

# Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, этиология, патогенез, диагностика, лечение

**Определение.** Имеется множество определений синдрома печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Приведем два, по нашему мнению, наиболее удачные из них.

1. *Печеночная энцефалопатия* (hepatic encephalopathy) — это потенциально обратимое нарушение функций головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования крови, протекающее с обратимой метаболической энцефалопатией, отеком мозга, а также с хроническими структурными изменениями мозга, психическими, нервно-мышечными расстройствами и изменениями электроэнцефалограммы [18].

2. *Печеночная энцефалопатия* — это комплекс потенциально обратимых нервно-психических расстройств функций головного мозга, возникающих при печеночноклеточной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени, с фульминантным (некротизирующим) острым гепатитом и портосистемным шунтированием крови, характеризующихся снижением интеллектуальных функций головного мозга, личностными расстройствами, нарушением сознания и изменениями  $\alpha$ -ритма на электроэнцефалограмме [23].

**Синонимы.** Помимо термина «печеночная энцефалопатия», иногда используют термин «гепатаргия» (hepatargia) и «портосистемная энцефалопатия» (encephalopathia portosystemica).

**Типы ПЭ.** Предлагается различать несколько типов ПЭ.

**Тип А.** Острая форма ПЭ, ассоциированная с острой печеночной недостаточностью.

**Тип В.** ПЭ, обусловленная портосистемным шунтированием крови (в отсутствие заболеваний печени).

**Тип С.** Хроническая форма ПЭ, развивающаяся при циррозе печени, протекающем с портальной гипертензией и портосистемным шунтированием крови [4].

**Этиология.** Одним из этиологических факторов ПЭ является острая печеночная недостаточность, которая развивается при острым

*фульминантном гепатите* вследствие массивного некроза гепатоцитов, сопровождающегося внезапным тяжелым нарушением функций печени, паренхиматозной недостаточностью с исходом в эндогенную печеночную кому.

Еще одной причиной ПЭ является *цирроз печени* (ЦП) различной этиологии, при котором наблюдается сочетание хронической печеночной недостаточности и *портосистемного шунтирования крови* — портосистемная ПЭ, имеющая более благоприятное течение и прогноз, которая в части случаев тоже может завершаться эндогенной комой.

*Смешанная кома* возникает в тех случаях, когда у больных с ЦП и выраженным коллатеральным кровообращением развиваются массивные некрозы в ткани печени [15, 18].

**Патогенез.** Патогенез ПЭ еще недостаточно изучен, существует ряд спорных положений и противоречий.

*Основной научной гипотезой (теорией)* патогенеза ПЭ является «теория глии», в основе которой лежит нарушение гомеостаза астроцитов.

При развитии гепатоцеллюлярной недостаточности и портосистемного шунтирования крови образуются *нейротоксины*, развивается аминокислотный дисбаланс, наблюдаются функциональные расстройства и отек астроглии, в связи с чем *повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ), нарушаются процессы *нейротрансмиссии*, повышается активность ионных каналов и снижается обеспечение нейронов головного мозга АТФ и другими макроэнергетическими соединениями [15].

*Наиболее обоснованными теориями патогенеза ПЭ являются:* 1) токсическая теория; 2) теория ложных нейротрансмиттеров и 3) теория нарушения обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [28, 37, 42, 50].

I. Из *эндогенных нейротоксинов* ведущая роль в патогенезе ПЭ принадлежит *аммиаку*, который образуется главным образом в толстой кишке, почках и мышечной ткани (при физических нагрузках) и по воротной вене поступает в печень, включаясь в орнитиновый цикл синтеза мочевины. Примерно

50% аммиака образуется в печени при расщеплении белковых субстанций. В норме связывание (обезвреживание) аммиака происходит в печени *при синтезе мочевины и образовании глутамина*. В печеночной ткани аммиак частично захватывается популяцией перивенозных гепатоцитов, где под воздействием фермента *глутаматсинтетазы* из аминокислот (глутамат, кетоглутамат) с участием аммиака *образуется глутамин* [18], препятствуя тем самым его проникновению в общий кровоток. Кроме того, глутамин синтезируется в мышцах и в астроцитах головного мозга [4, 15, 18, 28, 42].

При различных острых и хронических заболеваниях печени синтез мочевины и глутамина из аммиака снижается и *развивается гипераммониемия*. Аналогичные изменения происходят и при портосистемном шунтировании крови [4].

В связи с повышенной проницаемостью ГЭБ аммиак легко проникает в головной мозг, вызывая нарушение процессов нейротрансмиссии, повышение активности ионных каналов и снижение синтеза и обеспечения нейронов АТФ.

