



Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна,  
Н.Д. Опанасюк, І.Я. Лопух, І.А. Коруля

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Печінкова енцефалопатія: особливості медикаментозного та дієтичного лікування

### Ключові слова

Печінкова енцефалопатія, амінокислотний метаболізм, церебротоксичні речовини, меркаптани, s-адеметіонін, дієтичне харчування, медикаментозна терапія, «Гепадиф®».

Зростання захворюваності на гострі та хронічні хвороби печінки призвело до збільшення частоти печінкової енцефалопатії (ПЕ), яка розвивається внаслідок дії токсичних метаболітів амінокислотного метаболізму, насамперед аміаку, ендогенних нейротоксинів, амінокислотного дисбалансу, змін функції нейротрансмітерів та їхніх рецепторів.

Печінкова енцефалопатія — комплекс потенційно зворотних психічних та нервово-м'язових порушень, зумовлений тяжкою печінковою недостатністю. ПЕ у хворих на цироз печінки може розвинутися під впливом тригерних чинників, до яких належать шлунково-кишкові кровотечі, інфекції, зокрема бактеріальний асцит-перитоніт, прийом седативних препаратів і транквілізаторів, алкоголю, надлишкове вживання тваринних білків, хірургічне втручання з приводу інших захворювань, парацентез з видаленням великої кількості асцитичної рідини [1].

Головний мозок дуже чутливий до змін у харчуванні, тому організм ізолював його від загального кровоплину складною системою фільтрації — гематоенцефалічним бар'єром (ГЕБ). Через ГЕБ у мозок надходить обмежена та строго контролювана кількість харчових речовин, зокрема амінокислот. При проходженні криз ГЕБ амінокислоти конкурують між собою. При амінокислотному дисбалансі деякі амінокислоти взагалі можуть не потрапляти в мозок. Транспорт певних амінокислот у центральну нервову систему здійснюється за наявності інших речовин. На-

приклад, триптофан краще потрапляє в мозок за наявності глюкози.

Незважаючи на наявність ГЕБ, концентрація амінокислот у головному мозку вища порівняно з їхнім вмістом у печінці та у 8 разів перевищує аналогічний показник у плазмі крові. В головному мозку відбувається активний метаболізм амінокислот, а саме: процеси дезамінування, трасамінування, модифікація ланцюга, декарбоксілювання з утворенням біогенних амінів. Деякі амінокислоти в мозку виконують функцію нейромедіаторів (глутамат, гамма-аміномасляна кислота, аспартат, гліцин). Унаслідок декарбоксілювання амінокислоти тирозину утворюється дофамін, який є джерелом синтезу норадреналіну та адреналіну. Нейромедіатори вибірково зв'язуються з відповідними рецепторами, стимулюючи клітини мозку та нервової системи виконувати свої специфічні функції [9].

Згідно з консенсусом по ПЕ, прийнятим робочою групою, до складу якої ввійшли гепатологи, неврологи та нейрофізіологи, на 11-му Всесвітньому конгресі гастроентерологів у Відні в 1998 р., виділяють такі типи ПЕ:

1. Тип А — ПЕ внаслідок гострої печінкової недостатності. Цей тип ПЕ характеризується високою летальністю і розвивається у хворих без попереднього захворювання печінки або при його тривалому безсимптомному перебігу, який вперше виявляється печінковою недостатністю. Прогноз при цій формі ПЕ несприятливий — до 80 % смертності. Основним методом лікування є термінова пересадка печінки.

2. Тип В — ПЕ у хворих із порто-системним шунтуванням крові без попереднього захворювання печінки. Цей тип ПЕ розвивається внаслідок позапечінкової портальної гіпертензії, зумовленої обструкцією воротної і/або селезінкової вен, наприклад, при вроджених порто-кавальних анастомозах, вроджених тромбофіліях, мієлопроліферативних захворюваннях, хірургічних втручаннях на органах черевної порожнини, хірургічних порто-системних шунтах, пухлинному тромбозі. Хворі з великими порто-системними шунтами без попереднього ураження печінки є резистентними до розвитку тяжкої ПЕ, навіть після масивних кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу. ПЕ у цих хворих добре коригується дієтою.

3. Тип С — ПЕ у хворих на цироз печінки з порто-системним шунтуванням крові.

