

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени

Практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени*

Эти рекомендации основаны на: 1) анализе недавно опубликованной литературы по теме; 2) основных принципах и постановлениях, предусмотренных политикой по совместному развитию и использованию практических рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD)/Европейской ассоциации по изучению печени (EASL); 3) опыте авторов по теме. Рекомендации предназначены для врачей и предлагают желательные подходы к диагностике, терапевтической тактике и профилактике. Они носят рекомендательный характер в отличие от стандартов, которые являются обязательными и должны выполняться в любом случае.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — частое осложнение и одно из наиболее тяжелых проявлений заболеваний печени, которое значительно осложняет жизнь пациентов и их опекунов. Когнитивные нарушения, ассоциированные с циррозом печени, требуют привлечения большего количества лечебных ресурсов, чем другие проявления заболевания [2]. В настоящее время ПЭ рассматривают как патологическое состояние со сложным и не до конца изученным патогенезом. Общепринятые стандарты для определения, диагностики, классификации и лечения ПЭ отсутствуют, это затрудняет сравнение результатов исследований и анализ историй болезней и препятствует прогрессу в клинических исследованиях ПЭ. Попытки стандартизировать номенклатуру были предприняты в 2002 г., а предложения относительно принципов исследования ПЭ были опубликованы в 2011 г. Поскольку существует потребность в создании рекомендаций по

тактике ведения ПЭ, AASLD и EASL, совместно решили разработать практические рекомендации. Данные практические рекомендации преследуют цель определить стандартную терминологию, а также диагностические и терапевтические подходы к курации пациентов с ПЭ, при этом особое внимание уделено взрослым пациентам с хроническими заболеваниями печени. При подготовке этих рекомендаций авторы нашли небольшое количество полезной информации в литературных источниках, что объясняется многими причинами, в частности, неизученностью ПЭ и отсутствием общепринятых терминов для описания и классификации данного состояния.

Определение заболевания/состояния

Общий осмотр

Прогрессирующее заболевание печени и портосистемное шунтирование (ПСШ) оказывают достоверное влияние на весь организм и особенно на функционирование мозга. Изменения в функционировании мозга, которые могут вызвать поведенческие, когнитивные и моторные нарушения, объединены понятием «портосистемная энцефалопатия» [3] и в дальнейшем включены в термин ПЭ. В случае недостаточной терапевтической коррекции заболевания печени развитие ПЭ обуславливает низкую выживаемость больных и высокий риск рецидива [5, 6]. Даже минимальная ПЭ негативно влияет на здоровье и является фактором риска развития тяжелых форм ПЭ [7–9].

Определение печеночной энцефалопатии

ПЭ — это нарушение функционирования мозга, вызванное печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием, которое проявляется широким спектром неврологических

* Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // The Journal of Hepatology. — 2014.

или психиатрических нарушений от субклинических изменений до комы.

Это определение в соответствии с предыдущими версиями рекомендаций [10, 11] базируется на концепции о том, что энцефалопатия является «диффузным нарушением функционирования мозга» [5] и что прилагательное «печеночная» отражает причинную связь с недостаточностью печени и/или порто-кавальным шунтированием.

Эпидемиология

Проявления и распространенность ПЭ связаны со степенью недостаточности печени и ПСШ [12–15]. У пациентов с циррозом печени ПЭ с клиническими проявлениями (явная) — это событие, определяющее декомпенсированную фазу заболевания, такую же как варикозное кровотечение или асцит [7]. Явная печеночная энцефалопатия также проявляется у пациентов без цирроза с экстенсивным ПСШ [8, 9]. Симптомы ПЭ могут не иметь клинических проявлений, однако существует много инструментальных методик для их обнаружения, что в значительной степени влияет на отчетные коэффициенты проявлений и распространенности.

Распространенность клинически значимой (явной) ПЭ на момент диагностики цирроза печени составляет 10–14% от общего количества больных [16–18], 16–21% среди пациентов с декомпенсированным циррозом [7, 19] и 10–50% среди пациентов с трансгепатическим внутривенным портосистемным шунтом (ТВПСШ) [20, 21]. По результатам анализа, явная ПЭ диагностируется у 30–40% пациентов с циррозом печени [22], минимальная и скрытая ПЭ — у 20–80% [23–27, 81]. Распространенность ПЭ у пациентов с подпеченочной портальной гипертензией недостаточно изучена. Риск первого эпизода явной ПЭ составляет 5–25% в течение 5 лет после выявления цирроза в зависимости от факторов риска, таких как другие осложнения цирроза (минимальная ПЭ, скрытая ПЭ, инфекции, варикозные кровотечения или асцит), вероятно, диабет и инфицирование вирусом гепатита С [28–32]. У пациентов с эпизодом явной ПЭ общий риск рецидива ПЭ в течение одного года составляет 40% [33], у пациентов с повторной явной ПЭ — 40% в течение 6 мес, несмотря на лечение лактулозой. Каждый пациент с циррозом и легкой когнитивной дисфункцией или незначительной депрессией электроэнцефалограммы (ЭЭГ) имел примерно один приступ явной ПЭ в течение 3 лет после стабилизации [34, 35].