Вместе с тем, необходимо отметить, что наиболее выраженные изменения при ПЭ обнаруживают не в нейронах, а в астроцитах (в астроглии), что сопровождается их пролиферацией с появлением аномальных клеток с крупным ядром, маргинацией хроматина и накоплением гликогена [28]. Установлена прямая зависимость клинической выраженности ПЭ от концентрации аммиака в крови (гипераммониемии) [4, 15, 28, 30, 31, 42].

II. Помимо аммиака, в качестве нейрогенных эндотоксинов выступают также *меркаптаны* (метилмеркаптан), образующиеся из метионина, а также *короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК)* и *фенолы*, которые обезвреживаются в печени, а при ЦП принимают участие в торможении  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в мембранах нервных клеток. При ПЭ процессы их обезвреживания нарушаются, в связи с чем происходит торможение синтеза фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в мембранах нервных клеток [31, 51].

*Меркаптаны* образуются в толстой кишке в результате бактериального гидролиза серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина и др.) и в норме обезвреживаются в печени. При повышении содержания меркаптанов в крови у больных ПЭ появляется *характерный «печеночный запах» (foetor hepatica)* изо рта. Токсическое действие меркаптанов обусловлено не только торможением фермента  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в мембранах нейронов головного мозга, но и повышением транспорта ароматических аминокислот в головной мозг [4, 15, 18, 28].

*Повышение концентрации КЖК*, образующихся в кишечнике из пищевых жиров под воздействием толстокишечных бактерий и/или в результате неполного распада жирных кислот при печеночной недостаточности, вызывает нейротоксический эффект в связи со снижением синтеза мочевины в печени и торможением нейрональной  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы [1, 4, 31, 38, 51].

*Фенолы*, являющиеся дериватами тирозина и фенилаланина, также образуются в кишечнике под

воздействием кишечной микробиоты, а их повышенная концентрация в крови способствует развитию печеночной комы [4, 15].

III. Важную роль в патогенезе ПЭ выполняет *аминокислотный дисбаланс*, проявляющийся возрастанием уровня ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина, триптофана), являющихся предшественниками ложных нейротрансмиттеров, и снижением содержания аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина, изолейцина) [3, 4, 15, 19].

При хронических заболеваниях печени, особенно протекающих с портокавальными анастомозами, уровень ароматических аминокислот существенно повышается, а содержание аминокислот с разветвленной сетью, напротив, снижается, что приводит к снижению коэффициента Фишера.

*Коэффициент Фишера* = валин + лейцин + изолейцин/тирозин + фенилаланин + триптофан = <1,0 (при норме 3–4,5) [4]. В этих условиях происходит избыточное поступление в головной мозг ароматических аминокислот, которые служат исходным продуктом для синтеза ложных нейротрансмиттеров ( $\alpha$ -фенилэтаноламин и октапамин), отличающихся существенно меньшей активностью. Кроме того, эти сдвиги в составе аминокислот обуславливают снижение синтеза фермента *допамина*, также способствующего образованию ложных нейротрансмиттеров [1, 22, 37, 50].

При хронических прогрессирующих заболеваниях печени возрастает содержание триптофана в крови и в головном мозге и снижается плотность постсинаптических серотониновых рецепторов и уровень серотонина.

IV. Еще одной гипотезой патогенеза ПЭ может служить *ГАМК-ергическая теория*, согласно которой в развитии ПЭ участвует ГАМК, выступающая в качестве ингибиторной нейротрансмиттерной системы. Ее концентрация у больных с ПЭ повышается в связи со снижением активности печеночной *ГАМК-трансаминазы*, являющейся основным ферментом реакции обезвреживания ГАМК.

Образуясь в кишечнике, ГАМК поступает в общий кровоток и через ГЭБ проникает в головной мозг, где в связи с отеком астроглии оказывает токсическое воздействие на мозговую ткань, вызывая уменьшение содержания истинных нейротрансмиттеров и их рецепторов и снижение уровня серотонина и его 5-НТ<sub>1</sub>-рецепторов, регулирующих сон и поведенческие реакции.

Одновременно повышается содержание тормозного нейротрансмиттера — ГАМК и ГАМК-ергических рецепторов, способных активировать эндогенно образующиеся или поступающие извне *бензодиазепины*, которые способствуют повышению клинических проявлений ПЭ, особенно при применении транквилизаторов [3, 4, 15].

