

**ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ****С.А. Рузибоев**Республиканский научно-практический специализированный центр хирургии
имени акад. В.Вахидова, Ташкент, Узбекистан**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, скрытая печеночная энцефалопатия, патогенез, клиника, диагностика, лечение.**Таянч сўзлар:** жигар энцефалопатияси, яширин жигар энцефалопатияси, патогенез, клиника, диагностика, даволаш.**Keywords:** hepatic encephalopathy, covert hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinic manifestation, diagnostics, treatment.

Печеночная энцефалопатия является одним из распространенных осложнений дисфункции печени, включая острую печеночную недостаточность и цирроз печени, и представляет собой спектр нарушений центральной нервной системы всевозможной степени, начиная от тонких когнитивных нарушений и заканчивая комой. Печеночная энцефалопатия классифицируются как типы А, В и С соответственно. Её также можно классифицировать в зависимости от того, является ли её присутствие явным или скрытым. Патогенез связан с образованием азотистых шлаков и глутамина. Лечение основано на механизмах снижения образования и/или удаления этих соединений. Не существует специального диагностического теста для печеночной энцефалопатии, и диагноз основывается на клинических проявлениях, исключающих другие причины. В этом обзоре основное внимание уделяется определениям, патогенезу и лечению печеночной энцефалопатии.

**ЖИГАР ЭНЦЕФАЛОПАТИЯСИ: МУАММОНИНГ ЗАМОНАВИЙ ҲОЛАТИ ВА ИЛМИЙ
ТАДҚИҚОТНИНГ ИСТИҚБОЛЛАРИ****С.А. Рузибоев**Академик В.Вахидов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий хирургия тиббий маркази,
Тошкент, Ўзбекистон

Жигар энцефалопатияси жигар дисфункциясининг кўп тарқалган асоратларидан бири бўлиб, ўткир жигар етишмовчилиги ва жигар циррозини ҳам ўз ичига олади ва марказий нерв тизимининг турли даражадаги спектр бузилишлари яъни нозик когнитив бузилишлардан то кома ҳолатигача кузатилади. Жигар энцефалопатияси А, В, С типларга бўлинади. Жигар энцефалопатияси яна аниқ ёки яширин тарзда кечиши билан ҳам классификацияланади. Патогенези организмда азот шлаклари ва глутаминнинг ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Даволаш принциплари бу бирикмаларнинг ҳосил бўлишини камайтириш ва чиқаришга асосланади. Жигар энцефалопатиясини аниқлашнинг махсус диагностик тестлари йўқ бўлиб, ташҳис бошқа сабаблар инкор этилган клиник кўринишларга асосланади. Ушбу шарҳда жигар энцефалопатиясининг тушунчалари, патогенези ва даволаш принципларига алоҳида эътибор берилиб ўтилади.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY: CURRENT STATE OF PROBLEM AND RESEARCH PROSPECTS**S.A. Ruziboev**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after acad. V.Vakhidov,
Tashkent, Uzbekistan

Hepatic encephalopathy is a common complication of liver dysfunction, including acute liver failure and liver cirrhosis. Hepatic encephalopathy presents as a spectrum of neuropsychiatric symptoms ranging from subtle fluctuating cognitive impairment to coma. It is a significant contributor of morbidity in patients with liver disease. Hepatic encephalopathy is observed in acute liver failure, liver bypass procedures, for example, shunt surgery and transjugular intrahepatic portosystemic shunt, and cirrhosis. These are classified as Type A, B and C hepatic encephalopathy, respectively. Hepatic encephalopathy can also be classified according to whether its presence is overt or covert. The pathogenesis is linked with ammonia and glutamine production, and treatment is based on mechanisms to reduce the formation and/or removal of these compounds. There is no specific diagnostic test for hepatic encephalopathy, and diagnosis is based on clinical suspicion, excluding other causes and use of clinical tests that may support its diagnosis. Many tests are used in trials and experimentally, but have not yet gained universal acceptance. This review focuses on the definitions, pathogenesis and treatment of hepatic encephalopathy.

Как известно, печеночная энцефалопатия (ПЭ) затрагивает до 40% пациентов с циррозом печени и определяется как многофакторное нервно-психическое расстройство с широким спектром потенциально обратимых когнитивных нарушений, возникающих в результа-

те печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования (ПСШ) крови. При этом ПЭ является показателем неблагоприятного прогноза у пациентов с циррозом печени (ЦП), с годовой выживаемостью 36% с момента его первого проявления [3,9,10,14,20].

На сегодняшний день ПЭ классифицируется в три отдельных категории или типа. Тип А (Acute) вызван острой печеночной недостаточностью, тип В (Bypass) развивается на фоне ПСШ крови и тип С (Cirrhosis) выступает как осложнение ЦП [1,6].