После проведения ТВПСШ возможность возникновения явной ПЭ в течение одного года со-

ставляла 10–50% [36, 37] и зависела от критериев отбора пациентов [38]. Данные для сравнения получены после хирургического лечения ПСШ [39]. В США в 2005–2009 гг. ежегодно госпитализировали в среднем 110 тыс. пациентов с ПЭ [40]. Несмотря на то, что данные о соответствующем количестве госпитализаций в странах ЕС отсутствуют, можно предположить, что они сходны. Количество больных с хроническими заболеваниями печени и циррозом неуклонно возрастает [41, 42]. Исследования позволят более детально изучить распространенность ПЭ.

Клиническая картина

Как уже упоминалось, ПЭ имеет широкий спектр неспецифических неврологических и психиатрических проявлений [10]. При минимальной ПЭ [43, 44] изменяются только результаты психометрических тестов, оценивающих внимание, рабочую память, психомоторную скорость и пространственное зрение, а также электрофизиологические и другие функциональные тесты мозга [45, 46]. При прогрессировании заболевания личность пациента изменяется, родственники сообщают об апатии, раздражительности и несдержанности [47] в дополнение к очевидным изменениям сознания и моторной функции. Имеются нарушения режима сна — бодрствования — пациенты долго спят днем [48], однако полная перестройка соответствующего режима наблюдается нечасто [49, 50]. Пациенты могут плохо ориентироваться во времени и пространстве, неадекватно вести себя и находиться в явно спутанном состоянии, характеризующемся возбуждением или сонливостью, сопором и в дальнейшем комой [51]. Согласно последним определениям Международная организация по изучению печеночной энцефалопатии и азотного обмена (МОИПЭАО) считает появление дезориентации или астериксиса началом ПЭ [65].

У пациентов с ПЭ, не достигших комы, наблюдаются нарушения моторной системы, такие как гипертонус, гиперрефлексия и положительный рефлекс Бабинского. Глубокие сухожильные рефлексы могут уменьшаться и даже исчезать при коме [52], хотя пирамидные симптомы остаются. Редко может наблюдаться преходящая локальная неврологическая симптоматика [53]. Конвульсии при ПЭ бывают очень редко [54–56]. Экстрапирамидные проявления, такие как гипомимия, напряженность мышц, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и замедленность речи, дрожание как при болезни Паркинсона и дискинезия с уменьшенным количеством сознательных движений являются типичными проявлениями

ями. Бессознательные движения, такие как тик или хорей, наблюдаются редко [52, 57]. Астериксис или «флеппинг-тремор» часто возникают при легкой стадии и средней тяжести ПЭ, предшествуют сопору или коме и являются фактически не тремором, а негативным миоклоническим спазмом, который приводит к потере тонуса. Его легко выявить действиями, которые требуют стандартного тонуса, такими как вытягивание руки и разгибание кисти или сжатие пальцев эксперта. Астериксис может наблюдаться и в других областях, таких как нижние конечности, ступни, язык и веки. Он не является характерным признаком ПЭ, поскольку наблюдается при других нозологиях [57], например, при уремии.

Ментальные (когнитивные или поведенческие) и моторные признаки ПЭ могут не проявляться либо не прогрессировать, что создает трудности при определении степени тяжести ПЭ. Печеночная миелопатия [58] является особенностью ПЭ и связана с долгосрочным портосистемным шунтом. Она характеризуется тяжелыми моторными нарушениями, превышающими когнитивные нарушения. Выявленные случаи паралича с прогрессирующим спазмом нижних конечностей с гиперрефлексией и относительно несложными постоянными или повторными поведенческими изменениями не поддаются стандартному лечению, включая снижение уровня аммиака в крови, однако могут исчезнуть после трансплантации печени [59].

Постоянная ПЭ характеризуется экстрапиримидными и/или пирамидными симптомами, которые частично совпадают с печеночной миелопатией, после которой посмертное вскрытие выявляет атрофию мозга [60]. Это состояние ранее называлось приобретенной гепатоцеребральной дистрофией, однако в настоящее время термин считают устаревшим. Паркинсонизм, который ассоциируется с циррозом, не чувствителен к снижению уровня аммиака в крови и является типичным для 4 % пациентов с патологией печени [61].

Предполагают, что все формы ПЭ и их проявления имеют потенциально обратимый характер и на этом предположении основана стратегия ее лечения. Однако результаты исследования пациентов с трансплантированной печенью и пациентов после повторных эпизодов ПЭ заставляют усомниться в полностью обратимом характере состояния. Некоторые ментальные нарушения, кроме характерных для других трансплантаций, могут сохраняться и проявляться после трансплантации [135]. Развитие явной ПЭ приводит к постоянным проблемам с рабочей памятью и изучением предметов [14].

Классификация

Печеночную энцефалопатию классифицируют с учетом 4 факторов [10].

1. В зависимости от основного заболевания выделяют:

- тип А, который возникает в результате острой печеночной недостаточности;
- тип В, который возникает в результате ПСШ;
- тип С, который возникает в результате цирроза печени.

Клинические признаки типов В и С схожи, а тип А имеет определенные особенности и может ассоциироваться с повышенным внутричерепным давлением и риском возникновения вклинения головного мозга. Лечение ПЭ типа А описано в последних рекомендациях по острой печеночной недостаточности [62, 63] и не приводится в этих рекомендациях.

2. В зависимости от тяжести проявлений.

В настоящее время для определения степени тяжести ПЭ используется критерии West-Haven, представленные в табл. 1. В настоящее время существуют оперативные классификации, согласно которым классифицируются функциональные повреждения головного мозга, их использование позволит увеличить достоверность данных.

