является серьезным и частым осложнением цирроза печени, которое может приводить к печеночной коме и смерти, поэтому ранняя диагностика и своевременное лечение позволяют существенно улучшить прогноз и выживаемость больных. С учетом патогенетических механизмов развития

Таблица 2. Факторы, способствующие развитию ПЭ

Нарушения электролитного баланса

- Диуретики
- Рвота
- Диарея

Кровотечение

- Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка
- Гастродуоденальные язвы
- Разрывы при синдроме Меллори – Вейса

Препараты

- Психотропные средства
- Алкоголь

Инфекции

- Спонтанный бактериальный перитонит
- Инфекции мочевыводящих путей
- Бронхолегочная инфекция

Запоры

Богатая белками пища

энцефалопатии принципы терапии включают ряд мероприятий. Лечение прежде всего начинается с выявления и устранения факторов, способствующих развитию ПЭ (табл. 2).

Факторы риска развития ПЭ («преципитирующие факторы») выявляются у 97% больных с эпизодом энцефалопатии и у более чем 70% больных с персистирующей энцефалопатией. Могут выявляться сразу несколько факторов развития энцефалопатии. Коррекция факторов риска является терапией первой линии. Необходимо исключить другие причины нарушения сознания у больных циррозом печени (гипоксия, гиперкапния, гипо- и гипергликемия, сепсис, алкогольный психоз, ацидоз, уремия, гиповолемия). Учитывая, что наиболее признанной, хотя и не способной объяснить все аспекты развития ПЭ, является гипотеза ведущего значения аммиака, показано, что лечебные мероприятия, способствующие уменьшению образования аммиака (и других нейротоксинов) в кишечнике и препятствующие попаданию их в кровь, а также направленные на связывание аммиака в плазме крови, являются наиболее эффективными [1, 8]. Уменьшение выработки и поступления эндонейротоксинов из кишечника является главным принципом лечения ПЭ. При обострении ПЭ используются высокие очистительные клизмы, в т. ч. сифонные клизмы. Проводится коррекция питания с обеспечением адекватного калоража 35–40 ккал/кг/сут и белка 1,2–1,5 г/кг/сут, который должен быть преимущественно растительным. Для уменьшения образования аммиака в кишечнике наиболее широко используются лактулоза и рифаксимин. Роль лактулозы в уменьшении уровня аммиака довольно понятна: после приема внутрь лактулоза полностью достигает ободочной кишки, расщепляется лактобактериями и бифидобактериями, способствует их размножению и подавляет рост бактерий, разлагающих белок, разлагает молочную кислоту, способствует поддержанию кислотно-щелочного баланса кишечника, снижая рН до 4 ~ 4,5. Кроме того, ее осмотическое давление и стимулирующее действие могут привести к слабительным эффектам, и в конце концов будет достигнуто уменьшение образования и поглощения аммиака. Результаты исследований показывают, что лечение лактулозой

снижает аммиак крови, улучшает психометрические тесты, повышает качество жизни больных в области физической активности, психологии и общественных отношений. Лактулоза может назначаться в клизме у больных, не способных принимать медикаменты через рот. С терапевтической точки зрения доказывается рациональность гипотезы токсического воздействия аммиака на развитие ПЭ.

Показано, что длительное лечение лактулозой способствует снижению уровня аммиака в крови, улучшению психометрических тестов и качества жизни больных ПЭ [9, 10]. Положительный эффект лактулозы достигается у 70–85% больных ПЭ в зависимости от тяжести цирроза печени, степени портальной гипертензии и стадии энцефалопатии [11]. Раннее назначение лактулозы обеспечивает профилактику клинически очевидной энцефалопатии. Препарат принимают в дозах 15–60 мл в день, подбирая оптимальное количество лактулозы для достижения 2–3-кратной дефекации полуформленным стулом. Основным нежелательным эффектом, наблюдающимся у небольшого числа больных, является вздутие живота в начале лечения. Оно обычно исчезает при длительном приеме препарата параллельно росту сахаролитической флоры кишечника.

Рифаксимин относится к полусинтетическим антибиотикам, селективным для кишечника. Антимикробное действие реализуется через ингибирование синтеза РНК бактерий кишечника. Препарат относится к невсасываемым антибиотикам и обеспечивает действие в просвете кишки. У здоровых людей при приеме внутрь сохраняется 97% радиомеченного рифаксими́на: 96% в кале

и только 0,32% в моче [12]. Препарат можно использовать в курсовом режиме и постоянном приеме, особенно у больных циррозом печени класса В и С по Child. Курсовой прием 2 недели каждого месяца наиболее принят в Европе, в то время как в США рекомендуется ежедневный прием рифаксими́на. Ежедневная доза препарата составляет 1 200 мг. Рифаксимин относится ко второй линии терапии ПЭ, частично в связи с высокой стоимостью препарата, а также в связи с тем, что в ряде случаев лактулоза одна решает поставленные задачи в лечении ПЭ. По частоте нежелательных явлений применение рифаксими́на сравнимо с плацебо.

К препаратам, стимулирующим обезвреживание аммиака в печени и мышцах и снижающим уровень аммиака в крови, относится L-орнитин-L-аспартат, который увеличивает синтез мочевины в печени и глутамина в скелетной мускулатуре, что способствует утилизации аммиака. Препарат также используется в длительной терапии ПЭ. Суточные дозы препарата составляют от 12 до 27 г внутрь в зависимости от тяжести энцефалопатии. При ПЭ 2–3-й стадии препарат можно вводить внутривенно.

Возможно использование комбинированной терапии небольшими дозами лактулозы (15–30 мл) и L-орнитина-L-аспартата (6–9 г), что позволяет уменьшить проявления астенического синдрома, улучшить когнитивные функции, а также снизить количество эпизодов клинически выраженной энцефалопатии. Больным циррозом печени, получающим такое лечение, нет необходимости строго контролировать поступление белка с пищей, что также улучшает качество жизни.



ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев С.М. Печеночная энцефалопатия: диагностика, профилактика и лечение. – Клиническая гепатология, 2007. №3. – С. 41–45.
2. Ардатская М.Д., Баркалова Л.В., Минушкин О.Н. Печеночная энцефалопатия: определение, вопросы патогенеза, клиника, методы диагностики и принципы лечебной коррекции. – Фарматека, 2011. – №11. – С. 23–28.
3. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Краснова М.С. Печеночная энцефалопатия при циррозе печени. – Гепатологический форум, 2008. – №2. – С. 19–24.
4. Schomerus H., Hamster W., Blunck H. et al. Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. Dig Dis Sci, 1981; 26: 622–630.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.