Виділяють епізодичну, спонтанну, рецидивуючу, персистуючу, або хронічну, ПЕ. Епізодична ПЕ — найчастіша форма ПЕ у хворих на цироз печінки, яка характеризується короткими (від кількох годин на добу) епізодами порушення свідомості і розвивається під впливом відомого провокуючого чинника. При спонтанній ПЕ не вдається виявити провокуючий чинник. Порушення свідомості виникають при виключенні провокуючого чинника. Для рецидивуючої ПЕ характерним є розвиток 2 та більше епізодів ПЕ. Персистуюча, або хронічна, форма ПЕ може бути помірною і тяжкою. Характерним є тривалий перебіг (28 днів та більше) [2].

Крім цього, виділяють початкову, 1-шу та 2-гу стадії ПЕ.

ПЕ є результатом дії ендогенних нейротоксинів, які в нормі інактивуються в печінці [3]. При ураженні печінки в крові збільшується вміст близько 20 речовин, які потенційно здатні спричинити мозкову дисфункцію. Серед церебротоксичних речовин головне місце займає аміак — кінцевий продукт білкового метаболізму, а також аміак, що надходить з кишечника у загальний кровоплин по портокавальних анастомозах, минаючи печінку. У подальшому аміак у неіонізованій формі легко проникає крізь ГЕБ, спричиняючи токсичний вплив на ЦНС [5, 6].

До групи ендогенних нейротоксинів належать також меркаптани, коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти, похідні фенолу, індолу. Меркаптани являють собою продукти бактеріального гідролізу амінокислот, що містять сірку (метіонін, цистеїн, цистин), і переважно локалізуються у товстій кишці. В нормі їхнє знешкодження відбувається у печінці [11]. При печінково-клітинній недостатності зростає концентрація меркаптанів у крові, і вони стають причиною особливого солодкуватого «печінкового» запаху з роту.

Другою важливою причиною ПЕ є амінокислотний дисбаланс, що призводить до синтезу несправжніх нейротрансмітерів. При цирозі печінки відмічається збільшення рівня ароматичних амінокислот — фенілаланіну, тирозину і триптофану, а також зниження вмісту амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом — валіну, лейцину, ізолейцину. Коефіцієнт Фішера (валін + лейцин + ізолейцин / фенілаланін + тирозин) у нормі дорівнює 3,0—4,5, при печінковій енцефалопатії він знижується до 1 та нижче [7, 8].

Внаслідок підвищення надходження ароматичних амінокислот у головний мозок утворюються несправжні медіатори — октопамін, бета-фенілетаноламін, які є значно менш активними, ніж справжні медіатори допамін та норадреналін. Крім того, гамма-аміномасляна кислота, що утворюється в кишках, унаслідок порто-системного шунтування крові потрапляє у загальний кровоплин та проникає у головний мозок, де спричиняє гальмівний ефект.

У розвитку ПЕ певне значення має порушення кислотно-основного стану та обміну електролітів, особливо магнію. Внаслідок цих порушень погіршуються процеси біологічного окиснення у мозку, зменшується продукція енергії у мозковій тканині, пригнічується діяльність ЦНС, що виявляється низкою неспецифічних психічних та неврологічних розладів [13].

#### **Лікувальна тактика при ПЕ передбачає такі заходи:**

1. Виявлення та усунення провокуючих чинників.
2. Загальні заходи.
3. Дієтичне харчування.
4. Зменшення надходження аміаку та інших токсинів з кишечника.
5. Профілактика прогресування ураження печінки.

#### *Виявлення та усунення провокуючих чинників*

При появі ознак ПЕ у хворих з хронічними захворюваннями печінки необхідно виявити та усунути провокуючі чинники, до яких належать шлунково-кишкова кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, виразок та ерозій шлунка і дванадцятипалої кишки; інфекції дихальної і сечової систем, спонтанний бактеріальний перитоніт; надмірне надходження білка з їжею; вживання алкоголю; неконтрольована діуретична терапія; лапароцентез без адекватної корекції водно-електролітного обміну; прийом седативних препаратів і транквілізаторів; приєднання медикаментозного гепатиту внаслідок по-

Таблиця. **Провокуючі чинники та механізм розвитку ПЕ**

Чинник	Механізм
Кровотеча (шлунково-кишкова, носова) Високий вміст білка в раціоні Закрепи Інфекції Переливання крові Фізичні навантаження	Підвищення синтезу аміаку
Дегідратація (діуретики) Надлишковий парацентез Діарея Периферична судинна дилатація Артеріальна гіпотонія Анемія	Гіпоксія печінки та зниження метаболізму токсинів печінкою
Системний алкалоз Гіпокаліємія	Підвищена дифузія аміаку крізь ГЕБ
Прийом бензодіазепінів	Активізація центральних ГАМК-бензодіазепінових рецепторів
Прийом інших психотропних ліків	Депресія центральної нервової системи
Посилене порто-системне шунтування	Зниження метаболізму токсинів унаслідок шунтування портальної крові
Прогресування ураження печінки (віруси, алкоголь, медикаменти та інші токсини, імунне запалення)	Зменшення печінкового метаболізму токсинів

ліпрагмазії та вживання препаратів для лікування хвороб інших органів та систем (таблиця).