3. В зависимости от продолжительности ПЭ выделяют:

- эпизодическую ПЭ;
- повторную ПЭ (повторение эпизодов ПЭ с интервалом 6 мес или меньше);
- постоянную ПЭ (постоянные поведенческие изменения, которые чередуются с возвращением проявлений явной ПЭ).

4. В зависимости от наличия провоцирующих факторов ПЭ подразделяют на:

- неспровоцированную;
- спровоцированную. В данном случае провоцирующий фактор должен быть указан.

Провоцирующие факторы необходимо выявлять для всех эпизодов ПЭ типа С и устранять в случае их выявления (табл. 2).

Пятая классификация, которая была недавно предложена, не учитывает наличие или отсутствие острой или хронической печеночной недостаточности [64].

Дифференциальный диагноз

Диагностика ПЭ предполагает выявление ее симптомов у пациентов с недостаточностью печени и/или ПСШ при отсутствии альтернативных причин нарушения функционирования мозга. Анализ провоцирующих факторов (инфекции, кровотечения и запора и т. д.) подтверждает

Таблиця 1. Критерии West-Haven и клиническое описание

Критерии West-Haven, в том числе минимальной печеночной энцефалопатии	Классификация МОИПЭАО	Описание	Предложенные критерии	Комментарии
Печеночной энцефалопатии нет		Отсутствие энцефалопатии, отсутствие истории болезни	По результатам тестирования пациент здоров	
Минимальная	Скрытая	Изменения психометрических или нейрофизиологических тестов, оценивающих психомоторную скорость/исполнительные функции или нейрофизиологические изменения без клинических проявлений когнитивных изменений	Ненормальные результаты психометрических или нейропсихологических тестов без клинических проявлений	Отсутствие универсальных критериев для диагноза. Необходимы местные стандарты и проведение экспертизы
Класс I		<ul style="list-style-type: none"> • Нет уверенности • Эйфория или тревога • Снижение концентрации внимания • Ошибки в простых арифметических операциях • Нарушение режима сна 	Несмотря на ориентацию в пространстве и времени (см. определение ниже), у пациента наблюдаются поведенческие отклонения от стандартов клинического обследования	Клинические симптомы обычно не регрессируют
Класс II		<ul style="list-style-type: none"> • Летаргия или апатия • Дезориентация во времени • Очевидное изменение личности • Ненадлежащее поведение • Нарушение координации • Астериксис 	Пациент дезориентирован во времени (как минимум 3 из приведенных ниже показателей неправильные: число месяца, день недели, месяц, сезон года) с другими симптомами ПЭ или без них	Клинические симптомы изменяются, однако регресс симптомов частичный
Класс III	Явная	<ul style="list-style-type: none"> • Сонливость до полусопора • Ответ на раздражители • Смущение • Сильная дезориентация • Странное поведение 	Пациент дезориентирован в пространстве (как минимум 3 из приведенных ниже показателей неправильные: страна, регион, город и адрес) с другими симптомами или без них	Клинические симптомы регрессируют частично
Класс IV		Кома	Не отвечает даже на болевые раздражители	Коматозное состояние

Таблиця 2. Провоцирующие факторы явной печеночной энцефалопатии на основе увеличения частоты случаев

Эпизодические	Повторные
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечные кровотечения	Инфекции
Превышение дозы диуретиков	Не определены
Электролитные нарушения	Запор
Запор	Превышение дозы диуретиков
Не определены	Желудочно-кишечные кровотечения

діагноз ПЕ. При дифференціальному діагнозі слід врахувати порушення, що змінюють рівень свідомості (табл. 3).

При формулюванні діагнозу пацієнт з ПЕ повинен бути охарактеризований одним з компонентів кожної з чотирьох колонок, вказаних в табл. 4. Приклад рекомендуваного описання: «У пацієнта ПЕ, тип С, клас ІІІ, повторна, спровокована (інфекцією сечовиводячих шляхів)». Описання можна доповнювати оцінкою за оперативними класифікаціями (наприклад, шкалою Глазго) або психометричними характеристиками.

Рекомендації

1. Печеночну енцефалопатію класифікують відповідно до типу основного захворювання, інтенсивності проявів, тривалістю і наявністю провокуючих факторів (клас ІІІ, А, 1).

2. Слід провести діагностику з урахуванням інших порушень, які можуть змінити функцію мозку і ПЕ (клас ІІ-2, А, 1).

Кожний випадок і епізод ПЕ повинен бути описаний і класифікований з урахуванням 4 згаданих факторів. Рекомендації сумміровані в табл. 4.

Клінічна оцінка

Стратегії тестування варіюються від клінічних тестів до складних психометричних і нейрофізіологічних методів, однак жодні тести не підходять для всього спектра проявів [11, 65, 66].

Діагноз і тестування явної печеночної енцефалопатії

Діагностика явної ПЕ базується на клінічному обстеженні і клінічному рішенні.

