



ISSN 2219-6404

Лечебное дело

апрель
2(42)/2015

Научно-практический терапевтический журнал

Тематика журнала: *научно-практическая, научно-теоретическая, научно-методическая*
Главный редактор: *Александр Васильевич Хапалюк*
Заместитель главного редактора: *Т.А. Нечесова*
Литературный редактор: *И.Г. Давыдик*
Дизайн и верстка: *Т.В. Лукашонок*

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

| | |
|---|---|
| Гастроэнтерология и гепатология | <i>Ю.В. Горзун, Ю.Х. Мараховский, С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик</i> |
| Гематология и трансфузиология | <i>Л.А. Смирнова</i> |
| Инфекционные болезни | <i>И.А. Карпов</i> |
| Кардиология | <i>Е.С. Атрощенко, А.Г. Булгак, В.И. Козловский, Н.А. Манах, Н.П. Митьковская, А.Г. Мрочек, В.П. Подпалов, А.М. Пристром, М.С. Пристром, В.М. Пырочкин, В.А. Снежицкий, С.Г. Суджаева</i> |
| Клиническая биохимия | <i>А.Д. Таганович</i> |
| Курортология и восстановительная медицина | <i>Е.И. Калиновская, Э.С. Кашицкий, В.Б. Смычк</i> |
| Неврология | <i>В.В. Евстигнеев, С.А. Лихачев, В.В. Пономарев</i> |
| Нефрология | <i>В.С. Пилотович</i> |
| Общественное здоровье и здравоохранение | <i>Т.П. Павлович, Н.Н. Филиппевич, Р.А. Часнойть, М.В. Щавелева</i> |
| Профилактическая медицина | <i>Е.Ф. Заремба (Львов), В.Э. Сушинский</i> |
| Психосоматическая медицина | <i>С.А. Изумнов, А.В. Копытов, О.А. Скугаревский</i> |
| Пульмонология и фтизиатрия | <i>Г.Л. Гуревич, В.Л. Крыжановский, Е.А. Лаптева, А.Э. Макаревич, Е.М. Скрягина, В.П. Царев</i> |
| Ревматология | <i>Н.А. Мартусевич, Е.Л. Насонов (Москва), Т.Д. Тябут, В.В. Цурко (Москва)</i> |
| Фармакология и фармакотерапия | <i>Н.А. Бизунок, Э.А. Доценко, М.Р. Конорев, Д.А. Рождественский (Москва)</i> |
| Эндокринология | <i>Л.И. Данилова, Т.В. Мохорт, Е.А. Холодова, А.П. Шепелькевич</i> |

Учредитель и издатель: ООО «Медицинские знания»
Адрес редакции: 220049, г. Минск, ул. Черняховского, 3, к. 28
Тел. +375 17 2844049, e-mail: lechebnoe.delo@yandex.ru, akhapa@tut.by
Свидетельство о регистрации № 673 от 18.09.2009 г.
Выдано Министерством информации Республики Беларусь
Подписные индексы журнала по каталогу РУП «Белпочта»: 01048 (инд.), 010482 (вед.)
Тел. главного редактора: +375 29 7789774; +345 29 6749774

Полиграфическое исполнение: ОАО «Промпечать»
220049, г. Минск, ул. Черняховского, 3
ЛП № 02330/233 от 11.03.2009 г.
Печать офсетная. Бумага офсетная
Усл. печ. л. 9,8. Заказ № 0459. Тираж 400 экз.
Периодичность издания: 1 раз в два месяца
Автор несет ответственность за направление статей, ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях.
Мнение авторов не всегда отражает точку зрения редакции.
При использовании материалов ссылка на журнал обязательна.



ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО (2014)

Е.И. Адаменко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – часто встречающееся осложнение хронических заболеваний печени, одно из наиболее изнурительных для пациентов и их родственников, а также наиболее затратное для здравоохранения.

В 2014 г. в ведущих гепатологических журналах было опубликовано и в октябре 2014 г. в Вене на XXII Объединенной Европейской гастроэнтерологической неделе представлено Практическое руководство по ведению пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ), разработанное совместно Европейской ассоциацией по изучению печени и Американской ассоциацией по изучению заболеваний печени (AASLD/EASL Practice Guideline Subcommittee on Hepatic Encephalopathy) [4]. Документ был разработан на основе анализа литературы и результатов клинических исследований различного уровня. В данном руководстве не рассматривался патогенез ПЭ, его цель – представить практикующим врачам стандартную терминологию и клинические рекомендации по ведению пациентов с ПЭ, поскольку на сегодняшний день так и не приняты единые стандарты для определения, диагноза, классификации ПЭ, главным образом в результате недостаточных стандартизированных определений. Кроме того, лечение данного осложнения зависит от местных стандартов и личных взглядов. Для характеристики доказательности рекомендаций авторы использовали Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Применялись категории уровней доказательности (от I до III), степени обоснованности рекомендаций (А – высокая, В – умеренная, С – низкая) и строгости рекомендаций (1 – строгие, 2 – мягкие) [3].

Определение. Печеночная энцефалопатия – дисфункция головного мозга, причиной которой является печеночная недостаточность и/или портосистемное шунтирование (ПСС), которая представлена широким спектром неврологических и психических нарушений от субклинических проявлений до комы.

Данное определение в соответствии с предыдущими версиями основано на понятии, что энцефалопатия – дисфункция головного мозга, а прилагательное «печеночная» подразумевает причинную связь с нарушением функции печени и/или сосудистым шунтированием.

Эпидемиология. Уровень и распространенность ПЭ связаны с тяжестью нарушений функции печени и ПСС. У пациентов с циррозом печени (ЦП) наличие проявлений ПЭ указывает на декомпенсацию заболевания. О развитии ПЭ также сообщают у пациентов без ЦП, но с ПСС.

Проявление ПЭ может быть явным, но также и скрытым, в этом случае требуются дополнительные диагностические тесты для его обнаружения.