Таким образом, в патогенезе ПЭ участвует комплекс патологических факторов, воздействующих на головной мозг: эндогенные нейротоксины, прежде всего аммиак; аминокислотный дисбаланс; расстройство функций нейротрансмиттеров и их рецепторов и нарушение обмена ГАМК, а также повышенная концентрация КЖК.

**Клиника.** При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, в связи с чем в ее клинической картине наблюдаются разнообразные психоневрологические расстройства [19, 24].

*I. Со стороны психической сферы* отмечаются:

- 1) *расстройства сна (сонливость)*; нарушения нормального ритма сна и бодрствования;
- 2) *нарушения сознания*: симптомы, напоминающие делирий; потеря ориентации во времени и пространстве; параноидно-галлюцинаторное и сопорозное расстройства сознания; общая заторможенность, апатия; спутанность сознания. При печеночной коме сознание полностью отсутствует;
- 3) *личностные расстройства*: ребячливость, эйфория, акцентуация личности; раздражительность, потеря интересов; деградация личности;
- 4) *расстройства интеллекта*: снижение внимания; нарушение письма (изменение почерка); утрата способности к счету; неспособность нарисовать пятиконечную звезду; нарушение оптико-пространственной ориентации; удлинение времени выполнения теста Рейтана на соединение чисел;
- 5) *расстройства речи*: замедленная, невнятная, смазанная речь; монотонность голоса;
- 6) *изменение поведения*: его неадекватность [9, 24, 29, 47, 49, 52].

Разработана «Шкала оценки нарушения сознания» Глазго (GCS), представленная ниже [23].

**Шкала оценки нарушения сознания Глазго (GCS)**

Симптом	Выраженность симптома	Балл
Сознание	Ориентирован	5
	Спутанность/заторможенность	4
Словесная реакция	Ответ невопад	3
	Невнятные звуки	2
	Ответа нет	1
	Выполняет команды	6
	Целенаправленная реакция на боль	5
	Ненаправленная реакция на боль	4
Двигательная реакция	Сгибательная реакция на боль	3
	Разгибательная реакция на боль	2
	Нет реакции	1
	Спонтанная	4
Реакция глаз	На голос	3
	На боль	2
	Нет	1

**Оценка:** суммарный показатель 10–15 баллов — сопор; 5–10 баллов — прекома; 0–5 баллов — кома.

*I. Нейромышечные расстройства:*

- 1) «хлопающий» тремор (астериксис); повышение глубоких сухожильных рефлексов и мышечно-го тонуса; склонность к спастичности;

- 2) смена первоначального повышения рефлексов на арефлексию; нервно-мышечные нарушения по типу гепатоцеребральной дегенерации.

*II.* Появление неприятного «печеночного» запаха изо рта; гипервентиляция респираторного происхождения (за счет респираторной стимуляции).

*Необходимо разъяснить, что астериксис — это «хлопающий» тремор согнутой в дорсальном положении кисти при попытке удержать кисть. В основе механизма астериксиса лежат нарушения афферентных импульсов от опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию мозга [6, 33, 35, 36, 40, 41, 45].*

**Классификация.** Предлагается *разграничение течения ПЭ по стадиям* (шкала West Haven):

*I. Субклиническая (латентная) стадия*, при которой отчетливая клиническая симптоматика отсутствует, но отмечается нарушение стандартизированных психомоторных тестов (теста связи чисел; теста линии).

*II. Первая стадия:* апатия, возбуждение, раздражительность; беспокойство, эйфория; быстрая утомляемость; нарушения ритма сна и бодрствования; легкий тремор; нарушение координации движений; астериксис.

*III. Вторая стадия:* сонливость; летаргия; дезориентация во времени и пространстве; неадекватность поведения; астериксис; дизартрия; атаксия.

*IV. Третья стадия:* сопор; выраженная дезориентация; нечеткая речь; гиперрефлексия; наличие патологических рефлексов (Гордона, Жуковского); миоклония; гипервентиляция.

*V. Четвертая стадия:* печеночная кома; децеребрационная ригидность; окулоцефалический феномен; отсутствие ответа на любые раздражители.

*В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), изданной ВОЗ в 1995 году, упоминания о ПЭ нет, но имеются рубрики: «печеночная недостаточность острая и подострая» (шифр K72 и K72.0) и «хроническая печеночная недостаточность» (шифр K72,1) [23].*

**Диагностика.** На ранней (субклинической) стадии ПЭ не существует надежных (специфических) методов ее диагностики.

Среди диагностических методов важная роль отводится клинической симптоматике ПЭ, детально изложенной выше.