Таблиця 3. Дифференціальний діагноз печеночної енцефалопатії

Явна печеночна енцефалопатія або гостро розвинутий розлад свідомості

Сахарний діабет	Гіпоглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярність, лактатацидоз
Алкоголь	Інтоксикація, відміна, енцефалопатія Верніке
Наркотичні речовини	Бензодіазепіни, нейролептики, опіоїди
Нейроінфекції	
Порушення електролітного обміну	Гіпонатріємія, гіперкальціємія
Неконвульсивна епілепсія	
Психічні розлади	
Внутрішньочерепне кровотеча і інсульт	
Тяжке перебіг захворювання	Органна недостаточність і запалення
Інші прояви	
Деменція	Первична і вторична
Порушення головного мозку	Травма, новоутворення, гідроцефалія при нормальному тиску
Синдром апноє в сні	

Таблиця 4. Печеночна енцефалопатія, описання і клінічний приклад

Тип	Клас		Довготривалість	Спонтанна або спровокована
А	Мінімальна		Епізодична	Спонтанна
	1	Схована		
В	2		Повторна	
	3	Явна		
С	4		Довготривалість	Спровокована

Клинические тесты используют для анализа тяжести заболевания. Золотым стандартом являются критерии West-Haven (см. табл. 1, включая клиническое описание). Однако они являются субъективными инструментами с ограниченной надежностью, особенно для ПЭ класса 1, поскольку при клиническом обследовании легко пропустить легкую гипокинезию, психомоторное замедление и отсутствие внимания. Способы выявления дезориентации и астериксиса являются точными и используются для диагностики ПЭ [67]. Ориентационные или комплексные тесты применяют для анализа тяжести ПЭ [68, 69]. У пациентов с измененным сознанием используют шкалу ком Глазго.

Когнитивную дисфункцию диагностируют с помощью клинического исследования, а также нейропсихологических или нейрофизиологических тестов. Явную ПЭ диагностируют методом исключения у лиц с когнитивными отклонениями, возникшими в результате употребления лекарственных препаратов, алкоголя, наркотических средств, гипонатриемии и психических заболеваний (см. табл. 3). Такой подход гарантирует исключение других этиологий при помощи лабораторного или инструментального обследования пациентов с измененным когнитивным статусом.

Тестирование минимальной и скрытой печеночной энцефалопатии

Под минимальной ПЭ (МПЭ) и скрытой ПЭ (СПЭ) подразумевают наличие клинических признаков дисфункции мозга у пациентов с хроническим заболеванием печени, не страдающих дезориентацией или астериксисом. Термин «минимальная» означает отсутствие клинических признаков (когнитивных или других), термин «скрытая» — минимальную ПЭ класса 1. Стратегии тестирования разделяют на психометрические и нейрофизиологические [70, 71]. Поскольку соответствующее состояние влияет на несколько компонентов когнитивной деятельности, МОИПЭАО предлагает использовать как минимум два теста в зависимости от действующих стандартов и доступности, один из которых используется часто и может служить эталоном для сравнения.

Тестирование МПЭ и СПЭ важно для прогнозирования развития явной ПЭ. Более половины пациентов с хроническим заболеванием печени страдают МПЭ и СПЭ [72], поэтому необходимо проверять всех пациентов, находящихся в группе риска. Однако эта стратегия может быть дорогостоящей [73], скрининговый

метод не дает четких результатов и лечение не назначается. Оперативный подход предполагает тестирование пациентов с низким уровнем жизни или тех, у которых о наличии симптомов сообщают родственники [74]. Положительные результаты тестов на МПЭ и СПЭ перед завершением лечения ПЭ позволяет выявить пациентов с риском повторного эпизода ПЭ [33, 75]. Никакие тесты не являются специфичными для соответствующего состояния, поэтому важно тестировать пациентов, не имеющих сочетанных факторов риска, таких как нейропсихиатрические расстройства, прием психоактивных лекарств или употребление алкоголя.

Тестирование должен проводить опытный специалист, который придерживается соответствующих инструкций. В случае негативных результатов тестов следует повторить тестирование через 6 мес [66]. Диагностирование МПЭ и СПЭ не означает, что пациенту опасно управлять автомобилем [78]. Медицинские учреждения не могут оценить способность управлять автомобилем и не являются юридическими представителями, поэтому должны действовать в интересах пациента и общества с соблюдением местного законодательства [78].

Список применяемых тестов приведен ниже. Рекомендации по тестированию варьируют в зависимости доступности тестов, региональных стандартов и средств [65, 66, 71].

1. Тест на портосистемную энцефалопатию состоит из пяти письменных субтестов для оценки скорости когнитивной и психомоторной деятельности и визуально-моторной координации. Субтесты легкие в использовании и дают надежные результаты [76]. Этот тест часто называют «психометрическим тестом ПЭ». Результат теста — сумма баллов по всем субтестам. Для неграмотных пациентов вместо субтеста для установления связи между цифрами используют субтест для установления связи между фигурами [79].

2. Тест на критическую частоту мерцания является психофизиологическим инструментом для определения частоты, при которой свет с частотой меньше 60 Гц мерцает для наблюдателя. Исследования доказали, что частота уменьшается при ухудшении состояния и увеличивается при выздоровлении после лечения. Тест на критическую частоту мерцания проводится в несколько подходов, требует неповрежденного бинокулярного зрения, отсутствия протанопии (слепота в красной части спектра) и дейтеранопии (слепоты в зеленой части спектра) и специального оборудования [80, 81].

3. Тест на время непрерывной реакции предусматривает повторную регистрацию моторной реакции (нажатие кнопки) в ответ на стимулы (через наушники). Важным результатом является индекс времени непрерывной реакции, который показывает стабильность времени реакции. Результаты теста позволяют выявить нарушения функционирования мозга и не зависят от возраста, пола пациента, требуют простого оборудования [82].