Распространенность ПЭ у пациентов с ЦП в целом составляет 10–14 %, у пациентов с декомпенсацией ЦП 16–21 % и у пациентов с трансъюгулярным внутripеченочным портосистемным шунтом (TIPS) 10–50 %. Накопленные знания указывают, что ПЭ будет развиваться у 30–40 % пациентов с ЦП и во время течения болезни, причем в большинстве случаев неоднократно. Минимальная ПЭ или латентная ПЭ развивается у 20–80 % пациентов с ЦП.

Риск первого эпизода ПЭ составляет 5–25 % в течение 5 лет после постановки диагноза в зависимости от присутствия факторов риска, таких как инфекции, кровотечения из варикозно расширенных вен, асцит и т. п., а также сопутствующей патологии (например, сахарный диабет или гепатит С). У пациентов, перенесших приступ ПЭ, совокупный риск повторных эпизодов составляет 40 % год, а у пациентов с текущим эпизодом ПЭ имеет место 40 % совокупный риск повторения в течение 6 месяцев, несмотря на лечение лактулозой. После лечения средней совокупный однолетний риск развития ПЭ составляет 10–50 %.

В США ежегодно госпитализируется 110 тыс. пациентов с ПЭ. Хотя статистика в Европейском союзе менее доступна, частота госпитализаций подобна. Кроме того, бремя ЦП быстро увеличивается, и практические врачи будут сталкиваться с большим количеством случаев ПЭ, что позволит в будущем определить эпидемиологию ПЭ.

Клинические проявления. ПЭ включает широкий спектр неопределенных неврологических и психиатрических проявлений. В начале развития ПЭ изменяется только выполнение психометрических тестов, ориентированных на внимание, рабочую память, психомоторную скорость и зрительно-пространственные способности, а также результаты ЭЭГ и МРТ мозга.

В то время как ПЭ прогрессирует, наблюдаются изменения индивидуальности, такие как апатия, раздражительность и растормаживание, о чем могут сообщить родственники пациента, происходят очевидные изменения в сознании и двигательной функции. Изменяется режим сна с чрезмерной дневной сонливостью. Затем у пациентов развивается прогрессирующая дезориентация во времени и пространстве, причудливое поведение, грубая дезориентация и, наконец, кома. Эксперты International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) согласованно считают появление дезориентации или астериксиса как начало явной ПЭ.

У некомпозитных пациентов с ПЭ могут наблюдаться изменения моторной системы, такие как гипертония, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского. Напротив, глубокие сухожильные рефлексы могут уменьшиться и даже исчезнуть в коме,

хотя пирамидальные знаки могут все еще наблюдаться. Редко могут развиваться преходящие центральные неврологические дефициты.

При ПЭ часто встречается дисфункция экстрапирамидной системы, такая как гипомимия, ригидность мускулатуры, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и медлительность речи, дрожь подобная болезни Паркинсона, дискинезии. Однако присутствие ненамеренных движений, подобных тикам или хорее, встречается редко.

Астериксис «хлопающий тремор» часто присутствует на ранних или средних стадиях ПЭ, которые предшествуют оцепенению или коме, и характеризуется снижением постурального тона. Это легко выявляется действиями, которые требуют постурального тона, такого как гиперсгибание запястий с отделенными пальцами или ритмичным сжатием пальцев врача. Однако астериксис может наблюдаться и в других областях, таких как ноги, язык и веки. Астериксис – непатогномичный симптом ПЭ, потому что может наблюдаться при других болезнях (например, уремии) [2].

При ПЭ не всегда умственные (познавательные или поведенческие) и моторные признаки ПЭ могут быть выражены или не прогрессируют параллельно, создавая трудности в оценке степени тяжести ПЭ.

При явной ПЭ могут наблюдаться экстрапирамидные и/или пирамидные знаки, при которых посмертное исследование показывает мозговую атрофию. Это состояние ранее называли приобретенной гепатолентикулярной дегенерацией – термином, который в настоящее время рассматривается как устаревший. Однако этот, связанный с циррозом печени, паркинсонизм не отвечает на понижающую аммиак-терапию, может быть более распространен, чем первоначально считалось, у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени и встречается приблизительно в 4 % случаев.

На сегодняшний день в клинической практике широко признано, что все формы ПЭ и их проявления абсолютно обратимы, и это предположение положено в основу стратегий лечения. Однако исследования пациентов с ПЭ после трансплантации печени подвергают сомнению полную обратимость. Некоторые умственные дефициты, кроме связанных с трансплантацией, могут сохраняться и после нее.

Классификация. ПЭ следует классифицировать согласно четырем факторам.

1. По причине развития:

тип А – ПЭ, развившаяся вследствие острого повреждения печени (на фоне фульминантной печеночной недостаточности, в происхождении главная роль отводится повышению внутричерепного давления и нарастающему отеку мозга, экзогенная форма);

тип В – ПЭ, развившаяся вследствие ПСШ крови в отсутствие заболевания печени («шунтовая» энцефалопатия);

тип С – ПЭ, развившаяся вследствие ЦП (эндогенная форма).

2. По степени тяжести (табл. 1).

3. По времени возникновения:

эпизодическая;

рецидивирующая – эпизоды ПЭ происходят с временным интервалом 6 месяцев или меньше;

персистирующая – поведенческие изменения присутствуют постоянно, периодически проявления ПЭ усугубляются.

4. По наличию провоцирующих факторов:

спонтанная – без провоцирующих факторов;

с наличием провоцирующих факторов (табл. 2).

Провоцирующие факторы можно определить почти при всех приступах эпизодической ПЭ типа С, что требует их выявления и устранения.

Недавно предложена пятая классификация, при которой рассматривается наличие острой печеночной недостаточности у пациентов с хронической печеночной недостаточностью («острая-на-хроническую» печеночная недостаточность – ACLF), однако эта классификация – все еще область исследования.

Диагностика ПЭ требует выявления клинических симптомов ПЭ у пациентов с заболеванием печени и/или ПСШ и проведения дифференциального диагноза альтернативных причин дисфункции мозга. Выявление провоцирующих факторов поддерживает диагноз ПЭ.

Рекомендации:

1. ПЭ должна быть классифицирована согласно причине развития, тяжести проявления, времени возникновения и наличию провоцирующих факторов (GRADE III, A, 1).