Загальні заходи полягають у призначенні ліжкового режиму та посиленні санітарно-гігієнічного режиму приміщення, в якому перебуває пацієнт. Ліжковий режим зменшує навантаження на скелетні м'язи та зменшує їхній катаболізм. Відомо, що одним з ендогенних джерел аміаку є катаболізм білка м'язів. Посилення санітарно-гігієнічного режиму, кварцування та вологе прибирання палати, наявність маски в обслуговуючого персоналу запобігає розвитку інфекцій у хворих.

#### *Дієтичне харчування*

При гострій ПЕ в перші дні рекомендують значно зменшити кількість харчового білка. З цією метою рекомендують виключити не тільки продукти тваринного походження, а й рослинні білки, на які багаті зернові. Хворим рекомендують вживати страви з овочів та фруктів. Для зменшення катаболізму власних білків енерге-

тична цінність раціону має задовольнятися переважно за рахунок вуглеводів та збільшення кількості прийомів їжі. Хворим рекомендують вживати овочеві пюре (морквяне, гарбузове, морквяно-гарбузово-яблучне, кабачкове, картопляне), запечені овочі та фрукти, овочеві котлети, овочеві супи-пюре, фруктово-овочеві салати та запіканки. Кількість прийомів їжі — 6–8 разів на добу, невеликими порціями, що дає змогу рівномірне вивільнятися глюкозі з вуглеводів та забезпечити головний мозок основним енергетичним субстратом — глюкозою. Крім цього, в умовах ПЕ, яка є стресовим станом для організму, рівномірне надходження глюкози забезпечує енергією м'язи та зменшує їхній катаболізм і таким чином знижує надмірне вивільнення амінокислот, які мають церебротоксичний ефект. Овочі та фрукти багаті на пектин, фруктоолігоцукри, що сприяє зменшенню представників протеолітичної мікрофлори та запобігає підвищеному утворенню в кишечнику аміаку. Пектини стимулюють розвиток сахаролітичної мікрофлори, продукти життєдіяльності якої спричиняють зсув рН кишечника в кислий бік і зменшення утворення та всмоктування аміаку.

Застосування зазначеної дієти, а також очисних клізм (50 % аміаку надходить з кишечника, тому очисні клізми є швидким та ефективним методом виведення аміакогенних речовин) зменшує вміст аміаку, церебротоксичних амінокислот та інших речовин, які беруть участь у розвитку ПЕ. Овочі та фрукти, багаті на калій, що покращує водно-сольовий обмін, збільшує видільну функцію нирок та зменшує набряк мозкової тканини.

Після відновлення мозкової функції поступово в раціон вводять білкові продукти, починаючи з молочно-кислих каш з рисової та гречаної круп, а при повній стабілізації — невелику кількість страв з риби і м'яса.

При хронічній ПЕ обмеження білка залежить від тяжкості ПЕ. При початкових стадіях ПЕ в раціоні зменшують квоту білка, особливо продукти, багаті на сірковмісні амінокислоти — метіонін, цистеїн, цистит, які є джерелом синтезу меркаптанів та ароматичними амінокислотами та збільшують частку продуктів, багатих на аргінін. Найбільш значними харчовими джерелами метіоніну є ячний білок, печінка, сочевиця, м'ясо, соєві боби. Джерелом аргініну є шоколад, молочні продукти, м'ясо, овес, арахіс, соєві боби, грецькі горіхи, біле борошно, пшениця і пшеничні зародки.

Квота білка при першій стадії ПЕ становить до 40 г на добу, при другій — до 30 г, при третій та четвертій — до 20 г. При покращенні стану хво-

рих та за відсутності ознак ПЕ квота білка становить не більше ніж 70 г на добу. Для підтримки позитивного балансу азоту мінімальна кількість білка в раціоні має становити 40 г на добу.