4. Тест ингибиторного контроля — компьютерный тест на замедленность реакции и рабочую память [83], который можно бесплатно взять на сайте www.hesme.tv.

5. Stroop тест оценивает психомоторную скорость и когнитивную гибкость с помощью проверки времени реакции на цветное поле и цветное название. Недавно было разработано программное обеспечение для мобильных телефонов (для смартфона или настольного компьютера) для идентификации когнитивной дисфункции при циррозе [84].

6. Тест SCAN является компьютеризованным тестом, позволяющим измерить скорость и точность выполнения сложной задачи на распознавание цифр. Этот тест имеет прогностическую ценность.

7. Электроэнцефалография позволяет выявить изменения в кортикальной умственной деятельности без сотрудничества с пациентом и риска эффекта накопленного опыта [70]. Однако этот метод является неспецифическим и может отображать сопутствующие метаболические нарушения, такие как гипонатриемия или влияние лекарств. Возможно, надежность анализа ЭЭГ может быть увеличена с помощью количественного анализа, который включает фоновую частоту с доминантной или анализом спектрального диапазона [60].

Хотя упомянутые тесты используют для диагностики МПЭ и СПЭ, корреляцию между ними обычно не устанавливают, поскольку ПЭ является многогранной дисфункцией [86]. Эффект приобретенного опыта часто наблюдается при проведении психометрических тестов и окончательно не установлено, влияет ли лечение ПЭ на выполнение тестов. Таким образом, интерпретация этих тестов и использование их результатов для дальнейшего лечения нуждаются в понимании анамнеза заболевания, проводимой терапии и влияния заболевания на ежедневную деятельность пациента в случае обнаружения признаков ПЭ. Для многовекторных исследований диагностирование МПЭ или СПЭ предусматривает использование не менее двух тестов: письменного

(психометрический тест печеночной энцефалопатии) и одного из следующих (компьютеризованного (тест на время непрерывной реакции, тест ингибиторного контроля, тесты SCAN и Stroop) или нейрофизиологического (тест на критическую частоту мерцания или энцефалография)) [66].

Лабораторные тесты

Только высокий уровень аммиака в крови не имеет диагностической или прогностической ценности для пациентов с хроническим заболеванием печени. Однако в случае если содержание аммиака у пациента с ЯПЭ находится в пределах нормальных значений, диагноз ПЭ вызывает сомнения. В случае приема лекарств, которые снижают уровень аммиака, повторное измерение уровня аммиака поможет оценить эффективность терапии. Могут возникнуть некоторые сложности при измерении концентрации аммиака в крови, которые следует учитывать. Аммиак содержится в венозной и артериальной крови или плазме крови, поэтому следует применять соответствующие методы.

Сканирование мозга

Компьютерная или магнитно-резонансная томография и другие подобные методы диагностики не дают полной диагностической информации. Риск внутримозгового кровоизлияния в 5 раз выше у пациентов с печеночной недостаточностью [88]. Данное состояние может протекать скрыто, поэтому сканирование мозга следует включить в план диагностики ПЭ или иных осложнений.

Рекомендации

3. Печеночная энцефалопатия считается континуумом, который начинается с нарушения когнитивной функции с сохранением сознания и прогрессирует до комы (класс III, A, 1).

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

5. Печеночная энцефалопатия имеет разные степени тяжести, требующие проведения соответствующей терапии (класс II-2, B, 1).

6. Явную ПЭ диагностируют на основе клинических критериев. Она может быть классифицирована на основе критериев West-Haven и шкалы ком Глазго (класс II-2, B, 1).

7. Диагностика и классификация МПЭ и СПЭ могут быть проведены с помощью нейрофизиологических и психометрических тестов опытными специалистами (класс II-2, B, 1).

8. Тестирование на МПЭ и СПЭ выполняют у пациентов, которые получают преимущества от тестирования (пациенты с низким уровнем жизни, нуждающиеся в трудоустройстве и т. д.) (класс III, B, 2).

9. Высокий уровень аммиака в крови не имеет диагностической или прогностической ценности для пациентов с хроническим заболеванием печени. В случае нормального уровня аммиака крови следует пересмотреть диагноз (класс II-3, A, 1).

Лечение

Общие принципы

В настоящее время только явная ПЭ поддается стандартному лечению [10]. МПЭ и СПЭ не обнаруживаются с помощью стандартных клинических обследований, а только с помощью тестов, упомянутых выше. Несмотря на низкий риск жизни пациента МПЭ и СПЭ влияют на ежедневную деятельность пациента. Могут возникнуть определенные обстоятельства, при которых пациент потребует лечения (например, нарушение навыков управления автомобилем, рабочих навыков, качества жизни или жалобы на когнитивные нарушения). Рекомендации по лечению включают также трансплантацию печени.

Рекомендации

Общие рекомендации по лечению эпизодической явной ПЭ типа C включают следующее:

10. Случаи явной ПЭ (спонтанной или спровоцированной) должны активно лечиться (класс II-2, A, 1).

11. Следует провести вторичную профилактику после явной ПЭ (класс I, A, 1).

12. Первичная профилактика для предотвращения приступа явной ПЭ не нужна, за исключением пациентов с циррозом, который может осложниться развитием ПЭ (класс II-3, C, 2).

13. Повторная явная ПЭ, наряду с недостаточностью печени, является показанием для трансплантации печени (класс I).

Специфический подход к лечению явной ПЭ:

14. Инициирование ухода за пациентами с измененным сознанием (класс II-2, A, 1).