*В начальной стадии ПЭ* могут быть использованы с диагностической целью *психометрические методы* (тесты) [29, 47, 52], чувствительность которых достигает 70–80%.

*Можно условно выделить 2 группы психометрических тестов:*

- 1) тест связи чисел;
- 2) тест линии и тест обведения пунктирных фигур [4, 15].

*1. Тест связи чисел* проводят путем соединения между собой в возможно короткие сроки группы чисел от 1 до 25 (у здоровых людей этот процесс занимает менее 30 секунд, а при ПЭ существенно удлиняется).

2. *Тест линии*: необходимо провести линию в ограниченном с двух сторон «коридоре», не касаясь внешних линий.

3. *Тест обведения пунктирных фигур* состоит в том, что нужно точно обвести сплошной линией различные фигуры, обозначенные пунктиром.

Тест связи чисел отражает быстроту познавательной деятельности головного мозга, а тест линии и тест обведения пунктирных фигур — точность тонкой моторики [4, 6, 15, 29, 41, 47].

II. *Лабораторно-инструментальные методы диагностики ПЭ*:

1. Целесообразно исследовать биохимические диагностические тесты, отражающие функции печени, в которых определяются: снижение уровня альбуминов и холинэстеразы; факторов свертывания крови (протромбина, проакцелерина, проконвертина) — в 3–4 раза; повышение активности ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), указывающие на некрозы в печеночной ткани, и ферментов холестаза (щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, лейцинаминопептидазы).

2. Установить наличие повышенного содержания аммиака в крови (гипераммониемии), которое определяется у 80–90% больных ПЭ.

3. Исследовать спинномозговую жидкость (люмбальная пункция); при ПЭ выявляют высокое содержание в ней глутамина (более точная методика).

4. Разработан простой способ определения в кале и сыворотке крови КЖК — метаболитов кишечной микрофлоры (М. Д. Ардатская) с помощью газожидкостной хроматографии у больных с ЦП, протекающим с синдромом ПЭ [1, 10, 11]. Установлено, что абсолютное и относительное содержание КЖК в различных биологических жидкостях (кал, кровь, церебральная жидкость) при ПЭ существенно повышается, особенно КЖК с длинной цепью, содержащей более трех атомов углерода, причем этот показатель достаточно точно коррелирует со стадией ПЭ [31]. Метод достаточно прост, а его проведение занимает немного времени.

5. *Метод электроэнцефалографии* при ПЭ позволяет установить характерное замедление частоты и повышение амплитуды  $\alpha$ -ритма уже в начальной стадии — до 0,5–3 колебаний в секунду, а также появление  $\delta$ -активности, начиная со II стадии ПЭ.

6. *Магнитно-резонансную спектроскопию* можно считать наиболее достоверным методом инструментальной диагностики ПЭ, но он далеко не всем доступен. Для ПЭ характерно повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга; снижение соотношения миоинозитол/креатин; повышение пика глутамина в сером и белом веществах мозга (чувствительность метода 95–100% [4, 15]).

7. Отдельные авторы считают оправданным использование в диагностике ПЭ *компьютерной томографии* и *магнитно-резонансной томографии*, которые позволяют определить наличие очага атрофии в головном мозге [4].

**Дифференциальную диагностику** при ПЭ следует проводить прежде всего с алкогольным

делирием, субдуральной гематомой и синдромом Вернике — Корсакова.

**Лечение.** Терапевтические возможности при синдроме ПЭ, осложняющем различные хронические заболевания печени, прежде всего ЦП, и острую печеночную недостаточность, например, при остром фульминантном гепатите, еще весьма ограничены и несовершенны.

Среди факторов, провоцирующих развитие ПЭ при заболеваниях печени, необходимо назвать: 1) кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; 2) портокавальное шунтирование; 3) массивная терапия диуретиками; 4) злоупотребление алкоголем; 5) прием транквилизирующих средств; 6) различные инфекционные процессы.

*Лечебное питание.* Основным принципом диетотерапии при ПЭ является ограничение белков в пищевом рационе. Количество белков не должно превышать 1–1,5 г/кг массы тела. Общая калорийность пищи — 1500–1800 ккал/сут, преимущественно за счет употребления жиров (70–140 г/сут) и углеводов (280–325 г/сут).

*Фармакотерапия при хронической печеночной недостаточности, протекающей с синдромом ПЭ.* Основная направленность лечебных мероприятий — максимальное снижение выработки эндогенных нейротоксинов, прежде всего аммиака, бактериальной микрофлорой кишечника. С этой целью используют фармакопрепараты с различным механизмом действия.