Для того щоб не спровокувати розвиток ПЕ слід вживати страви з продуктів, які містять невелику кількість білка, або готувати змішані страви, в яких поєднують продукти з високим та незначним вмістом білка. Наприклад, кабачок, фарширований морквою та м'ясом, голубці, запіканки, тефтелі містять менше білка порівняно з відвареною куркою, шніцелем або натуральною котлетою. При вживанні страви, що містить білок, обов'язковим є прийом страв з овочів та фруктів.

За вмістом білка продукти поділяють на такі групи:

- зі значним вмістом (> 15 %): твердий сир (26 %), м'який сир (18 %), кролятина (21 %), птиця (18–21 %), яловичина (19–20 %), квасоля (22 %);
- з великим вмістом (10–15 %): свинина (15 %), ковбаси (10–12 %), яйця (13 %);
- з помірним вмістом (5–10 %): хлібо-булочні вироби (8 %), крупи (7 %).

При початковій стадії ПЕ, коли у хворого відсутні клінічні вияви енцефалопатії і її розвиток можна передбачити, враховуючи стадію цирозу печінки, наявність портальної гіпертензії, кількість білка в раціоні помірно зменшують до нижньої межі фізіологічних потреб, у середньому не більше ніж 0,8–1,0 г/кг маси тіла (50 % тваринного та 50 % рослинного білка). При 1-й стадії ПЕ кількість білка має становити 0,5–0,7 г/кг маси тіла: кількість тваринного білка — 40 %, рослинного — 60 %; при 2-й стадії ПЕ — не більше ніж 0,5 г/кг: кількість тваринного білка — 30 % білок тваринного походження, рослинного — 70 %.

Медикаментозна терапія ПЕ спрямована на зменшення концентрації аміаку та інших токсинів у крові, які надходять з кишечника [12]. Цього досягають очисними клізмами, застосуванням синтетичних дисахаридів — лактулози або лактітолу, які не всмоктуються. Для зменшення утворення аміаку в кишечнику використовують антибіотики, які не всмоктуються, наприклад, неомицин. Останніми роками перевагу надають рифаксиміну — антибіотику широкого спектра дії з групи рифаміцину, який не всмоктується. Перевагою рифаксиміну перед аміноглікозидами є відсутність у нього нефротоксичного ефекту, що має принципове значення у хворих з тяжкими формами гепатитів та цирозом печінки, в яких часто має місце гепато-ренальний синдром. Дозова доза рифаксиміну становить 1200 мг, тривалість лікування — 1–2 тижні.

Для зменшення концентрації аміаку в крові можна використовувати бензоат натрію і феніла-

цетат, які зв'язують аміак у крові з утворенням гіпуринової кислоти і фенілацетилглутаміну. Для стимуляції знешкодження аміаку в печінці та м'язах використовують орнітин-аспартат. Відомо, що при цирозі печінки активність ферментів орнітинового циклу знижена, а синтез глутаміну в м'язах є важливим механізмом знешкодження аміаку. Для зниження вмісту аміаку в крові можна використовувати парентеральне введення препарату «Гепасол А», до складу якого входять аргінін і яблучна кислота, попередники орнітину та аспартату — необхідних компонентів синтезу сечовини і глутамінсинтезної реакції.

Профілактика прогресування ураження печінки передбачає усунення шкідливих впливів на печінку — алкоголю, медикаментів, поліпрагмації, неконтрольованого вживання настоянок лікарських рослин, харчових продуктів та напоїв, що містять шкідливі домішки. Важливим є дотримання дієтичних рекомендацій, а також зменшення фізичних навантажень, корекція порушень функціонального стану кишечника та кишкової мікрофлори, адекватна терапія гепатопротекторами, глюкокортикоїдами.

Для поліпшення функціонального стану печінки рекомендовано застосування гепатопротекторів — препаратів есенціальних фосфоліпідів, при холестазі — препаратів урсодезоксихолевої кислоти, комплексних гепатопротекторів, до яких належить «Гепадиф®». Завдяки своєму складу (карнітин, аденін, аденозин, антиоксична фракція екстракту печінки, піридоксин, рибофлавін, ціанокобаламін), «Гепадиф®» виявляє поліфункціональний вплив на стан печінки. При цьому поліпшується транспорт вільних жирних кислот у мітохондрії (карнітин) та енергетичні процеси (карнітин та аденін), зменшується інфільтрація цитозолу клітин печінки вільними жирними кислотами та утворення продуктів переокислення (карнітин), зменшується жирова інфільтрація (карнітин, тіамін, рибофлавін, ціанокобаламін), поліпшуються процеси відновлення (амінокислоти та регуляторні фактори антиоксичної фракції печінки, піридоксин), відновлюється детоксикаційна функція гепатоцитів (піридоксин). Антиоксична фракція екстракту печінки містить всі необхідні компоненти для її регенерації, при цьому доза амінокислот 25 мг у капсулі або 12,5 мг у розчині не призводить до перевантаження печінки амінокислотами. Враховуючи збалансованість співвідношення амінокислотного складу «Гепадифу®» та наявність інших необхідних компонентів зазначені амінокислоти мають більшу вірогідність включитися в синтез необхідних білків порівняно з незбалансованим пулом амінокислот, які надходять з харчовими продуктами.