15. Поиск и лечение причин когнитивных нарушений.

16. Идентификация и устранение провоцирующих факторов.

17. Начало эмпирического лечения ПЭ.

Комментарии по стратегии лечения

Пациенты с тяжелой ПЭ и риском развития или патологией верхних дыхательных путей требуют интенсивного ухода и лечения в реани-

мационном отделении. Альтернативные причины энцефалопатии часто наблюдаются у пациентов с прогрессирующим циррозом. При наличии других причин энцефалопатии диагноз ПЭ следует пересмотреть. Контроль провоцирующих факторов имеет важное значение, поскольку 90% пациентов излечиваются только при устранении провоцирующего фактора [89]. Особое внимание следует уделить провоцирующим факторам, что является краеугольным камнем лечения ПЭ.

Лечение эпизодов печеночной энцефалопатии

Эффективность большинства препаратов, используемых в лечении пациентов с ПЭ, не была подтверждена результатами контролируемых исследований, поэтому лекарственные средства используют только на основе опыта и клинических наблюдений. К таким препаратам относятся неабсорбирующиеся дисахариды (например, лактулоза) и антибиотики (например, рифаксимин). Также применяют аминокислоты с разветвленной цепью, внутривенное введение L-орнитин L-аспартата (LOLA) и пробиотики. Для пациентов с нарушением глотания и высоким аспирационным риском в стационарных условиях возможна установка назогастрального зонда.

Неабсорбирующиеся дисахариды

Лактулозу обычно используют как препарат первой линии в лечении ПЭ. Отсутствие эффекта от ее приема обуславливает необходимость поиска неустановленных провоцирующих факторов и аналогичных случаев нарушения функционирования мозга. Независимые исследования не подтверждают того, что пробиотики и кислотный характер лактулозы оказывают дополнительный положительный эффект [75, 91]. Стоимость лекарств является еще одним весомым аргументом в пользу использования лактулозы [92]. Некоторые учреждения предпочитают использовать лактитол вместо лактулозы [93, 94].

Использование лактулозы может быть рекомендовано в популяции с высокой непереносимостью лактозы [95]. Лишь одно исследование показало эффективность применения раствора для промывания желудка с лактозой или лактулозой по сравнению с водопроводной водой, однако его достоверность не существенна с учетом небольшой выборки [96]. Использование раствора с полиэтиленгликолем требует дополнительного исследования [97]. Прием лактулозы назначают [98] после проведения первых трех этапов терапии. Доза составляет 25 мл сиропа каждые 1–2 ч до достижения двух мягких ис-

пражнених в сутки. В подальшому дозування коректують для досягнення 2–3 испражнених в сутки. Мнение о том, что отсутствие эффекта малых доз лактулозы можно компенсировать большими дозами, является неверным. Передозировка лактулозы вызывает такие осложнения, как одышка, дегидратации, гипонатриемия, раздражение кожи и может даже спровоцировать ПЭ [99].

Рифаксимин

Эффективность использования рифаксими́на для лечения ПЭ была оценена в ряде исследований [100], в которых его эффект сравнивали с таковым плацебо, антибиотиков, неабсорбирующихся дисахаридов. Были также проведены исследования для определения оптимальной его дозировки. Результаты свидетельствуют о том, что рифаксимин действовал аналогично или эффективнее, чем другие агенты, и обладал хорошей переносимостью. Длительная терапия рифаксимином (в течение 3–6 мес) была изучена в трех исследованиях (в двух по сравнению с неабсорбируемыми дисахаридами и в одном по сравнению с неомицином). Установлено улучшение функционирования мозга и снижение уровня аммиака в крови пациентов, принимавших рифаксимин. Международное исследование [101] действия рифаксими́на на пациентов с двумя приступами явной ПЭ в анамнезе доказало преимущество рифаксими́на над плацебо. Нет данных, подтверждающих эффективность использования рифаксими́на в качестве монотерапии.

Другие способы лечения

Для лечения ПЭ используют много препаратов, однако данные об их эффективности недостаточные, предварительные или отсутствуют. Однако большинство из этих препаратов можно безопасно применять, несмотря на недоказанную эффективность.

Аминокислоты с разветвленной цепью

Обновленный метаанализ 8 контролируемых исследований показал, что пероральный прием растворов аминокислот с разветвленной цепью облегчают манифестацию явной или эпизодической МПЭ [102, 130]. Внутривенное введение аминокислот с разветвленной боковой цепью не влияет на эпизоды ПЭ [127].

Метаболические фагоциты аммиака

Эти агенты в ходе метаболизма действуют как суррогаты мочи и в течение многих лет использовались для лечения врожденных нарушений

орнитинового цикла. Их формы являются перспективными целями для исследования. Проведено изучение влияния орнитинового фенилацетата на течение ПЭ, однако необходимо проведение дополнительных исследований [103]. Действие глицерола фенилбутирата изучали в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, которые перенесли два или более эпизода ПЭ за последние 6 мес и получали стандартную терапию ПЭ (лактолоза + рифаксимин). Использование глицерола фенилбутирата способствовало уменьшению количества приступов и госпитализаций по поводу ПЭ. В настоящее время продолжаются клинические исследования. На основе их результатов могут быть подготовлены обновленные клинические рекомендации.