В патогенезе ПЭ выделяют несколько гипотез, среди которых основное значение отводится таким факторам как нарушение детоксикации аммиака, воздействие на головной мозг других нейротоксинов (глутамин и др.), а также некоторых медиаторов воспаления и аминокислот [7,12,13,18].

При этом выделяют такие факторы неблагоприятного прогноза, как мужской пол, повышение уровня сывороточного билирубина, щелочной фосфатазы, калия и мочевины крови, снижение сывороточного альбумина и протромбина. При отсутствии этих факторов риска вероятность выживания на первом и 3 году наблюдения составила 73% и 38%, соответственно. При наличии этих факторов прогностическая выживаемость снижается до 10% и 3% [5,17].

Клиническая картина ПЭ представляет собой широкий спектр нейропсихических симптомов, которые обычно начинаются со слабо выраженных психомоторных нарушений. Это приводит к спутанности сознания с присутствием гепатаргии, сонливости, и наконец, его самой тяжелой форме, коме [2,6].

Наиболее распространенная клиническая классификация, используемая для описания всего спектра нарушений при ПЭ – это критерии West Haven Criteria. Основным критерием для определения стадии ПЭ служит состояние сознания пациента (табл. 1).

Американская и европейская ассоциации по изучению болезней печени в 2014 году опубликовали практические рекомендации по классифицированию ПЭ в соответствии с учётом четырех факторов:

1. Лежащая в основе этиология, как описано ранее – тип А, В или С;
2. Тяжесть – использование системы классификации, например, West Haven Criteria;
3. Временной фактор – эпизодический, рецидивный (> 1 эпизода в течении 6 месяцев) или постоянный (симптомы всегда присутствуют и могут иметь эпизоды острых обострений);
4. Не осложненный или осложненный такими факторами, как инфекции, лекарства или электролитные расстройства.

С целью ранней диагностики ПЭ в клинической практике широко применяются психо-

Таблица 1.

Стадии ПЭ (West Haven Criteria)

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменен	Изменения психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, забывчивость	Мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
Стадия 2 (средняя)	Летаргия или апатия	Дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, атаксия
Стадия 3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация	Дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	Астериксис, повышение рефлексов, спастичность
Стадия 4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	Отсутствует	Арефлексия, потеря тонуса

метрические тесты - связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа и другие. Например, при выполнении теста связи чисел пациент соединяет линией цифры от 1 до 25, напечатанные вразброс на листе бумаги. Оценкой теста служит время, затраченное на его выполнение, включая время на исправление ошибок. Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Методы визуализации, такие как КТ и МРТ, должны выполняться с целью дифференциальной диагностики [4, 21, 22].

При латентном течении заболевания печени дифференциальный диагноз ПЭ вызывает значительные трудности. Несмотря на отсутствие симптомов очагового поражения ЦНС, у пациентов необоснованно предполагается нарушение мозгового кровообращения. При развернутых стадиях ПЭ могут выявляться рефлекс подошвенного разгибания или повышение глубоких сухожильных рефлексов, но при этом очаговая симптоматика анатомически непостоянна. Особенно опасно ошибочное применение в этих случаях диуретических и психотропных средств [8,11,15,16].

Для разграничения описанных выше состояний очень важны такие методы исследования, как осмотр глазного дна, томография головного мозга, анализ спинномозговой жидкости. Последний метод позволяет исключить абсцесс мозга, субдуральную эмпиему, гематому, опухоль, туберкулому и другие, особенно если у пациента появляются менингеальные симптомы.

Основные клинические признаки ПЭ невозможно отличить от других метаболических нарушений (уремия, гиперкапния, гипокалиемия).

Выяснение истории заболевания, осмотр и биохимические исследования помогают выявлению заболевания печени, ПГ или ПСШ и, следовательно, определению печеночной природы энцефалопатии. Всем пациентам с анамнестическими указаниями на хроническое злоупотребление алкоголем требуется обязательное исключение поражения печени, которое нередко протекает без какой-либо клинической симптоматики [19].

Общими принципами лечения ПЭ являются:

1. Элиминация этиологического фактора заболевания печени - в тех случаях, когда это возможно (например, при алкогольном циррозе).

2. Элиминация триггерных и отягощающих факторов ПЭ - остановка кровотечения, коррекция гиповолемии, поддержание кислотно-щелочного и электролитного баланса, ликвидация инфекции и т.д.

3. Санация кишечника - необходима для удаления азотсодержащих субстанций (особенно важно в случаях желудочно-кишечного кровотечения, пищевой перегрузки белком и запора). Эффективно применение высоких клизм. В качестве растворов препаратом первой линии является Лактулоза.

4. Диета. У больных с любой стадией ПЭ целесообразно ограничение поступления белка с пищей.