2. ПЭ должна быть классифицирована согласно причине развития, тяжести проявления, времени возникновения и наличию провоцирующих факторов (GRADE II-2, A, 1).

Каждый случай ПЭ должен быть описан и классифицирован по всем факторам в соответствии с рекомендациями (табл. 3).

Диагностика и тестирование. Диагностика ПЭ зависит от степени тяжести ее проявлений – от простых психометрических тестов до нейрофизиологического обследования. Диагноз ПЭ, как правило, устанавливается лечащим врачом на основании оценки клинических симптомов. Определенные количественные тесты необходимы только при выполнении научных исследований. «Золотой стандарт» диагностики ПЭ – критерии West Haven (табл. 1). Однако они – субъективные инструменты с ограниченной надежностью, потому что небольшая гипокинезия, психомоторное замедление и отсутствие внимания могут легко быть пропущены при клиническом обследовании. Напротив, обнаружение дезориентации и астериксиса имеет хорошую специфичность и чувствительность, и эти симптомы выбраны в качестве маркера явной ПЭ. У пациентов со значительно измененным сознанием для его оценки широко используется шкала комы Glasgow (GCS) (табл. 4).

Когнитивная дисфункция не является трудной диагностической задачей и может быть установлена при клиническом наблюдении, а также при использовании нейропсихологического или нейрофизиологического обследования. Явная ПЭ требует исключения других причин, которые часто приводят к нарушению ментального статуса (лекарства, алкоголь, наркотики, гипонатриемия, цереброваскулярные расстройства и психические заболевания).

| Критерии West Haven и клиническое описание | | | | |
|--|------------------|---|---|--|
| Степень | ISHEN | Описание | Предлагаемые оперативные критерии | Комментарии |
| Без нарушений | | Отсутствует ПЭ, отсутствует анамнез ПЭ | Тесты нормальные | – |
| Минимальная (МПЭ) | Скрытая (covert) | Отклонение результатов тестирования или нейрофизиологические изменения без клинических проявлений | Отклонения результатов тестирования | Универсальные критерии диагноза отсутствуют. Диагноз устанавливается на основании местных стандартов и опыта |
| I | | Эйфория или беспокойство, тревожность Снижение продолжительности концентрации внимания Нарушение счета: сложения и вычитания Нарушение ритма сна | Несмотря на сохранение ориентации во времени и пространстве, у пациента, кажется, есть некоторые познавательные/поведенческие отклонения относительно его личности, выявляемой при клиническом осмотре или со слов родственников или медицинского персонала | Клинические симптомы не всегда восстанавливаемы |
| II | Явная (overt) | Летаргия или апатия Дезориентация во времени Очевидное изменение индивидуальности Ненадлежащее поведение Диспраксия Астериксис | Дезориентирован во времени (по крайней мере три неправильных ответа: число, день недели, месяц, сезон или год) ± другие упомянутые признаки | Клинические симптомы переменны, но восстанавливаемы в некоторой степени |
| III | | Сонливость или полуступор Отвечает на стимулы Грубая дезориентация Причудливое поведение | Дезориентация также и в пространстве (по крайней мере три неправильных ответа: страна, государство, город, область или место) ± другие ментальные признаки | Клинические симптомы восстанавливаемы в некоторой степени |
| IV | | Кома | Нет ответа даже на болевые стимулы | Коматозное состояние, обычно восстанавливаемое |

Таблица 2

| Провоцирующие факторы явной печеночной энцефалопатии (по убывающей частоте) | |
|---|-----------------------------------|
| Эпизодическая | Рецидивирующая |
| Инфекции | Электролитные нарушения |
| Гастроинтестинальное кровотечение | Инфекции |
| Высокие дозы диуретиков | Неидентифицированные |
| Электролитные нарушения | Запор |
| Запор | Высокие дозы диуретиков |
| Неидентифицированные | Гастроинтестинальное кровотечение |

Таблица 3

| Описание печеночной энцефалопатии | | | | |
|-----------------------------------|---------|------------------|----------------|---------------------------------|
| Тип | Степень | | Время развития | Спонтанная или спровоцированная |
| A | МПЭ | Скрытая (covert) | Эпизодическая | Спонтанная |
| B | 2 | Явная (overt) | Рецидивирующая | Спровоцированная (факторы) |
| C | 3 | | Персистирующая | |
| | 4 | | | |

Таблица 4

| Шкала комы Glasgow для оценки степени нарушения сознания | | | | | | |
|--|--------------------|--|---|-------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Признаки | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Глаза | Не открывает глаза | Открывает в ответ на болевое раздражение | Открывает в ответ на словесный приказ | Спонтанное открывание | Не применяется | Не применяется |
| Вербальные | Отсутствие речи | Нечленораздельные звуки | Отдельные невнятные слова, неадекватные ответы | Спутанная речь | Ориентирован, нормальный диалог | Не применяется |
| Моторные | Нет движений | Отсутствие двигательной реакции в ответ на болевое раздражение | Патологические сгибаемые движения в ответ на болевое раздражение (декортикация) | Сгибание / отдергивание | Локализует болезненный стимулы | Выполняет команды |

Тестирование для установления минимальной или скрытой печеночной энцефалопатии. Скрытая (covert) ПЭ включает МПЭ и явную (overt) I ст. Минимальная (латентная) печеночная энцефалопатия (МПЭ) – ПЭ, при которой нет клинических проявлений. При этой степени ПЭ присутствуют только отклонения психометрических и нейрофизиологических тестов, для ее диагностики предлагается использование по крайней мере двух тестов в зависимости от местных популяционных норм и доступности. Тестирование на МПЭ важно, потому что это может предсказать развитие явного эпизода ПЭ, указать на низкое качество жизни.

Однако эта стратегия может быть дорогостоящей, и последствия тестирования не всегда ясны, а лечение не всегда рекомендуется. Диагностика МПЭ должна осуществляться у тех пациентов, работа и повседневная деятельность которых связана с людьми, а недиагностированная МПЭ может нанести вред людям или обществу.

Тестирование должно быть сделано обученным специалистом. Если результат испытаний отрицателен, то рекомендуется повторить тестирование через 6 месяцев.

