

Печеночная энцефалопатия: патогенетические механизмы, клиника, лечение

☞ Г.И. Сторожаков, И.Г. Никитин

*Кафедра госпитальной терапии № 2
Лечебного факультета РГМУ*

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой обратимое нейропсихическое расстройство, осложняющее течение многих заболеваний печени. Патогенез этого осложнения заболеваний печени до конца не ясен: при ПЭ наблюдается сложный комплекс нарушений, ни одно из которых не дает исчерпывающего объяснения этому феномену.

ПЭ может наблюдаться при ряде синдромов: острой печеночной недостаточности (вирусный гепатит, алкогольный гепатит, лекарственный гепатит), циррозе печени (ПЭ могут провоцировать форсированный диурез, кровотечение, парацентез, понос или рвота, хирургические вмешательства, повторяющиеся алкогольные эксцессы, прием седативных препаратов, запоры), хронической портосистемной энцефалопатии (портосистемное шунтирование, поступление большого количества белка с пищей, деятельность кишечных бактерий). Так, например, при фульминантной печеночной недостаточности энцефалопатия сочетается с признаками тотального паренхиматозного дефицита. При циррозе печени ПЭ зачастую связана с наличием портосистемного шунтирования, хотя определенную роль при этом заболевании может играть и паренхиматозный дефицит.

Влияние печени на психическую деятельность человека известно с древнейших времен: древние финикийцы считали печень неким вместилищем способностей человека к ясновидению и предсказаниям, а древние китайцы считали печень вмести-

лищем души. Мэтр современной гепатологии Freirich так описывал психические нарушения у больных с терминальной стадией поражения печени: “Я наблюдал случаи, когда у лиц, длительное время страдавших циррозом печени, неожиданно появлялся ряд болезненных проявлений, не характерных для этого заболевания. Они впадали в бессознательное состояние, затем у них развивался шумный делирий, который переходил в глубокую кому, и в этом состоянии они умирали”.

Патогенетические механизмы

Метаболическая теория развития ПЭ основывается на обратимости ее основных симптомов при весьма обширных церебральных нарушениях. Однако при этом многими специалистами подчеркивается, что не существует единственного метаболического нарушения, вызывающего ПЭ. В основе патогенеза ПЭ лежит снижение печеночного клиренса образующихся в кишечнике веществ — как вследствие **печеночно-клеточной недостаточности**, так и за счет **портосистемного шунтирования** с нарушением метаболизма аминокислот. Оба этих механизма ведут к нарушениям в церебральных нейротрансмиссерных системах. В патогенезе ПЭ участвуют несколько нейротоксинов (особенно аммиак) и несколько нейромедиаторных систем (серотонин, γ-аминомасляная кислота, глутамат/глутамин, эндогенные бензодиазепины и их рецепторы), тесно взаимодействующих между собой. Наблюдаемое же при ПЭ снижение интенсивности метаболизма кислоро-

да и глюкозы, по-видимому, связано со снижением активности нейронов.

У пациентов с наличием **портосистемного шунтирования** имеются коллатеральные пути кровотока, по которым оттекающая от кишечника кровь попадает не в портальную вену, а в системный кровоток и достигает головного мозга, не подвергнувшись детоксикации в печени. У больных с нарушением функции гепатоцитов (как, например, при остром гепатите) кровь шунтируется внутри самой печени: поврежденные гепатоциты не способны метаболизировать вещества, содержащиеся в крови портальной системы, и поэтому они поступают необезвреженными в печеночные вены. При хронических формах поражения печени (например, при циррозе) кровь из воротной вены минует печень по естественным коллатералям, а вместе с тем в пораженной циррозом печени вокруг долек образуются портопеченочные венозные анастомозы, которые функционируют как внутрипеченочные шунты. ПЭ является частым осложнением после наложения портокавальных анастомозов или трансюгулярного венозного шунтирования. Интересно отметить, что при нормальной функции печени энцефалопатия наблюдается редко. Примером может служить шистосомоз, при котором хорошо развито коллатеральное кровообращение, но и в достаточной степени сохранена функциональная способность печеночных клеток. Однако если объем шунтируемой крови достаточно велик, энцефалопатия может развиваться, несмотря на отсутствие выраженного поражения печени, например при внепеченочной портальной гипертензии.