5. Медикаментозная терапия. В лечении ПЭ помимо традиционных мероприятий, включающих выявление и устранение разрешающих факторов, необходимо назначение очистительных клизм и антибиотиков, применение препаратов, стимулирующих процессы обезвреживания «медиаторов энцефалопатии». Использование препаратов лактулозы, орнитин-аспартата способствует связыванию аммиака.

Лактулоза назначается 2-3 раза в сутки, доза индивидуальная; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2-3 раз в сутки.

Комбинированная терапия L-орнитин-L-аспартатом и лактулозой способствует элиминации аммиака, как из кишечника, так и из крови, что обуславливает суммацию лечебных эффектов.

Антибиотики назначаются с целью подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. В последние годы предпочтение отдается более безопасному рифаксимину

(суточная доза 1200 мг, длительность курса 1-2 нед). К другим антибиотикам, применяемым у больных ПЭ, относятся ципрофлоксацин и метронидазол.

Для коррекции аминокислотного равновесия рекомендуется энтеральное или парентеральное назначение препаратов аминокислот с разветвленной боковой цепью для уменьшения белкового катаболизма в печени и мышцах и улучшения обменных процессов в головном мозге. Рекомендуемая доза - 0,3 г/кг/сут. Эффективность проведенной терапии определяется по обратному развитию клинической симптоматики.

В заключение необходимо отметить, что ПЭ является тяжелым и порой трудно коррегируемым осложнением ЦП. В настоящий период этому осложнению уделяется много внимания не только в рамках эффективности консервативного лечения, но и все большую актуальность приобретают вопросы социального характера, так как развитие и прогрессирование даже невыраженных клинических форм ПЭ значительно ухудшают качество жизни пациентов с ЦП.

Клинические проявления ПЭ выявляются только у 10-25% больных ЦП, то латентная форма по данным клинко-инструментальных исследований может определяться у 50-70%, что, безусловно, требует адекватного подхода к лечению на этапе предоперационной подготовки. В связи с чем, проблема диагностики ПЭ, особенно на ранних стадиях остается актуальной.

Использованная литература:

1. Богомолов П.О., Петраков А.В., Кузьмина О.С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков. Ж. «Трудный пациент». №7. 2006.
2. Бугаев А.О., Маевская М.В. Особенности течения и подходы к терапии различных вариантов печеночной энцефалопатии. Ж. «Трудный пациент». 2006;10:86-92.
3. American Association for the Study of Liver Diseases. European Association for the Study of the Liver 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;61(3):642-659.
4. An J, Kim KW, Han S, Lee J, Lim YS. Improvement in survival associated with embolisation of spontaneous portosystemic shunt in patients with recurrent hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39(12):1418-1426.
5. Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. // World J Gastroenterol., 2008. vol. 14, N 23. - pp. 3609-3615.
6. Dharel N, Bajaj JS. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. J Clin Exp Hepatol. 2015;5(1):37-41.
7. Desjardins P, Du T, Jiang W, Peng L, Butterworth RF. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined. Neurochem Int. 2012;60(7):690-696.
8. Ferenci P. Hepatic encephalopathy. Gastroenterology Report. 2017; 5(2): 138-147.
9. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. // Jour. of Clin. Gastroenterol., 2010; 44 (3): 220-226.
10. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology. 2010;51(5):1675-1682.
11. Hassanein T. Current state of knowledge of hepatic encephalopathy (part IV): management of hepatic encephalopathy by liver support systems. Metab Brain Dis. 2017;32(2):303-306.
12. Holecek M. Evidence of a vicious cycle in glutamine synthesis and breakdown in pathogenesis of hepatic encephalopathy-therapeutic perspectives. Metab Brain Dis. 2014;29(1):9-17.
13. Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Persistent hyperammonemia is associated with complications and poor outcomes in patients with acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(8):925-931.
14. Nabi E, Thacker LR, Wade JB, et al. Diagnosis of covert hepatic encephalopathy without specialized tests. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(8):1384-89.
15. Pantham G, Post A, Venkat D, Einstadter D, Mullen KD. A new look at precipitants of overt hepatic encephalopathy in cirrhosis. Dig Dis Sci. 2017;62(8):2166-2173.
16. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(12):2048-2061.

17. Rai R, Saraswat VA, Dhiman RK. Gut microbiota: its role in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S29–S36.
18. Rivera-Mancia S, Rios C, Montes S. Manganese and ammonia interactions in the brain of cirrhotic rats: effects on brain ammonia metabolism. *Neurochem Res*. 2012;37(5):1074-84.
19. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16(27): 3347-3357.
20. Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, Mittermaier C, Gangl A, Ferenci P. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis. // *Liver Int.*, 2010. vol. 30. pp. 574–582.
21. Swaminathan M, Ellul MA, Cross TJ. Hepatic encephalopathy: current challenges and future prospects. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2018;10:1-11.
22. Tsai CF, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 134–141.