1. *Лактулоза* (Дюфалак, Портилак) — синтетический дисахарид, который в тонкой (подвздошной) кишке оказывает тормозящее действие на выработку фермента глутаминазы в энтероцитах и участвует в блокировании ими захвата глутамина, препятствуя тем самым образованию аммиака.

В толстой кишке лактулоза тормозит продукцию аммиака бактериями, а аммиак, уже проникший из кишечника в кровяное русло, возвращается обратно в просвет кишки за счет диффузии и выделяется с калом.

Кроме того, лактулоза обуславливает ацидофикацию толстой кишки, снижая уровень pH с 7 до 5, что вызывает торможение роста протеолитических бактерий (*Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* и др.) и стимулирует рост эндосимбионтных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*).

Под влиянием лактулозы сокращается время пассажа кишечного содержимого по кишечнику за счет ее послабляющего осмотического действия, что способствует элиминации аммиака в составе мочевины.

Важным эффектом лактулозы является тот факт, что она служит источником углеводов и энергии сахаролитических (полезных) бактерий кишечника, расщепляющих углеводы.

*Доза лактулозы* варьирует от 30 до 120 мл/сут. В тяжелых случаях ПЭ ее назначают в клизмах в дозе 300 мл в 700 мл воды. При печеночной коме лактулозу вводят через назодуоденальный зонд [4, 7, 12, 15, 17, 18, 20, 32].

Вместо лактулозы может быть назначен *Лакти-тил*, представляющий собой  $\beta$ -галактозидсорбитол,

который в меньшей степени вызывает диарею и метеоризм. Его доза — 30 г/сут.

2. *Рифаксимин (Альфа-нормикс)* — невсасывающийся антибиотик, который угнетает аммониегенную протеолитическую бактериальную микрофлору кишечника. Его назначают в дозе 200–400 мг 2–3 раза в сутки (1200 мг/сут) в течение 5–7 (до 14) дней [4, 15, 17, 34, 43]. По показаниям могут быть назначены и другие антибиотики общерезорбтивного действия, предпочтительнее из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в сутки, 5–7 дней) для подавления патогенной микрофлоры толстой кишки.

3. Наиболее эффективным из существующих современных средств лечения ПЭ и обезвреживания аммиака является *L-орнитин-L-аспартат (препарат Гепа-Мерц)*. Гепа-Мерц принимает участие в активации ключевого фермента орнитинового цикла — карбамоилфосфатсинтетазы, обеспечивающей синтез мочевины в перипортальных гепатоцитах в качестве субстрата в орнитиновом цикле. Аспартат стимулирует фермент *глутамилсинтетазу* в печени, мышцах и головном мозге и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, в мышцах и головном мозге, обеспечивая его утилизацию [2, 13, 15, 16, 26, 39, 44, 46, 53].

Кроме того, Гепа-Мерц снижает активность ферментов цитолиза — аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы); обладает антикатаболическим эффектом; повышает толерантность к пищевым белкам. Клинически отмечается нормализация психометрических тестов и уровня аммиака в крови.

При ПЭ Гепа-Мерц назначают последовательно: сначала внутривенно капельно по 20–40 г/сут в 500 мл изотонического раствора (7 дней); затем принимают внутрь по 9–18 г/сут (еще 7 дней). В дальнейшем лечение этим фармакопрепаратом может быть продлено до 6 месяцев в дозе 9 г/сут [4, 15, 16, 39].

Клиническая эффективность препарата Гепа-Мерц при лечении ПЭ достоверно доказана в контролируемых исследованиях [13, 15].

4. В ряде случаев вместо Гепа-Мерц может быть назначен *Орнитетил* ( $\alpha$ -кетоглутарат орнитина) в дозе 3–6 г/сут внутрь после еды или внутривенно капельно по 10–50 г/сут, но он менее эффективен.

5. Еще один фармакопрепарат, близкий по механизму действия к Гепа-Мерц, — *Глутаргин* (L-аспартат-L-глутамат), связывающий аммиак за счет образования мочевины и глутамина; кроме того, он стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов [4].

6. Препарат *флумазенил* является антагонистом бензодиазепиновых рецепторов; уменьшает выраженность тормозных процессов в головном мозге при ПЭ. Назначается внутривенно капельно в дозе 0,4–1 мг в 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе хлорида натрия. Под влиянием флумазенила симптоматика ПЭ на 2–3 часа снижается, однако на частоту побочных эффектов и выживаемость больных он не влияет [4, 9, 26].