L-орнитин-L-аспарат

Исследование эффективности LOLA у пациентов с ППЭ показало улучшение психометрических тестов и снижение уровня аммиака в крови [105]. Оральный прием LOLA не эффективен.

Пробиотики

Недавние исследования влияния лактулозы, пробиотиков или отсутствия терапии на пациентов с циррозом выявили уменьшение количества приступов в группах, принимавших лактулозу или пробиотики, по сравнению с плацебо [106].

Ингибиторы глутаминазы

Портосистемный шунт влияет на ген желудочно-кишечной глутаминазы таким образом, что ингибиторы глутаминазы можно применять для уменьшения количества аммиака, который выделяется в кишечнике.

Неомицин

Неомицин широко использовали в прошлом для лечения ПЭ. Его еще называют ингибитором глутаминазы [107].

Метронидазол

Использование метронидазола в качестве краткосрочной терапии [108] имеет своих сторонников. Однако ото-, нефро- и нейротоксичность метронидазола не позволяют использовать его в качестве длительной терапии.

Слабительные средства

Обычные слабительные не обладают пребиотическими свойствами дисахаридов. Нет данных, подтверждающих это.

Альбумин

Внутривенное введение альбумина у пациентов с явной ПЭ не подтвердило его эффективности в лечении ПЭ, однако способствовало увеличению количества пациентов, которые выжили после развития данного обострения [109].

Рекомендации

18. Идентификация и купирование провоцирующих факторов ПЭ (класс II-2, A, 1).

19. Лактулоза — препарат первой линии для лечения эпизодической ПЭ (класс II-1, B, 1).

20. Рифаксимин — эффективный препарат в комбинации с препаратами лактулозы для предупреждения развития рецидива ПЭ (класс I, A, 1).

21. Пероральные аминокислоты с разветвленной цепью можно использовать в качестве альтернативного или дополнительного средства в терапии пациентов, у которых неэффективна стандартная терапия (класс I, B, 2).

22. LOLA можно использовать в качестве альтернативного или дополнительного средства у пациентов с неэффективной базисной терапией (класс I, B, 2).

23. Неомицин — альтернативный препарат для лечения явной ПЭ (класс II-1, B, 2).

24. Метронидазол — альтернативный препарат для лечения явной ПЭ (класс II-3, B, 2).

Предупреждение явной печеночной энцефалопатии после ее эпизода

Не существует рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность использования лактулозы для снижения частоты развития явной ПЭ. Несмотря на это, ее широко используют в клинической практике. Открытое исследование лактулозы в одном из клинических центров показало снижение количества эпизодов ПЭ у пациентов с циррозом [33]. Недавние исследования подтвердили эффективность лактулозы для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений при ПЭ [110]. Назначение рифаксимины дополнительно к стандартной терапии лактулозой являются лучшей комбинацией препаратов для улучшения состояния пациентов, переживших один или несколько эпизодов явной ПЭ, развившихся на фоне терапии лактулозой [101].

Печеночная энцефалопатия после трансяремного внутрипеченочного портосистемного шунтирования

Существовало мнение о том, что ТВПСШ может предупреждать развитие осложнений портальной гипертензии, однако оказалось, что оно

может стать причиной развития постоянной ПЭ. В случае диагностирования у пациента тяжелой формы ПЭ в результате ТВПСШ врачи оказываются перед необходимостью выбора терапии. На начальных стадиях у таких пациентов используют стандартную терапию ПЭ. Однако в клинических испытаниях не получено подтверждение большей эффективности стандартной терапии ПЭ, развившейся после проведения ТВПСШ, по сравнению с плацебо [11]. Тщательный отбор пациентов, которым показано проведение ТВПСШ, способствовал уменьшению частоты ПЭ [33]. Низкое давление в результате большого диаметра стента может привести в формированию тяжелой формы ПЭ. Не существует однозначного мнения о том, стоит ли снижать портальное давление на 50% и/или ниже 12 мм рт. ст., последнее ассоциируется с увеличением эпизодов энцефалопатии [113].

Печеночная энцефалопатия после портосистемного шунтирования

При наличии повторных эпизодов ПЭ у пациентов с сохраненной функцией печени необходимо исключить формирование спонтанного ПСШ. Определенные виды шунтов, например, спленоренальный шунт, могут быть эмболизированы с успешным устранением проявлений явной ПЭ у пациентов с полноценным функциональным состоянием печени, не влияя на риск возникновения варикозного кровотечения [114].

Рекомендации

25. Лактулоза рекомендована для предупреждения повторных эпизодов ПЭ после первого ее эпизода (класс II-1, A, 1).

26. Рифаксимин необходимо сочетать с лактулозой для предупреждения развития повторных эпизодов ПЭ (класс I, A, 1).

27. Профилактическая терапия (лактюлоза или рифаксимин) не рекомендуется для предупреждения развития эпизодов ПЭ после трансяремного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (класс III, B, 1).

Прекращение профилактической терапии

В настоящее время ученые сходятся во мнении о необходимости увеличения длительности терапии после купирования эпизода ПЭ. Риск возникновения ПЭ возрастает по мере прогрессирования нарушения функции печени. Повторные эпизоды ПЭ связаны с действием провоцирующих факторов. В случае установления контроля над провоцирующими факторами, такими как повторные инфекции или кровотечение из

варикозно расширенных вен, проводимую терапию можно прекратить. Значительное влияние на риск развития рецидива ПЭ оказывают состояние функционирования печени и особенности строения тела. Если функциональные свойства печени улучшаются и пациент набирает мышечную массу после купирования эпизода ПЭ, то можно прекратить проведение стандартной терапии.