**Список літератури**

1. Буверов А.О. Клинические формы и подходы к лечению печеночной энцефалопатии у больных циррозом // Рус. мед. журн.— 2003.— № 5 (1).— С. 32—37.
2. Наместников Е.В., Лопаткина Т.Н. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: лечение и профилактика.— М., 2004.— 17 с.
3. Цодиков Г.В., Богомолов П.О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // Рус. мед. журн.— 2003.— № 5 (2).— С. 76—80.
4. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia // Metabol Brain Dis.— 2008.— Vol. 17.— P. 221—227.
5. Butterworth R.F. Cerebral consequences of alcoholic liver disease. In: Sherman D.I.N., Preedy V.R., Watson R.R. Ethanol and the liver.— London etc: Taylor Francis, 2006.— P. 512—532.
6. Choi E.J., Kang J.K., Lee S.A. et al. New-onset seizures after liver transplantation: clinical implications and prognosis in survivors // Eur. Neurol.— 2004.— 52.— P. 230—236.
7. Haussinger D., Kircheis G., Fischer R. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? // J. Hepatol.— 2000.— 32.— P. 1035—1038.
8. Kunze K. Metabolic encephalopathy // J. Neurol.— 2002.— 249.— P. 1150—1159.
9. Larsen E.S. Cerebral blood flow in hyperammonemia: heterogeneity and startling forces in capillaries // Metabol. Brain Dis.— 2002.— 17.— P. 229—235.
10. Layrargues G.P. Movement dysfunction and hepatic encephalopathy // Metabol. Brain Dis.— 2007.— 16.— P. 27—35.
11. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy // Metabol. Brain Dis.— 2004.— 19.— P. 345—349.
12. Montagnese S., Amodio P., Morgan M.Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach // Metabol. Brain Dis.— 2004.— 19.— P. 281—312.
13. Neary D., Snowden J.S. Sorting out subacute encephalopathy // Pract. Neurol.— 2003.— 3.— P. 268—281.

Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк, И.Я. Лопух, И.А. Коруля

## Печеночная энцефалопатия: особенности медикаментозного и диетического лечения

В статье рассмотрены механизмы развития печеночной энцефалопатии у больных с острыми и хроническими заболеваниями печени, причины ее развития, типы и подходы к диетическому и медикаментозному лечению. Печеночная энцефалопатия является результатом воздействия эндогенных нейротоксинов, вызывающих мозговую дисфункцию (аммиак, меркаптаны, метионин, цистеин и др.), которые в норме инактивируются печенью. Медикаментозная терапия направлена на уменьшение в крови концентрации аммиака и других токсинов, поступающих из кишечника. С целью улучшения функционального состояния печени рекомендовано назначение комплексного гепатопротектора «Гепадиф®», который улучшает энергетические процессы, восстанавливает детоксикационную функцию гепатоцитов, способствует печеночной регенерации, обладает сбалансированным аминокислотным составом.

N.V. Kharchenko, G.A. Anokhina, N.D. Opanasiuk, I.Ya. Lopuh, I.A. Korulya

## The peculiarities of the drug and dietary treatment of hepatic encephalopathy

The article examines mechanisms of hepatic encephalopathy progression in patient with acute and chronic hepatic diseases, reasons of its development, its types and approaches to the drug and dietary treatment. Hepatic encephalopathy is known to be the consequence of the affection of endogenous neurotoxins, provoking cerebral dysfunction (ammonia, mercaptans, methionine, cysteine), which are in normal conditions inactivated by the liver. The drug therapy is aimed on the reduction of blood levels of ammonia and other toxins that are delivered from the intestine. With the aim improvement of liver functional condition, the administration of the complex hepatoprotector Hepadif® is recommended. It improves energetic processes, promotes liver regeneration and has a balanced amino-acid composition.

### Контактна інформація

Харченко Наталія Вячеславівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2010 р.