Электроэнцефалография при МПЭ может обнаружить изменения в корковой мозговой деятельности. Однако эти изменения неспецифичны и могут быть обусловлены другими причинами, например гипонатриемией, а также применением лекарств.

Лабораторное тестирование. Одни только уровни высокого уровня аммиака в крови не имеют никого диагностического, организационного или прогностического значения для пациентов со скрытой ПЭ. Если уровень аммиака проверен у пациента с явной ПЭ и он нормальный, диагноз ПЭ находится под вопросом. В случае применения аммиакснижающих лекарственных средств повторные измерения аммиака могут быть полезными для оценки эффективности лечения. Об определении аммиака сообщают в венозной, артериальной крови или плазме. Многие методы доступны, но измерения должны использоваться только при надежных лабораторных стандартах.

Сканирование головного мозга. Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) или другие методы нейровизуализации не вносят дополнительной диагностической или оценивающей информации для ПЭ. Однако в группе пациентов с ЦП повышен риск внутримозгового кровоизлияния, так что методы визуализации необходимы для исключения другой патологии.

Рекомендации:

3. ПЭ рассматривается как длительный процесс от минимальной дисфункции головного мозга до комы (GRADE III, A, 1).

4. Диагноз ПЭ выставляется после исключения других причин дисфункции мозга (GRADE II-2, A, 1).

5. ПЭ подразделяется на различные степени тяжести, снижение самостоятельного существования и потребности в помощи (GRADE III, B, 1).

6. Явная ПЭ диагностируется на основании критериев West Haven и шкалы Glasgow (GRADE II-2, B, 1).

7. Диагноз и градация минимальной и скрытой ПЭ могут быть подтверждены с помощью нейрофизиологических и психометрических тестов, которые должны быть выполнены опытными специалистами (GRADE II-2, B, 1).

8. Диагноз скрытой ПЭ может быть подтвержден с помощью нейрофизиологических и психометрических тестов, которые должны быть выполнены опытными специалистами (GRADE III, B, 2).

9. Только повышенный уровень аммиака в крови у пациентов со скрытой ПЭ не имеет ценности для диагностики ПЭ, степени тяжести или прогноза. Нормальное значение аммиака у пациентов с явной ПЭ требует переоценки диагноза (GRADE II-3, A, 1).

Лечение. Общие принципы. В настоящее время рутинно лечится только явная ПЭ. Скрытая ПЭ, не имеющая очевидных рутинных клинических проявлений, может оказать значительное влияние на ежедневное функционирование пациентов. Показанием к лечению таких лиц являются социальные обстоятельства (например, нарушение вождения автомобиля, особенности работы, когнитивные нарушения).

Рекомендации:

Общие рекомендации для ПЭ типа С:

10. Эпизод явной ПЭ (самопроизвольный или спровоцированный) нужно активно лечить (GRADE II-2, A, 1).

11. Вторичная профилактика после эпизода явной ПЭ рекомендована (GRADE I, A, 1).

12. Первичная профилактика для предотвращения эпизодов ПЭ не требуется, за исключением пациентов с ЦП с известным высоким риском развития ПЭ (GRADE II-3, C, 2).

13. Повторяющиеся неподдающиеся лечению проявления ПЭ на фоне тяжелой печеночно-клеточной недостаточности являются показанием для трансплантации печени (GRADE I).

Специфические подходы к лечению явной ПЭ (GRADE II-2, A, 1):

Рекомендуется четырехкомпонентный подход к контролю ПЭ (II-2, A, 1):

14. Инициирование заботы о пациентах с измененным сознанием.

15. Организация диагностического поиска альтернативных причин изменения ментального статуса с их устранением.

16. Определение провоцирующих факторов развития ПЭ и их коррекция.

17. Назначение эмпирической терапии ПЭ.

Комментарии к лечебной стратегии. Пациенты с более высокими уровнями ПЭ нуждаются в более интенсивном контроле и интенсивной терапии. Альтернативные причины энцефалопатии весьма частые у пациентов с прогрессирующим ЦП, что всегда требует проведения дифференциального диагноза.

Управление провоцирующими факторами имеет первостепенное значение в лечении ПЭ, почти 90 % пациентов могут лечиться только их коррекцией: это краеугольный камень лечения ПЭ.

Терапия эпизода печеночной энцефалопатии. Применение специфических лекарственных средств (ЛС) – часть лечения ПЭ. Большинство ЛС не были



проверены строгими рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ). В настоящее время основными ЛС являются неабсорбируемые дисахариды (лактолоза), антибиотики (рифаксимин). Другие ЛС, такие как аминокислоты с разветвленной цепью внутрь, L-орнитин-L-аспартат (LOLA) внутривенно, пробиотики, другие антибиотики, также используются при отсутствии эффекта от основных ЛС. У пациентов, которые не могут глотать или с высоким риском аспирации, может использоваться назогастральный зонд.

Неабсорбируемые дисахариды. Лактулоза обычно используется в качестве начального лечения явной ПЭ. Большие метаанализы не полностью поддерживают лактулозу для лечения ПЭ. Несмотря на то, что по техническим причинам лактулоза не включалась в самые масштабные исследования, это ЛС продолжает широко использоваться. Отсутствие эффекта от применения лактулозы должно быть поводом для поиска неустановленных провоцирующих факторов и конкурирующих причин ухудшения энцефалопатии.

Дозирование лактулозы должно быть начато с 25 мл сиропа каждые 1–2 ч до появления по крайней мере двух эпизодов мягкого стула. Впоследствии дозирование титруется для поддержания частоты стула 2–3 раза в сутки. Есть ложное представление об отсутствии эффекта низких доз лактулозы. Кроме того, необходимо помнить об опасности злоупотребления лактулозой, приводящей к осложнениям – аспирации, дегидратации, гипернатриемии, раздражения кожи перианальной области; злоупотребление может даже стать провоцирующим фактором ПЭ.

Рифаксимин использовался для терапии ПЭ во многих испытаниях в сравнении его с плацебо, другими антибиотиками, неабсорбируемыми дисахаридами. Исследования показали положительные терапевтические эффекты рифаксимины, эквивалентные или превосходящие сравниваемые ЛС с хорошей толерантностью. Долгосрочная циклическая терапия рифаксимином более 3–6 месяцев была изучена в трех испытаниях (два по сравнению с неабсорбируемыми дисахаридами и одно с неомицином) и показала эквивалентные результаты. Международное исследование с пациентами, имевшими ранее два эпизода ПЭ, показало превосходство рифаксимины для поддержания ремиссии.

Другие методы лечения. Много ЛС применялось для лечения ПЭ, но данные для поддержки их использования ограничены, предварительны или недостаточны. Большинство этих ЛС может безопасно использоваться, несмотря на их ограниченную доказанную эффективность.

Разветвленные аминокислоты. Обновленный метаанализ 8 РКИ показал, что оральный прием формул, обогащенных разветвленными аминокислотами, улучшает проявления эпизодической ПЭ, явной ПЭ и МПЭ. Эффект внутривенного введения разветвленных аминокислот при эпизодической ПЭ отсутствовал.

Метаболические «уборщики» аммиака. Эти препараты много лет использовались для коррекции врожденных дефектов цикла мочевины для улучшения ее экскреции почками. Различные препараты

в настоящее время рассматриваются как перспективные (орнитин фенилацетат, глицерил фенилбутират).

L-орнитин-L-аспартат (LOLA). РКИ внутривенного введения у пациентов с персистирующей ПЭ показал положительный эффект в отношении психометрических тестов и венозного постпрандиального уровня аммиака. Оральные добавки LOLA неэффективны.

Пробиотики. Недавнее открытое исследование лактулозы, пробиотиков или плацебо у пациентов с ЦП показало эффект лактулозы и пробиотиков по сравнению с плацебо без различий между видами лечения.

Ингибиторы глутаминазы. Интестинальные ингибиторы глутаминазы могут использоваться для снижения продукции аммиака в пищеварительном тракте.

Неомицин. Этот антибиотик широко использовался в прошлом для лечения ПЭ и все еще имеет своих сторонников, является известным ингибитором глутаминазы.

Метронидазол. Краткосрочная терапия метронидазолом также имеет сторонников. Однако ото-, нефро- и нейротоксичность делают метронидазол непривлекательным для непрерывного долгосрочного использования.

Флумазенил. Этот препарат используется нечасто. Он кратковременно улучшает ментальный статус без его восстановления или улучшения выживания. Эффект может иметь значение в жизнеугрожающих ситуациях, чтобы избежать искусственной вентиляции. Эффект может быть полезным и в трудных диагностических ситуациях, например, если предполагается токсический эффект бензодиазепинов.

Слабительные. Относительно простых слабительных, не обладающих пребиотическими свойствами дисахаридов, публикации отсутствуют.

Альбумин. Недавнее РКИ с использованием рифаксимины в сочетании с альбумином или физиологическим раствором показало эффект разрешения ПЭ с лучшей выживаемостью на фоне введения альбумина.

Рекомендации:

18. Идентификация и устранение провоцирующих ПЭ факторов (GRADE II-2, A, 1).

19. Лактулоза – препарат первого выбора для лечения ПЭ (GRADE II-1, B, 1).

20. Рифаксимин – эффективная дополнительная терапия к лактулозе (GRADE I, A, 1).

21. Пероральные препараты разветвленных аминокислот могут использоваться в качестве альтернативной терапии или дополнительного препарата для лечения пациентов, не отвечающих на обычную терапию (GRADE I, B, 2).

22. L-орнитин-L-аспартат внутривенно может использоваться в качестве альтернативной терапии или дополнительного средства для лечения пациентов, не отвечающих на обычную терапию (GRADE I, B, 2).

23. Неомицин – альтернативный выбор для лечения ПЭ (GRADE II-1, B, 2).

24. Метронидазол – альтернативный выбор для лечения ПЭ (GRADE II-3, B, 2).

Профилактика явной печеночной энцефалопатии после эпизода явной ПЭ. РКИ применения лактулозы для поддержания ремиссии после явной ПЭ отсутствуют, однако лактулоза широко рекомендуется на практике. Имеются единичные исследования, которые показывают положительный эффект лактулозы, в том числе после верхнего гастроинтестинального кровотечения. Лучше всего доказаны эффекты рифаксимины в комбинации с лактулозой.

Печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS). ПЭ и TIPS – известная проблема. Лактулоза и рифаксимин не показали преимуществ по сравнению с плацебо. В документе обсуждаются технические детали шунтирования в связи с риском ПЭ.

Рекомендации:

25. Лактулоза рекомендуется для профилактики рецидивов ПЭ после первоначального эпизода (GRADE II-1, A, 1).

26. Рифаксимин целесообразно добавлять к лактулозе для профилактики рецидива ПЭ после второго эпизода (GRADE I, A, 1).

27. Обычная профилактическая терапия (лактулоза и рифаксимин) не рекомендуется для профилактики ПЭ, развившейся вследствие наложения TIPS (GRADE III, B, 1).

Прекращение профилактической терапии.

Есть почти унифицированная тактика продолжения лечения неопределенно долго после успешно купированного эпизода ПЭ. Продолжительная профилактика может быть обоснована для пациентов с высоким риском рецидивов. Однако часто рецидивы происходят вследствие провоцирующих факторов. Если этими факторами можно управлять, рецидивов ПЭ можно избежать и терапия может быть прекращена. Риск развития повторных эпизодов ПЭ увеличивается при ухудшении функции печени. Если у пациентов со временем улучшается функция печени и увеличивается масса мышц, профилактическое лечение можно прекратить.

Рекомендации:

28. В случае устранения провоцирующих факторов (инфекция, кровотечение) или улучшения функции печени либо нутритивного статуса профилактическая терапия может быть прекращена (GRADE III, C, 2).

Лечение минимальной или скрытой печеночной энцефалопатии. Хотя терапия минимальной или скрытой ПЭ стандартом не является, были выполнены исследования с изучением нескольких способов терапии. Испытания охватывают гамму от маленьких открытых исследований до больших РКИ с использованием вариантов лечения пробиотиками, лактулозой и рифаксимином. В большинстве исследований продолжительность лечения была менее 6 месяцев и не отражала полностью условия. В небольшом количестве исследований использовались клинически соответствующие конечные точки. Большинство из них показало улучшение основного когнитивного статуса, но способы диагностики были разными. Исследования лактулозы и рифаксимины продемонстрировали улучшение качества жизни, вождения автомобиля и работы. Пробиотики также были изучены, но ис-

пользовались разные типы микроорганизмов и различные дозы, в связи с чем результаты исследований трудно сопоставимы. Из-за различных методов, применяемых для определения минимальной и скрытой ПЭ, разных конечных точек, краткосрочности лечения и отличающихся ЛС, используемых в испытаниях, лечение минимальной ПЭ на данном этапе не рекомендуется. Исключения могут быть сделаны в зависимости от конкретного случая.

Рекомендации:

29. Обычно лечение не рекомендуется, только в исключительных случаях в индивидуальном порядке (GRADE II-2, B, 1).

Питание. Модуляция метаболизма азота крайне важна для управления всеми видами ПЭ. Недавно вышло руководство ISHEN по питанию пациентов с ЦП с ПЭ [4]. Мальнутриция – частое плохо диагностируемое осложнение, которое наблюдается у 75 % пациентов от умеренной до серьезной белково-энергетической недостаточности с потерей массы мышц и энергии. Хроническое ограничение белка при ЦП вредно, потому что пациент нуждается в большем по сравнению со здоровыми потреблении белка из-за ускоренного метаболизма. Мальнутриция и потеря большей части мышц – фактор риска развития ПЭ и других осложнений ЦП. Саркопения – важный отрицательный предиктор у пациентов с ЦП. Все пациенты с ПЭ должны подвергаться оценке состояния питания. У раздетого пациента особое внимание обращается на структуру мышц в области плеч и ягодиц.

Большинство пациентов с ПЭ могут выполнять требования питания. Терапия должна отвечать требованиям умеренной гипералиментации. Необходимо поощрять маленькие приемы пищи, равномерное распределение пищи в течение дня и перекус поздней ночью, предотвращение голодания. Глюкоза может быть самым легкодоступным источником энергии, но не должна быть использована как единственная пища. Гипералиментация должна быть через рот, при невозможности – через гастральный зонд или парентерально. Питание должно быть начато без задержки и контролироваться в ходе наблюдения пациента. Использование поливитаминовых средств обычно рекомендуется, хотя нет никаких устойчивых данных по выгоде витаминов и минеральных добавок. Микронутриенты добавляются в случаях доказанных потерь. Добавки цинка рассматриваются в качестве лечебного фактора ПЭ. При подозрении на синдром Wernicke добавляются большие дозы тиамина парентерально перед любым введением глюкозы. Назначение больших количеств жидкостей должно соотноситься с риском гипонатриемии, особенно у пациентов с прогрессирующим ЦП. Если корректируется тяжелая гипонатриемия, это должно выполняться медленно.

Соглашение предписывает избегать низкобелкового питания. Однако определенная степень ограничения белка может быть неизбежной в первые несколько дней лечения явной ПЭ, но не должна быть пролонгирована. При сокращении потребления белка предпочтительна замена животных белков белками молока либо растительными белками или добавками разветвленных аминокислот. Прием разветвленных

Профилактика явной печеночной энцефалопатии после эпизода явной ПЭ. РКИ применения лактулозы для поддержания ремиссии после явной ПЭ отсутствуют, однако лактулоза широко рекомендуется на практике. Имеются единичные исследования, которые показывают положительный эффект лактулозы, в том числе после верхнего гастроинтестинального кровотечения. Лучше всего доказаны эффекты рифаксимины в комбинации с лактулозой.

Печеночная энцефалопатия после трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS). ПЭ и TIPS – известная проблема. Лактулоза и рифаксимин не показали преимуществ по сравнению с плацебо. В документе обсуждаются технические детали шунтирования в связи с риском ПЭ.

Рекомендации:

25. Лактулоза рекомендуется для профилактики рецидивов ПЭ после первоначального эпизода (GRADE II-1, A, 1).

26. Рифаксимин целесообразно добавлять к лактулозе для профилактики рецидива ПЭ после второго эпизода (GRADE I, A, 1).

27. Обычная профилактическая терапия (лактулоза и рифаксимин) не рекомендуется для профилактики ПЭ, развившейся вследствие наложения TIPS (GRADE III, B, 1).

Прекращение профилактической терапии.

Есть почти унифицированная тактика продолжения лечения неопределенно долго после успешно купированного эпизода ПЭ. Продолжительная профилактика может быть обоснована для пациентов с высоким риском рецидивов. Однако часто рецидивы происходят вследствие провоцирующих факторов. Если этими факторами можно управлять, рецидивов ПЭ можно избежать и терапия может быть прекращена. Риск развития повторных эпизодов ПЭ увеличивается при ухудшении функции печени. Если у пациентов со временем улучшается функция печени и увеличивается масса мышц, профилактическое лечение можно прекратить.

Рекомендации:

28. В случае устранения провоцирующих факторов (инфекция, кровотечение) или улучшения функции печени либо нутритивного статуса профилактическая терапия может быть прекращена (GRADE III, C, 2).

Лечение минимальной или скрытой печеночной энцефалопатии. Хотя терапия минимальной или скрытой ПЭ стандартом не является, были выполнены исследования с изучением нескольких способов терапии. Испытания охватывают гамму от маленьких открытых исследований до больших РКИ с использованием вариантов лечения пробиотиками, лактулозой и рифаксимином. В большинстве исследований продолжительность лечения была менее 6 месяцев и не отражала полностью условия. В небольшом количестве исследований использовались клинически соответствующие конечные точки. Большинство из них показало улучшение основного когнитивного статуса, но способы диагностики были разными. Исследования лактулозы и рифаксимины продемонстрировали улучшение качества жизни, вождения автомобиля и работы. Пробиотики также были изучены, но ис-

пользовались разные типы микроорганизмов и различные дозы, в связи с чем результаты исследований трудно сопоставимы. Из-за различных методов, применяемых для определения минимальной и скрытой ПЭ, разных конечных точек, краткосрочности лечения и отличающихся ЛС, используемых в испытаниях, лечение минимальной ПЭ на данном этапе не рекомендуется. Исключения могут быть сделаны в зависимости от конкретного случая.

Рекомендации:

29. Обычно лечение не рекомендуется, только в исключительных случаях в индивидуальном порядке (GRADE II-2, B, 1).

Питание.

Модуляция метаболизма азота крайне важна для управления всеми видами ПЭ. Недавно вышло руководство ISHEN по питанию пациентов с ЦП с ПЭ [4]. Мальнутриция – частое плохо диагностируемое осложнение, которое наблюдается у 75 % пациентов от умеренной до серьезной белково-энергетической недостаточности с потерей массы мышц и энергии. Хроническое ограничение белка при ЦП вредно, потому что пациент нуждается в большем по сравнению со здоровыми потреблении белка из-за ускоренного метаболизма. Мальнутриция и потеря большей части мышц – фактор риска развития ПЭ и других осложнений ЦП. Саркопения – важный отрицательный предиктор у пациентов с ЦП. Все пациенты с ПЭ должны подвергаться оценке состояния питания. У раздетого пациента особое внимание обращается на структуру мышц в области плеч и ягодиц.

Большинство пациентов с ПЭ могут выполнять требования питания. Терапия должна отвечать требованиям умеренной гипералиментации. Необходимо поощрять маленькие приемы пищи, равномерное распределение пищи в течение дня и перекус поздней ночью, предотвращение голодания. Глюкоза может быть самым легкодоступным источником энергии, но не должна быть использована как единственная пища. Гипералиментация должна быть через рот, при невозможности – через гастральный зонд или парентерально. Питание должно быть начато без задержки и контролироваться в ходе наблюдения пациента. Использование поливитаминовых средств обычно рекомендуется, хотя нет никаких устойчивых данных по выгоде витаминов и минеральных добавок. Микронутриенты добавляются в случаях доказанных потерь. Добавки цинка рассматриваются в качестве лечебного фактора ПЭ. При подозрении на синдром Wernicke добавляются большие дозы тиамина парентерально перед любым введением глюкозы. Назначение больших количеств жидкостей должно соотноситься с риском гипонатриемии, особенно у пациентов с прогрессирующим ЦП. Если корректируется тяжелая гипонатриемия, это должно выполняться медленно.

Соглашение предписывает избегать низкобелкового питания. Однако определенная степень ограничения белка может быть неизбежной в первые несколько дней лечения явной ПЭ, но не должна быть пролонгирована. При сокращении потребления белка предпочтительна замена животных белков белками молока либо растительными белками или добавками разветвленных аминокислот. Прием разветвленных

аминокислот внутрь может использоваться для лечения ПЭ и коррекции нутритивного статуса, но внутривенное введение разветвленных аминокислот для коррекции эпизода явной ПЭ не эффективно. Польза приема разветвленных аминокислот внутрь подтверждена недавним метаанализом, основанным на 11 исследованиях. В конечном счете эффекты этих аминокислот, возможно, более важны в отношении поддержания массы тела, чем в отношении ПЭ.

Рекомендации:

30. Ежедневное потребление калорий составляет 35–40 ккал/кг идеальной массы тела (GRADE I, A, 1).

31. Ежедневное потребление белка должно быть 1,2–1,5 г/кг/день (GRADE I, A, 1).

32. Небольшие порции еды или жидкие нутритивные добавки должны быть равномерно распределены в течение дня и позднего вечера, а также необходим «ночной перекус» (GRADE I, A, 1).

33. При наличии белковой интолерантности для поддержания азотистого баланса должны быть назначены препараты разветвленных аминокислот внутрь (GRADE II-2, B, 2).

Трансплантация печени. Трансплантация печени остается единственным вариантом лечения ПЭ, если другие виды лечения не эффективны. Сама по себе ПЭ не считается показанием для трансплантации, если она не связана с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью. Однако есть случаи, когда ПЭ сильно ставит под угрозу качество жизни пациента и не может быть скорректирована несмотря на максимальную терапию.

После трансплантации ПЭ должна уменьшиться, тогда как другие нейродегенеративные расстройства могут ухудшиться. Поэтому важно отличить ПЭ от других причин снижения умственной деятельности у пациента с ЦП, таких как болезнь Альцгеймера и цереброваскулярная болезнь. Для дифференциального диагноза необходимо провести МРТ и КТ мозга и пациент должен быть оценен экспертом в области нейропсихологии и нейродегенеративных заболеваний. Пациенту и медицинским работникам следует знать, что трансплантация может вызвать ухудшение функции мозга и не все проявления ПЭ полностью обратимы после трансплантации.

Трудная и весьма распространенная проблема – развитие нарушений сознания в послеоперационный период. Поиск причины часто сложный – алкогольная болезнь печени, токсические эффекты иммунодепрессантов, неблагоприятные эффекты других ЛС, вирусные инфекции.

Экономическое значение печеночной энцефалопатии. Бремя ПЭ быстро увеличивается в связи с увеличением числа случаев и обусловлено прямыми и непрямыми затратами. Из ЛС лактулоза продолжает быть наименее дорогим и самым рентабельным лечением.

Альтернативные причины измененного ментального статуса. Неврологические проявления ПЭ неспецифичны. Поэтому должны учитываться сопутствующие нарушения функции ЦНС. Наиболее важные – почечная дисфункция, гипонатриемия, сахарный диабет, сепсис и дефицит тиамина (энцефало-

патия Wernicke), внутримозговая гематома, паренхиматозное кровоизлияние.

Гипонатриемия – независимый фактор риска развития ПЭ у пациентов с ЦП. При гипонатриемии уровень ПЭ увеличивается, эффект терапии лактулозой снижается с уменьшением концентрации натрия сыворотки.

Сахарный диабет был предложен в качестве фактора риска для развития ПЭ, особенно у пациентов с ЦП вирусной этиологии (HCV).

Повышенный риск развития ПЭ наблюдается у пациентов с ЦП с почечной дисфункцией независимо от тяжести ЦП.

Неврологические признаки наблюдаются у 21–33 % пациентов с ЦП при наличии сепсиса и у 60–68 % лиц с септическим шоком. Предполагается, что системное воспаление и гипераммониемия действуют синергетически в отношении ПЭ.

Дефицит тиамина преимущественно наблюдается у пациентов с алкогольной болезнью печени, но может быть результатом недоедания в терминальной стадии ЦП любой этиологии. В случае сомнений тиамин должен быть введен внутривенно перед содержащими глюкозу растворами.

Эффекты этиологического фактора заболевания печени в отношении головного мозга редки, за исключением алкоголя, вероятно, HCV-инфекции, а также болезни Вильсона. Когнитивная дисфункция при алкогольном ЦП связана в том числе с алкоголем и нутритивными нарушениями и неясно, насколько расстройства связаны с заболеванием печени, влиянием алкоголя и дефицита тиамина. HCV присутствует и реплицируется в пределах головного мозга, и приблизительно половина пациентов с HCV-инфекцией имеют хроническую усталость независимо от формы болезни печени. Даже у пациентов с мягкой формой заболевания печени присутствует когнитивная дисфункция, включая снижение вербального обучения, внимания, исполнительной функции и памяти. Аналогично у пациентов с первичным билиарным ЦП и первичным склерозирующим холангитом могут наблюдаться тяжелая усталость и ухудшение внимания, концентрации и психомоторной функции независимо от тяжести заболевания печени.

Диагностические меры дифференциально-го диагноза между печеночной энцефалопатией и церебральной дисфункцией других причин. Поскольку ПЭ имеет общие признаки с другими сопутствующими расстройствами и основными болезнями, дифференциальный диагноз часто затруднителен. В некоторых случаях ответ на терапию может быть лучшим подтверждением диагноза ПЭ. Как упоминалось ранее, нормальный уровень аммиака в крови у пациента с подозрением на ПЭ требует уточнения ситуации. Ни одна из диагностических мер, используемых в настоящее время, не способна дифференцировать ПЭ и другие причины дисфункции мозга. ЭЭГ может не изменяться при алкогольных нарушениях, но может изменяться при почечной дисфункции, гипонатриемии или ПЭ. Психометрические тесты в состоянии обнаружить функциональные дефициты, но не способны дифференцировать различные причины

этих дефицитов. Методы визуализации мозга были оценены для их использования в диагностике ПЭ, но результаты неутешительны. Тем не менее нейровизуализация должна быть выполнена каждому пациенту с хроническим заболеванием печени и необъяснимым изменением функции мозга, чтобы исключить структурные повреждения. В редких случаях может быть полезным применение флумазенила.

Меры после выписки из больницы. После госпитализации по поводу ПЭ должны быть решены следующие задачи:

1. Бригада врачей должна подтвердить неврологический статус перед выпиской, до какой степени неврологический дефицит пациента относится к ПЭ или другим сопутствующим заболеваниям, для соответствующего планирования выписки.

2. Оцениваются провоцирующие факторы и факторы риска развития ПЭ. Будущее лечение планируется с учетом потенциального ухудшения функции печени (острый алкогольный гепатит, аутоиммунный гепатит, HBV-гепатит), присутствия больших ПСШ и характеристики провоцирующих факторов (например, профилактика инфекции, предотвращение текущего кровотечения, действие мочегонных средств или запора).

3. После выписки пациент должен находиться под наблюдением для коррекции лечения и предотвращения новых провоцирующих факторов. Должна быть налажена связь с семьей пациента, врачом первичной медицинской помощи и другими ухаживающими лицами, чтобы все участвующие стороны поняли, как управлять ПЭ у определенного пациента и предотвращать повторные госпитализации.

Профилактика после выписки:

1. Образование пациентов и родственников должно включать знание эффектов лечения (лактuloза, рифаксимин и др.) и потенциальных побочных эффектов (например, диарея), важности приверженности к лечению, ранних признаков рецидива ПЭ и действий при рецидиве (например, слабительные

в мягких случаях, обращение к врачу общей практики или в госпиталь при лихорадке).

2. Предотвращение рецидивов: патология печени может улучшиться со временем, но обычно пациенты, которые имели ПЭ, страдают прогрессирующим ухудшением функции печени без большой надежды на функциональное улучшение и часто являются потенциальными кандидатами для трансплантации печени. Управление осложнениями ЦП (например, спонтанный бактериальный перитонит и гастроинтестинальные кровотечения) должно проводиться согласно доступным рекомендациям. Фармакологическая вторичная профилактика используется для их предотвращения.

3. Мониторинг неврологических проявлений необходим пациентам с персистирующей ПЭ для адаптации лечения. Моторная оценка должна включать оценку походки и предусмотреть риск падений.

4. Социально-экономическое значение персистирующей ПЭ, минимальной или скрытой ПЭ может быть существенным. Оно включает снижение работоспособности, ухудшение качества жизни и увеличение риска несчастных случаев. Эти пациенты часто требуют экономической поддержки и ухода.

5. Конечные точки лечения должны учитывать по крайней мере два аспекта: когнитивную функцию (улучшение одного теста как минимум) и автономию повседневной жизни (базовые и операционные способности).

6. Питание: потеря веса и саркопения могут ухудшить ПЭ, и пищевой приоритет состоит в том, чтобы обеспечить достаточное потребление белка и энергии для положительного баланса азота и увеличения массы мышц.

7. Портосистемный шунт: окклюзия доминирующего шунта может снизить уровень ПЭ у пациентов с рецидивирующей ПЭ и хорошей функцией печени. Поскольку опыт в данном вопросе ограничен, риск и польза должны быть взвешены прежде, чем использовать эту стратегию.

ЛИТЕРАТУРА

1. *The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines / P. Amodio [et al.] // Hepatology. 2013; 58: 325–336.*
 2. *Bajaj J.S., Wade J.B., Sanyal A.J. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy // Hepatology. 2009; 50: 2014–2021.*

3. *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G.H. Guyatt [et al.] // BMJ. 2008; 336: 924–926.*
 4. *Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guidelines by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver / H. Vilstrup [et al.] // Hepatology. 2014; 60: 715–735.*

Поступила 15.01.2015