Рекомендации

28. После установления контроля над провоцирующими факторами (инфекции и варикозное кровотечение) или улучшения функционирования печени или питательного статуса профилактическая терапия может быть прекращена (класс III, C, 2).

Лечение минимальной и скрытой печеночной энцефалопатии

В настоящее время не существует стандарта терапии МПЭ и СПЭ. Исследования проводили с использованием нескольких способов терапии, большинство из них — в течение не более 6 мес. Дизайн исследований — от небольшого открытого клинического до крупного рандомизированного контролируемого. Применяли пробиотики, лактулозу и рифаксимин. Согласно результатам большинства исследований было достигнуто улучшение когнитивного статуса, однако способ диагностики отличался. Открытые клинические исследования показали эффективность применения лактулозы для предупреждения эпизодов явной ПЭ, однако для разработки рекомендаций необходимо провести крупное контролируемое исследование. Использование лактулозы и рифаксимины способствовало улучшению качества жизни [34, 116], а также навыков управления автомобилем [117]. Пробиотики также могут быть использованы, однако разный качественный и количественный состав данных препаратов, а также неоднозначные результаты клинических исследований не позволяют рекомендовать их в качестве терапевтических средств [118–121].

Учитывая то, что для верификации диагноза МПЭ и СПЭ использовали разные методики и неодинаковые в разных исследованиях конечные точки, а также краткосрочность исследований, лечение МПЭ и СПЭ в настоящее время не рекомендуется. В некоторых случаях могут быть сделаны исключения и назначена терапия с использованием препаратов, которые разрешены для лечения пациентов с явной ПЭ, особенно у пациентов со СПЭ и ПЭ класса I в соответствии с критериями West-Haven.

Рекомендации

29. Лечение минимальной и скрытой печеночной энцефалопатии назначают в каждом конкретном случае (класс II-2, B, 1).

Питание

Модуляция метаболизма азота важна для коррекции ПЭ всех классов. Детальные рекомендации относительно диетотерапии пациентов с ПЭ широко освещены в медицинских изданиях [122]. Неполноценное питание часто не диагностируется — до 70 % пациентов с ПЭ страдают от белково-калорийной недостаточности с утратой мышечной массы. Хроническое ограничение приема протеинов вредно, так как потребность данных пациентов в белке значительно выше, чем потребность здоровых лиц. Неполноценное питание и потеря мышечной массы могут стать факторами, провоцирующими развитие ПЭ. Саркопения является важным неблагоприятным прогностическим индикатором для пациентов с циррозом печени [123, 124]. Большинству пациентов с ПЭ показано проведение диетотерапии и консультация диетолога. Показано усиленное полноценное питание без перекармливания. В течение дня необходимо употреблять пищу малыми порциями и поздно вечером перекусить без перекармливания [125].

Существует однозначное мнение о том, что пациенты с ПЭ должны избегать рациона с низким содержанием белка. Необходимо ограничить употребление протеинов в течение первых нескольких дней лечения явной ПЭ. Замена протеинов, содержащихся в молоке или овощах, или их дополнение аминокислотами более предпочтительно, чем ограничение употребления белков. Возможно применение смеси аминокислот для терапии ПЭ и улучшения состояния пациентов с циррозом печени [126], в то же время внутривенное введение аминокислот не оказывает влияния на ПЭ [127]. В исследовании влияния перорального приема аминокислот получены обнадеживающие результаты [128, 129], которые были подтверждены результатами последнего метаанализа 11 исследований [130].

Рекомендации

30. Калорийность суточного рациона должна составлять 35–40 ккал/кг в пересчете на идеальную массу тела пациента (класс I, A, 1).

31. Суточное количество белка в рационе должно составлять 1,2–1,5 г/кг массы тела в сутки (класс I, A, 1).

32. Предпочтение следует отдавать приему пищи малыми порциями или пищевым добавкам

в жидких формах в течение дня и перекусу вечером (класс I, A, 1).

33. Пероральное использование аминокислот с разветвленной цепью можно назначать пациентам с непереносимостью пищевых протеинов (класс II-2, B, 2).

Трансплантация печени

Трансплантация печени остается единственным способом лечения ПЭ, которая не поддается другим методам терапии и обуславливает другие риски для пациента. В настоящее время четко определены показания для проведения трансплантации печени пациентам данной категории в США, тогда как в Европе они находятся на стадии разработки [131, 132]. ПЭ не является показанием для проведения трансплантации печени в случае, если она не ассоциирована с нарушением функ-

ции печени. ПСШ может стать причиной развития неврологических нарушений и постоянной ПЭ даже после проведения трансплантации печени. Шунты необходимо выявлять и эмболизировать до или во время трансплантации [133]. Необходимо постепенно корригировать гипонатриемию во время трансплантации. Явления ПЭ после трансплантации уменьшаются, а нейродегенеративные нарушения обостряются. Для выявления причины нарушения состояния сознания у пациентов после трансплантации печени необходимо провести магнитно-резонансную томографию и спектроскопию головного мозга, пациент должен быть осмотрен невропатологом [134]. Пациент, опекуны и медицинские работники должны помнить о том, что трансплантация может привести к нарушению функции мозга и не все проявления ПЭ купируются после ее проведения [135].

Підготувела К.А. Сьтнік

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции.