

Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Современные аспекты лечения печеночной энцефалопатии



Аспирант кафедры внутренних болезней № 2

Пылаева Екатерина Алексеевна;

Зав. кафедрой внутренних болезней №2,

д.мед.н., проф. Багрий А.Э.;

Доцент, проф. Шукина Е.В.;

Доцент Ефременко В.А.

Заведующая гастроэнтерологическим отделением
Дорожной клинической больницы станции Донецк

Андреева Е.А.

«Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»

Донецк, 4 декабря 2020г.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) - комплекс нейропсихических расстройств, развивающихся на фоне тяжелых поражений печени, в основе формирования которых лежат шунтирование портальной крови и нарушение дезинтоксикационной функции печени.

Ключевым маркером ПЭ является изменение уровня и содержания сознания .

Распространенность минимальной ПЭ среди пациентов с циррозом печени составляет от 30 до 84%

Классификация ПЭ

«Эпизодическая ПЭ» - интермиттирующие нейропсихические нарушения.

«Фульминантная (молниеносная) ПЭ» характеризуется быстро нарастающими клиническими проявлениями в условиях фульминантной печеночной недостаточности (как правило, при воздействии гепатотоксичных факторов).

В ситуациях, когда гепатотоксичный фактор отсутствует, а проявления ПЭ наблюдаются, ее обозначают как «спонтанную».

При длительном сохранении когнитивных нарушений, ограничивающих повседневную активность, диагностируют «персистирующую ПЭ», в течении которой выделяют четыре стадии.

Если симптоматика регрессирует при проведении соответствующей терапии, ПЭ классифицируют как «отвечающую на лечение».

Классификация ПЭ

Термин «минимальная ПЭ», заменивший существовавший ранее термин «субклиническая ПЭ», применяют в ситуациях, когда явные психоневрологические отклонения отсутствуют, однако их выявляют с помощью специальных методов (нейрометрические тесты, электроэнцефалография, вызванные потенциалы и др.).

Выделяют несколько *типов ПЭ*:

- тип А, который возникает при острой печеночной недостаточности,
- тип В, обусловленный портосистемным шунтированием в отсутствие хронической печеночной недостаточности,
- тип С, наиболее распространенный, обусловленный циррозом печени.

Критерии West Haven

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	Не изменено	Не изменены	Изменения выявляются при проведении психометрических тестов
Стадия 1 (легкая)	Сонливость, нарушение ритма сна	Снижение внимания, трудность 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

Патогенез ПЭ

В основе патогенеза ПЭ при хронических заболеваниях печени лежит неблагоприятное воздействие аммиака на астроциты.

Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом и портосистемным шунтированием, обусловлена:

- ◆ повышением всасывания аммиака в кишечнике;
- ◆ нарушением детоксикации аммиака в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины);
- ◆ уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы).

При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и α -кетоглутарата.

Роль нейротоксинов в развитии печеночной энцефалопатии



Триггерные факторы печеночной энцефалопатии

Группа факторов	Причина
Повышение поступления белка	Богатая белком диета (7–10%) Желудочно-кишечное кровотечение (25–30%)
Повышение катаболизма белка	Дефицит альбумина, обширные гематомы, лихорадка, хирургические вмешательства, инфекции, гиперглюкагонемия
Факторы, снижающие детоксицирующую функцию печени Повышение уровня TNF- α	Алкоголь, лекарства, экзо- и эндотоксины, инфекция (10–18%), запор Алкогольный гепатит тяжелого течения Бактериальная транслокация
Связывание ГАМК-рецепторов	Производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина (10–15%)
Метаболические нарушения	Ацидоз, азотемия (25–30%), гипогликемия
Электролитные нарушения	Снижение в сыворотке крови концентрации калия, натрия, магния, повышение уровня марганца
Циркуляторные нарушения	Гиповолемия, гипоксия
Подавление синтеза мочевины	Диуретики (25–30%), уменьшение уровня цинка, ацидоз

Клиника ПЭ

В клинической картине доминируют **когнитивные** (варьирующие от минимальных изменений до комы) и **двигательные** (ригидность мышц, затрудненная речь, тремор и др.) нарушения.

К клиническим проявлениям *минимальной ПЭ* относятся:

- Нарушение зрительного восприятия
- Снижение внимания и памяти
- Замедление процесса мышления
- Нарушение концентрации внимания
- Снижение работоспособности
- Снижение скорости реакции
- Раздражительность

Имеющиеся нейропсихологические нарушения приводят к затруднениям при вождении автомобиля.