7. *Глутаминовая кислота* повышает устойчивость макроорганизма к гипоксии, снижает активность процессов свободнорадикального окисления липидов в гепатоцитах; стимулирует передачу возбуждения в синапсах центральной нервной системы. Доза: по 150 мл 1% раствора в виде внутривенных капельных инъекций.

8. *Гепасол-А* — фармакопрепарат, состоящий из аминокислот; обладает иммуномодулирующим и антиоксидантным эффектом; способствует регрессии клинических проявлений ПЭ, прежде всего исчезновению неврологической симптоматики. Назначается внутривенно капельно со скоростью 30–35 капель в минуту, что соответствует 0,08–0,1 г аминокислот на кг массы тела в час [2, 21, 26].

9. *Бензоат натрия* — связывает аммиак в кровеносном русле с образованием гиппуровой кислоты; активизирует обмен *глутамат* — *бензоат* в перивенозных гепатоцитах. Доза: 10 г/сут.

*Вспомогательные средства для лечения ПЭ. Применение цинка* в качестве пищевой добавки обеспечивает антиоксидантный эффект при ПЭ; цинк является кофактором синтеза мочевины, однако его терапевтическое значение невелико [48].

Что касается назначения гепатопротекторов (адemetионин — Гептрал) при ПЭ, рекомендуемое некоторыми авторами [8, 27], как и кортикостероидов, то мы считаем их применение недостаточно обоснованным.

*При острой печеночной недостаточности* с развитием печеночной комы и отека мозга лечение проводят в отделении интенсивной терапии с использованием тех же фармакопрепаратов, что и при хронической печеночной недостаточности, но в более высоких дозах.

*Дополнительно* могут быть рекомендованы перечисленные ниже лечебные мероприятия.

1. Внутривенные капельные введения 5% раствора глюкозы с витаминами (аскорбиновая кислота) и электролитами (хлорид калия, глюконат кальция).

2. Внутривенное введение лиофилизата орнитола в дозе 15–25 г/сут в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы.

3. Высокие очистительные клизмы для очищения толстой кишки.

4. Для коррекции ацидоза используют внутривенное введение 5% гидрокарбоната натрия, а для борьбы с алкалозом — внутривенные инъекции *желатиноля* (250–500 мл коллоидного 8% раствора) и аскорбиновой кислоты.

5. Другие средства (по показаниям: маннитол; полиризующая смесь).

6. Единственным эффективным методом лечения острой печеночной недостаточности является *трансплантация печени* [5, 14, 25, 48].

*Успешная терапия ПЭ* при различных заболеваниях печени требует непрерывного и длительного применения эффективных и безопасных терапевтических средств.

**Литература:**

1. Ардатская М. Д. Печеночная энцефалопатия: определение, вопросы патогенеза, клиника, методы диагностики и принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская, Л. В. Баркалова, О. Н. Минушкин // Фарматека. — 2011. — № 12. — С. 23–28.
2. Буеверов А. О. Рациональное ведение больных с печеночной энцефалопатией / А. О. Буеверов // Русск. мед. журн. — 2003. — № 14 — С. 7–12.
3. Гастроэнтерология. Гепатология / Под ред. Н. А. Бука, Н. Р. Коледжа, Б. В. Уолкера ; пер. с англ. — М., 2009.
4. Губергриц Н. Б. Основы практической гепатологии / Н. Б. Губергриц. — М., 2015. — С. 161–189.
5. Иванов А. Г. Оптимизация терапии больных циррозом печени с энцефалопатией / А. Г. Иванов, В. В. Трусов // Клин. мед. — 2008. — № 6. — С. 62–66.
6. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени / Л. Ю. Ильченко, О. Н. Топчиева, Е. В. Винницкая [и др.] // Consilium medicum (Гастроэнтерология). — 2005. — № 1. — С. 23–28.
7. Лактулоза в лечении печеночной энцефалопатии / И. С. Шулятьев, Л. Ю. Ильченко, Е. В. Винницкая [и др.] // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С. 38–41.
8. Маев И. В. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами / И. В. Маев, К. Г. Гуревич // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 41–45.
9. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер ; пер. с нем. — М., 1999. — С. 341–353.
10. Минушкин О. Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в диагностике печеночной энцефалопатии и оценке эффективности препарата лактулозы (дюфалака) / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. А. Елизарова // Клинич. фармакол. и тер. — 2001. — № 10 (5). — С. 9–12.
11. Минушкин О. Н. Метаболиты кишечной микрофлоры и печеночная энцефалопатия: использование в диагностике, прогнозировании течения и оценке лечения / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. С. Иконников // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2001. — № 4. — С. 33–40.
12. Минушкин О. Н. Фармакоэкономическая эффективность длительного применения дюфалака при циррозе печени, осложненном печеночной энцефалопатией / О. Н. Минушкин, М. Д. Ардатская, Н. А. Елизарова // Клин. перспективы гастроэнтер., гепатол. — 2004. — № 4. — С. 22–26.
13. Надинская М. Ю. Гепатин-Мерц (орнитин-аспарат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени / М. Ю. Надинская, С. Д. Подымова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998. — № 1. — С. 53–58.
14. Надинская М. Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени с позиции доказательной медицины: мифы и реальность / М. Ю. Надинская // Consilium medicum (Гастроэнтерология). — 2007. — № 1. — С. 17–28.
15. Надинская М. Ю. Печеночная энцефалопатия / М. Ю. Надинская // Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М., 2002. — С. 177–189.
16. Опыт применения препарата «Гепатин-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии / И. С. Шульпекова, Л. Ю. Ильченко, Е. В. Винницкая [и др.] // Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 6. — С. 17–23.
17. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Е. Г. Лебедева [и др.] // Клин. мед. — 2002. — № 5. — С. 42–45.
18. Подымова С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М., 2005. — С. 109–127.
19. Подымова С. Д. Гепатогенная энцефалопатия / С. Д. Подымова // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 1. — С. 88–92.
20. Подымова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности. Диагностика. Лечение / С. Д. Подымова // Consilium medicum (Хирургия). — 2001. — С. 19–22.
21. Родченко В. Г. Гепасол-А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной печеночной энцефалопатии / В. Г. Родченко, О. Н. Родченко // Российск. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 73–76.
22. Родченко В. Г. Печеночная энцефалопатия / В. Г. Родченко, О. Н. Родченко. — СПб. ; М., 2005.
23. Циммерман Я. С. Классификации гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман. — 5-е изд. — Пермь, 2016. — С. 127–131.
24. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. — М, 1999.
25. Шульпекова Ю. О. Возможности коррекции метаболических нарушений при печеночной энцефалопатии / Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // Русск. мед. журн. — 2005. — № 7 (2). — С. 77–81.
26. Шульпекова Ю. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции / Ю. О. Шульпекова // Consilium medicum. — 2005. — № 1. — С. 26–31.
27. Эффективность различных гепатопротекторов при печеночной энцефалопатии / О. В. Любшина, В. Е. Гречко, Ф. Л. Вертнин, И. В. Маев // Клин. мед. — 1999. — № 10. — С. 17–20.
28. Albert N. Ammonia-induced depolarization of cultured cortical astrocytes / N. Albert, H. Koller, M. Siebler // Brain. Res. — 1998. — Vol. 782, No 1–2. — P. 261–270.
29. Attention deficits in minimal hepatic encephalopathy / K. Weissenborn, S. Heidenreich, J. Ennen [et al.] // Metab. Brain Dis. — 2001. — Vol. 16, No 1–2. — P. 13–19.
30. Butterworth R. E. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking / R. E. Butterworth // Dev. Neurosci. — 1993. — Vol. 15. — P. 313–315.
31. Clausen M. R. Serum levels of short chain fatty acids in cirrhosis and hepatic coma / M. R. Clausen, P. B. Mortensen, F. Bendtsen // Hepatology. — 1991. — Vol. 14. — P. 1040–1045.

32. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study / Y. H. Paik, K. S. Lee, K. N. Han [et al.] // *Yonsei Med. J.* — 2005. — Vol. 46, No 3. — P. 399–407.
33. Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis / Eds. M. Carol, S. Levi [et al.]. — N. Y. : Raven Press, 1994. — 205 p.
34. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding study, multi-centre study / R. Williams, O. F. James, T. F. Warnes [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 12. — P. 203–206.
35. Ferenci P. Hepatic encephalopathy / P. Ferenci // Abstracts. New trends in Hepatology. Falk symposium No 92. — St.-Peterburg, Russia, 1996. — P. 46–47.
36. Fight R. D. The neurological disorder associated with acute and chronic liver diseases / R. D. Fight // *Liver Intern.* — 2004. — Vol. 12. — P. 23–24.
37. Fischer J. E. Falsche neurotransmitter and hepatic failure / J. E. Fischer, R. J. Baldessarini // *Lancet.* — 1971. — Vol. 11. — P. 75–80.
38. Geroc W. Ammonia detoxication by the liver: new concepts of glutamin and urea synthesis / W. Geroc, D. Haussinger // Eds. H. Brunner, H. Thaler // *Hepatology.* — N. Y., 1985. — P. 211–221.
39. Grundreiff K. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease / K. Grundreiff, J. Lambert-Baumann // *Med. Welt.* — 2001. — Vol. 52. — P. 2019–2026.
40. Hepatic encephalopathy — definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998 / P. Ferenci, A. Lockwood, K. Mullen [et al.] // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — P. 716–721.
41. Hepatic encephalopathy: syndromes and therapies / Eds. H. O. Conn, J. Bircher. — Bloomington, Illionis : Medi-Ed. Press. — 1994. — 243 p.
42. Hindfelt B. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts / B. Hindfelt, F. Plum, T. Duffy // *J. Clin. Invest.* — 1977. — Vol. 59. — P. 386–396.
43. Levy C. Hospitalization during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy / C. Levy, J. Phillips // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 737–741.
44. L-ornithine-L-aspartate vs. placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data / A. Delker, R. Jalan, M. Schumacher, G. Comes // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 32, No 2. — P. 310A.
45. Neuropsychological abnormalities in cirrhosis include learning impairment / M. Ortiz, J. Cordoba, C. J. Jacas [et al.] // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol. 44. — P. 104–110.
46. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study / S. Stauch, G. Kircheis, G. Adler [et al.] // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 856–864.
47. Patients with minimal hepatic encephalopathy have poor insight into their driving skills / J. S. Bajaj, K. Salian, M. Hafeezullah [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1135–1139.
48. Role of zinc in subclinical hepatic encephalopathy: comparison with somatosensory-evoked potentials / S. S. Yang, Y. C. Lai, T. R. Chiang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 375–379.
49. Sandhir S. Portal-systemic encephalopathy / S. Sandhir, F. L. Weber // *Cur. Pract. Med.* — 1999. — Vol. 2. — P. 103–108.
50. Schafer D. F. Hepatic encephalopathy and the  $\gamma$ -aminobutyric acid neurotransmitter system / D. F. Schafer, E. A. Jones // *Lancet.* — 1982. — Vol. 16. — P. 18–20.
51. Synergism between ammonia and fatty acids in the production of coma implications for hepatic coma / F. J. Zieve, L. Zieve, W. M. Doizaki [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1974. — Vol. 191. — P. 10–16.
52. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning / M. Groeneweg, J. Quero, I. Buijn [et al.] // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28, No 1. — P. 45–49.
53. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study / G. Kircheis, R. Nillius, K. Held [et al.] // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 25, No 6. — P. 1351–1360.

УДК 616.37

**RU Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения**

**Я. С. Циммерман**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, этиология, патогенез, диагностика, лечение

В обзорной статье представлены современные сведения об актуальной клинической проблеме — синдроме печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности: ее определение, этиология, подробное изложение факторов патогенеза, клинические особенности, классификация, диагностические методы (клинические и лабораторно-инструментальные). Всесторонне освещены возможности лечения: диетотерапия и фармакотерапия печеночной энцефалопатии при острой и хронической печеночной недостаточности.

УДК 616.37

UA **Печінкова енцефалопатія:  
дефініція, етіологія, фактори пато-  
генезу, клініка, методи діагностики  
і лікування**

**Я. С. Циммерман**

Пермський державний медичний університет  
ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

**Ключові слова:** печінкова енцефалопатія, етіологія,  
патогенез, діагностика, лікування

В оглядовій статті наведені сучасні відомості про актуальну клінічну проблему — синдром печінкової енцефалопатії при гострій і хронічній печінковій недостатності: її визначення, етіологія, докладне викладення чинників патогенезу, клінічні особливості, класифікація, діагностичні методи (клінічні та лабораторно-інструментальні). Всебічно висвітлено можливості лікування: дієтотерапія та фармакотерапія печінкової енцефалопатії при гострій і хронічній печінковій недостатності.

EN **Hepatic encephalopathy:  
definition, etiology, pathogenesis  
factors, clinical picture, diagnostic  
and treatment methods**

**Y. S. Tsimmerman**

Perm State Medical University n. a. E. A. Vagner, Perm,  
Russia

**Key words:** hepatic encephalopathy, etiology, patho-  
genesis, diagnosis, treatment

The review presents modern information on such an actual clinical problem as hepatic encephalopathy syndrome upon acute and chronic hepatic insufficiency: its definition, etiology, detailed description of pathogenesis factors, clinical features, classification, diagnostic methods (clinical and laboratory-instrumental). The possibilities of treatment are fully highlighted: diet therapy and pharmacotherapy of hepatic encephalopathy upon acute and chronic hepatic insufficiency.