Клиника ПЭ

У больных с ПЭ можно выявить повышение мышечного тонуса, замедленность движений, атаксию, постуральные расстройства или гиперрефлексию и тремор (включая астериксис).

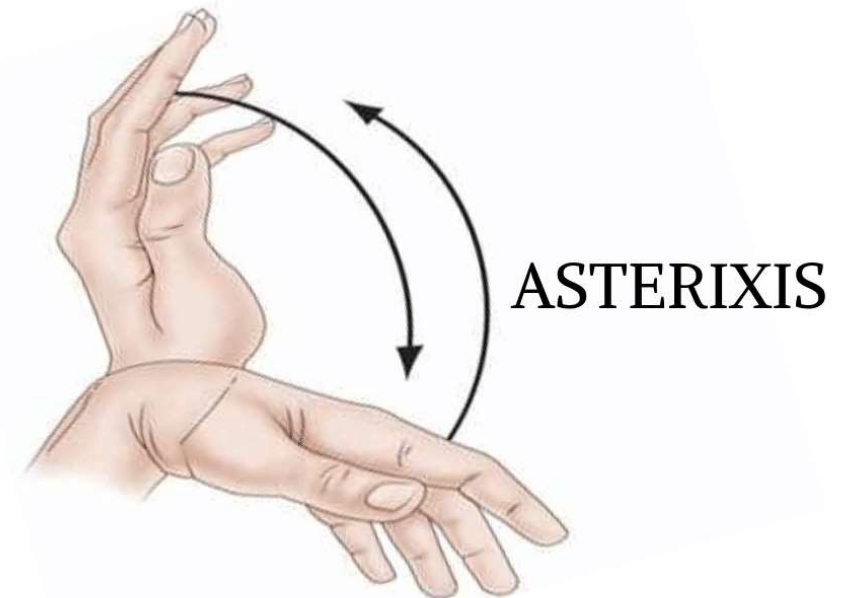
Помимо перечисленных выше неврологических расстройств, для ПЭ характерны нарушения сна, пищевого поведения и сексуальной активности



Астериксис, или «порхающий (хлопающий) тремор», характерен для ПЭ и по сути представляет собой миоклоническое нарушение позы. Эпизоды падения возникают как проявление «молчания» тонически напряженной мышцы в течение 50–200 мс.

Астериксис может быть как односторонним, так и билатеральным, он не патогномоничен для ПЭ и может возникать при других состояниях — уремии, гиперкапнии, как осложнение при лечении карбамазепином или препаратами лития.

Астериксис может возникать не только в кистях, но и в других частях тела (ноги, полуопущенные веки). Билатеральный астериксис более характерен для ПЭ и других дисметаболических расстройств, односторонний — для органического поражения головного мозга.



Клиника ПЭ, обусловленной фульминантной печеночной недостаточностью

Печеночную недостаточность расценивают как *фульминантная* («молниеносная»), если она развивается в течение 8 нед после появления первых симптомов заболевания или в течение 2 нед после клинической манифестации желтухи.

Три клинических синдрома фульминантной печеночной недостаточности — гипокоагуляция, ПЭ, желтуха (последняя отмечается не всегда).

- ◆ У большинства больных развитию ПЭ предшествует желтуха.
- ◆ Печеночная недостаточность быстро прогрессирует с развитием коматозного состояния.
- ◆ В самом начале могут отмечаться тошнота, рвота, боли в животе в сочетании с такими психоневрологическими расстройствами, как делирий или мании.
- ◆ На 2-й и 3-й стадиях ПЭ в неврологическом статусе может выявляться астериксис.
- ◆ Переходу в 3-ю и 4-ю стадии ПЭ обычно предшествуют возбуждение больных и галлюцинации.
- ◆ В ряде случаев течение ПЭ настолько злокачественное и молниеносное (обусловленное массивным некрозом печени), что у больных не успевает развиться желтуха.

Клиника ПЭ, обусловленной фульминантной печеночной недостаточностью

- ◆ В подобных случаях особое значение в диагностике приобретает увеличение протромбинового времени.
- ◆ Уровень аммиака в сыворотке крови слабо коррелирует с наличием и тяжестью ПЭ, однако при фульминантной печеночной недостаточности такая корреляция прослеживается в отношении выраженности внутричерепной гипертензии.
- ◆ При развитии церебрального отека отмечаются повышение артериального давления, брадикардия, в тяжелых случаях — децебрационная ригидность, отек дисков зрительных нервов и эпилептические припадки.
- ◆ Смерть наступает вследствие сдавления ствола мозга и остановки дыхания.

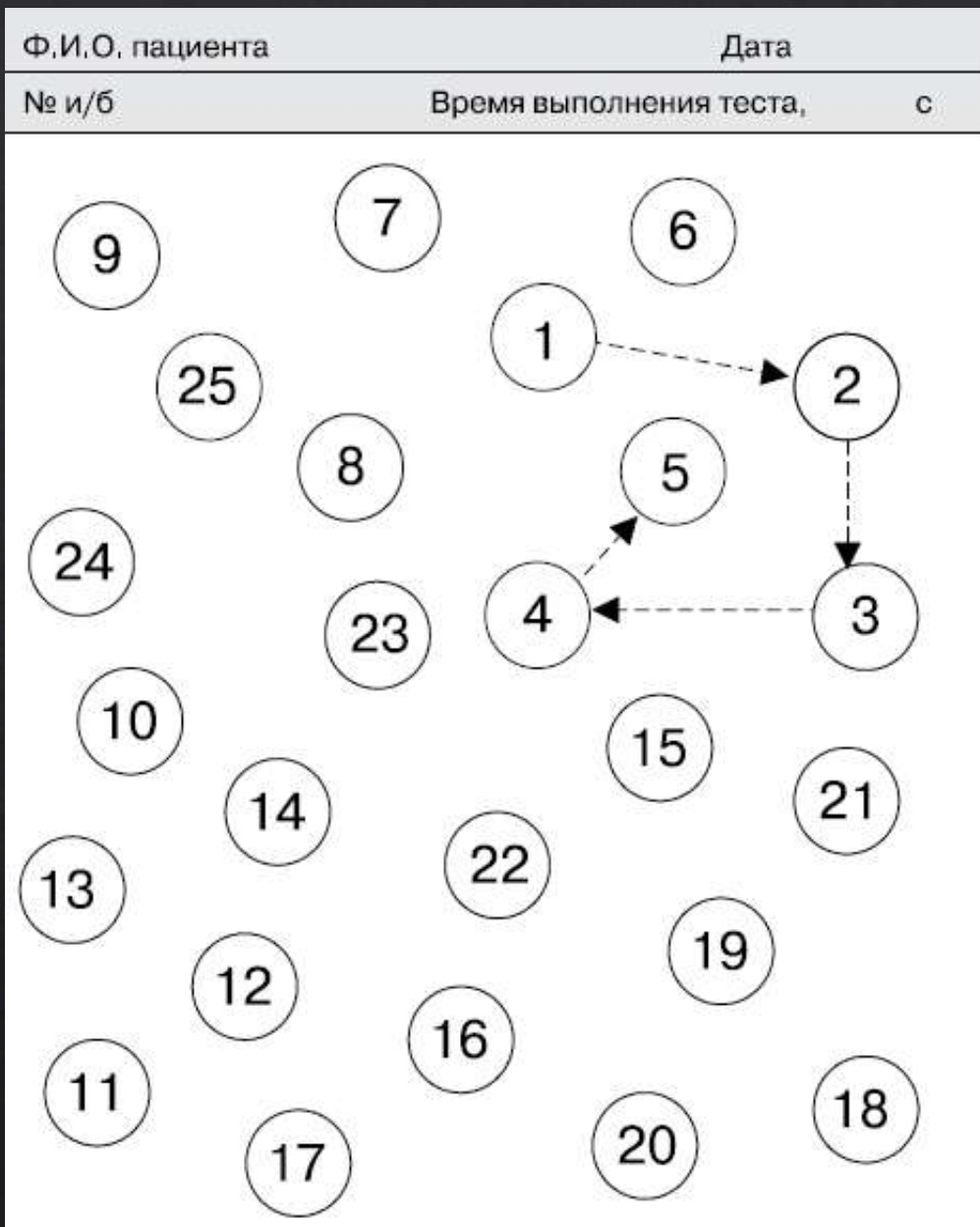
Диагностика ПЭ

Пациенты, подлежащие скринингу для выявления ранних стадий печеночной энцефалопатии среди больных циррозом печени

Группы риска

Пациенты, предъявляющие жалобы на когнитивные расстройства
Лица, не способные выполнять рутинную работу

Водители автотранспорта; лица тех профессий, которые нуждаются в концентрации внимания и координации движений: «*Я испытываю трудности в выполнении привычной работы ...*»
Пациенты, жалующиеся на снижение внимания: « Я часто путаю ...»
Лица, отмечающие снижение памяти: «Я часто забываю ...»
Для более точного представления о пациенте целесообразна беседа с родственниками и/или сослуживцами



Интерпретация результатов теста связи чисел

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41–60	1	0–1
61–90	2	1–2
91–120	3	2
>120	4	2–3

Чувствительность психометрических тестов в выявлении ПЭ составляет 70–80%.

Рис.2. Тест связи чисел

Диагностика ПЭ

Лабораторные методы. Определение уровня аммиака в крови является недостаточно информативным методом.

Методы структурной нейровизуализации имеют ограниченную ценность: отмечается повышение интенсивности сигнала в области бледного шара при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), которое характерно не только для ПЭ, но и для других состояний (отравлении марганцем, фульминантной ПЭ, парентеральном питании, нейрофиброматозе и тромбозе портальной вены в отсутствие цирроза печени).

Магнитно-резонансная спектроскопия. При исследовании выявляется повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества мозга, а также снижение соотношения миоинозитол/креатин и повышение пика глутамин в сером и белом веществе мозга. Все эти изменения коррелируют со степенью тяжести ПЭ. Чувствительность данного метода приближается к 100%.

Диагностика ПЭ

ЭЭГ головного мозга

Данные ЭЭГ, которые становятся явными на 2-й стадии и проявляются уплощением кривой альфа-ритма с последующим появлением тета- и дельта-активности.

При ПЭ 0–1-й стадий электроэнцефалография проводится с использованием вызванных зрительных потенциалов.



Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии

Клинический признак	Субдуральная гематома	Алкогольный делирий	ПЭ
Типичный симптом	Боль при поколачивании черепа	Галлюцинации	Астериксис
Анамнез	Травма (событие, которое часто забывается)	Абстиненция после длительного запоя	Разрешающие (триггерные) факторы
Дезориентация в пространстве и времени	Меняется	Выраженная	Появляется при ПЭ 2-й стадии
Поведение	Меняется	Очень беспокойное, агрессивное	Спокойное, при ПЭ 3-й стадии может быть агрессивным
Галлюцинации, страх	Не характерны	Ярко выражены	Очень редко
Моторика	Зависит от локализации гематомы	Сильное моторное беспокойство	Замедление
Тремор	Не характерен	Мелко- и среднеразмашистый	Астериксис
Речь	Зависит от локализации гематомы	Быстрая	Замедлена, смазана
Глазные симптомы	Изменение зрачка	—	—
Судороги	+	++++	—

Лечение ПЭ

Направления терапевтических воздействий при ПЭ следующие:

- ◆ Выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени;
- ◆ Устранение триггерных и отягощающих факторов ПЭ;
- ◆ Санація кишечника;
- ◆ Уменьшение образования и абсорбции аммиака.

Диетические рекомендации

Необходимо отметить, что белок молочного и растительного происхождения переносится лучше, чем животный белок (по-видимому, вследствие низкого содержания ароматических аминокислот). Кроме того, пища растительного происхождения способствует снижению рН содержимого толстой кишки, что приводит к уменьшению образования ионизированной формы аммиака.

В итоге большинству больных удастся достигнуть уровня потребления растительного белка 30–40 г/сут. Строгая вегетарианская диета (содержание растительного белка до 120 г/сут), как правило, хорошо переносится.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью способствуют увеличению мышечной массы, в результате чего повышается детоксикация аммиака, которая частично происходит в скелетной мускулатуре.

Лечение ПЭ

- ◆ В лечении и профилактике ПЭ важнейшее место отводят методам, позволяющим уменьшить образование и абсорбцию аммиака. С этой целью на разных стадиях ПЭ широко используют **неадсорбирующийся дисахарид лактулозу и неабсорбирующийся углеводородный спирт лактитол**.
- ◆ При приеме этих препаратов внутрь они подвергаются метаболическим превращениям под действием микрофлоры толстой кишки с образованием молочной, уксусной и муравьиной кислот.
- ◆ Лактулозу назначают в дозе 30–40 мг 4 раза в сутки.
- ◆ Больным, находящимся в коме, лактулозу вводят *per rectum* в значительно больших дозах (300 мл на 700 мл воды).
- ◆ **NB!** Следует учитывать, что при лечении лактулозой существует риск развития центрального понтинного миелинолиза, связанного с колебаниями уровня натрия в крови, к которому пациенты с ПЭ очень чувствительны.

Лечение ПЭ

Больным с ПЭ, рефрактерной к терапии лактулозой, целесообразно ограничить потребление белка с пищей до 1–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки, что приведет к уменьшению образования аммиака в толстой кишке.

Еще большее ограничение потребляемого белка показано пациентам, находящимся в коме (4-я стадия ПЭ), однако по мере улучшения их состояния количество белка увеличивают на 10 г каждые 3–5 дней до достижения предела переносимости.

Следует избегать длительного использования низкобелковой диеты (белок менее 1 г/кг в сутки)!

Лечение ПЭ

В лечении ПЭ применяют антибиотики, эффект которых основывается на их воздействии на микроорганизмы, продуцирующие азотистые соединения в желудочно-кишечном тракте.

При лечении ПЭ используют и другие антибиотики — паромомицин, метронидазол и ванкомицин. Убедительных доказательств эффективности этих препаратов не получено, а возможность развития нежелательных эффектов (инфекция, вызываемая *Clostridium difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, мальабсорбция) препятствует их применению в качестве препаратов «первой линии» при лечении ПЭ.

В условиях повышенной проницаемости кишечной стенки при циррозе печени возрастает опасность выраженных нежелательных эффектов неомицина (ото- и нефротоксичность), метронидазола (периферическая нейротоксичность), ванкомицина (развитие бактериальной резистентности).

Лечение ПЭ

Антибиотик рифаксимин-α — полусинтетическое производное рифамицина, который обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий.

Рифаксимин-α в минимальной степени всасывается в кровоток.

С помощью нейропсихологического тестирования и нейрофизиологических исследований установлено, что при приеме рифаксимицина-α могут улучшаться когнитивные функции у пациентов с ПЭ.

Для лечения больных с ПЭ рифаксимин-α назначают в дозе 400 мг 3 раза в день (1200 мг/сутки) – 7-10 суток.

Как указано в рекомендациях EASL/AASLD по лечению и профилактике ПЭ, для предотвращения рецидива выраженной ПЭ также эффективно сочетание рифаксимицина-а с лактулозой.

Лечение ПЭ

При лечении ПЭ активно применяют *L-орнитин-L-аспартат (LOLA)*, включающий два важнейших действующих вещества — орнитин (субстрат цикла мочево́й кислоты, функциональная способность которого при циррозе печени значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансаминирования). Образующийся глутамат, связывая аммиак, преобразуется в глутамин. Таким образом L-орнитин-L-аспартат стимулирует детоксикацию аммиака.

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

NB! Применение данного препарата должно быть ограничено в случае патологии почек, протекающей с явлениями почечной недостаточности с повышенным уровнем креатинина.

Лечение ПЭ

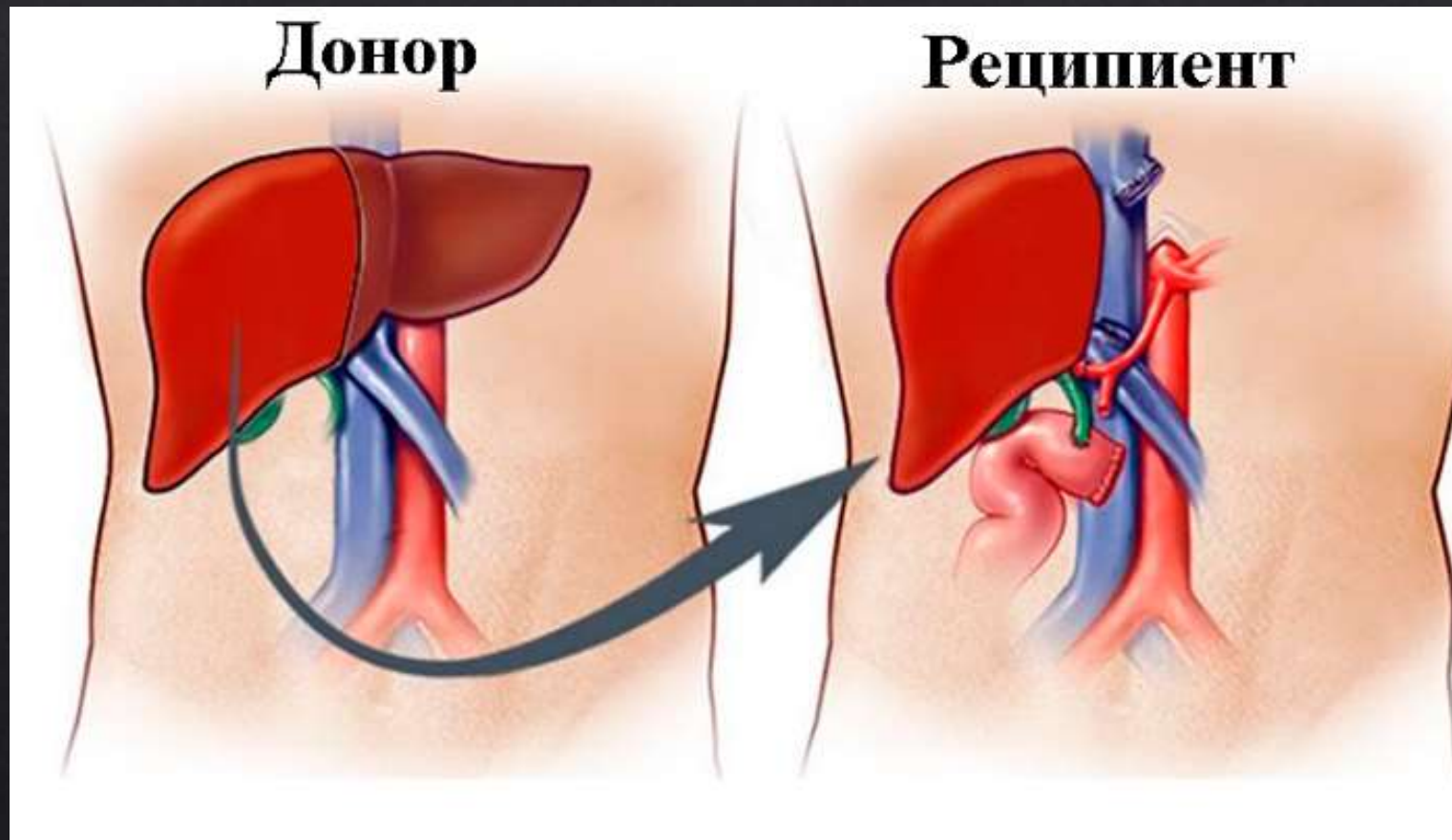
Из препаратов, непосредственно воздействующих на функции центральной нервной системы, следует отметить антагонист бензодиазепиновых рецепторов **флумазенил**, хотя для подтверждения его эффективности необходимо дальнейшее проведение исследований.

Препарат применяется внутривенно струйно в дозе 0,2–0,3 мг, затем капельно 5 мг/ч, после улучшения состояния – перорально в дозе 50 мг/сут

Как правило, флумазенил дает непродолжительный эффект восстановления сознания.

Трансплантация печени при циррозе с рецидивирующей, плохо поддающейся консервативной терапии ПЭ позволяет увеличить продолжительность жизни больных.

Средняя 5-летняя выживаемость больных после трансплантации превышает 72%.



Лечебная тактика при ПЭ, развивающейся в рамках фульминантной печеночной недостаточности

1. Показана срочная трансплантация печени. Выживаемость пациентов в течение 1 года после трансплантации по поводу фульминантной печеночной недостаточности составляет 76% и более.
2. Предположение о фульминантной печеночной недостаточности служит основанием для экстренной госпитализации больного в центр трансплантации печени.
3. С целью уменьшения выраженности внутричерепной гипертензии голову больного приподнимают на 20°, а также применяют гипотермию (до 32–33 °С).
4. Для быстрого снижения повышенного внутричерепного давления вводят маннитол или фуросемид.
5. Дексаметазон, который эффективен при некоторых вариантах повышения внутричерепного давления, при фульминантной печеночной недостаточности не оказывает действия.
6. Как можно быстрее начинают проводить специфическую этиотропную и патогенетическую терапию: введение кортикостероидов при аутоиммунном гепатите, ацетилцистеина при передозировке ацетоминофена (парацетамол), пенициллина при болезни Вильсона–Коновалова.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