Так или иначе, у пациентов с ПЭ, ассоциированной с портосистемным шунтированием, основным плацдармом запуска этиопатогенетической цепи дальнейших событий является толстый кишечник — в условиях высокого поступления белка с пищей, защелачивания кишечного содержимого, избыточного роста условно-патоген-

ной флоры, нарушенной эвакуации. Всё это ведет к увеличению концентрации токсических продуктов, прежде всего аммиака, а также скатола, индола и фенолов. В норме эти вещества должны были бы попасть в систему портальной вены и включиться в орнитинный цикл мочевинообразования, чтобы превратиться через реакции дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования в относительно безвредный для организма продукт — мочевину.

Еще одним из возможных механизмов развития ПЭ у пациентов с портосистемным шунтированием и наличием сопутствующего паренхиматозного дефицита является **нарушение синтеза и обмена основных нейромедиаторов**. В ряде исследований продемонстрировано, что в условиях избытка аммиака не функционирует цикл мочевины, поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. В астроцитах под действием глутаматсинтетазы из глутамата и аммиака синтезируется глутамин. В условиях избытка аммиака запасы глутамата истощаются, и происходит накопление глутамина. Кроме того, имеются достоверные данные об участии в патогенезе ПЭ так называемых “ложных нейромедиаторов” — б-фенилэтиламина, тирамина и октопамина, образующихся в толстом кишечнике при декарбоксилировании некоторых аминокислот. У больных с ПЭ отмечены также выраженные сдвиги в обмене серотонина и γ-аминомасляной кислоты. При этом “изолированное” повреждение только одной из перечисленных выше систем в эксперименте не приводило к развитию энцефалопатии.

Энцефалопатия, связанная с **нарастающей гибелью гепатоцитов**, в прогностическом плане становится грозным и почти всегда фатальным осложнением диффузных заболеваний печени. В этом случае ПЭ очень быстро трансформируется в печеночную (паренхиматозную) кому, сочетающуюся с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертыва-

ния, септических и других осложнений. Подобная форма ПЭ часто сопутствует фульминантному гепатиту, прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, которая спровоцирована приемом алкоголя или лекарств у пациентов с циррозом печени и исходно выраженным паренхиматозным дефицитом.

Клиническая картина

Поскольку при ПЭ поражаются все отделы головного мозга, клиническая картина представляет собой комплекс различных синдромов, в котором можно выделить **расстройства сознания, личности, интеллекта и речи.**

Нарушение сознания, прежде всего, проявляется нарушением сна: возникает сонливость в дневное время и бессонница ночью. Кроме того, к ранним признакам расстройства сознания относятся уменьшение числа спонтанных движений, фиксированный взгляд, апатия, заторможенность и краткость ответов.

Изменения личности наиболее заметны у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Эти пациенты неуместно шутливы, иногда раздражительны, отмечается потеря интереса к доселе любимым вещам и занятиям, к семье. Подобные изменения личности могут обнаруживаться даже у больных в состоянии ремиссии, что предполагает вовлечение в патологический процесс лобных долей головного мозга. Вместе с этим может отмечаться чередование раздражительности с игривым настроением, облегченность социальных контактов, эйфория.

Расстройства интеллекта варьируют от легкого нарушения организации психического процесса до выраженного, сопровождающегося спутанностью сознания. Регистрируются расстройства зрительно-пространственной деятельности — неспособность больного скопировать простой узор или геометрическую фигуру при помощи кубиков, спичек, цветной ленты. Отмечается нарушение письма, невозмож-

ность выполнения таких простых заданий, как последовательное связывание чисел в прямом или обратном порядке (тест Рейтана, который целесообразно использовать при динамическом наблюдении за пациентами с ПЭ).

Речь у пациента с ПЭ становится замедленной и монотонной. По мере прогрессирования ПЭ регистрируется дисфазия, сочетающаяся с персеверациями.

У некоторых больных отмечается **печеночный запах изо рта**. Этот кислый каловый запах при дыхании обусловлен меркаптанами — летучими веществами, которые в норме образуются в кале бактериями. Если меркаптаны не удаляются печенью, они экскретируются легкими и появляются в выдыхаемом воздухе. Печеночный запах не связан со степенью или длительностью энцефалопатии, а его отсутствие не позволяет исключить ПЭ.

Наиболее характерным неврологическим признаком ПЭ является **“хлопающий” тремор** — астерикс. Он связан с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательного аппарата в ретикулярную формацию ствола мозга, что приводит к неспособности удерживать позу. Астерикс демонстрируют на вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястных суставах, часто сопровождаемые латеральным движением пальцев. Иногда подобный гиперкинез захватывает всю руку, шею, нижнюю челюсть, высунутый язык. Тремор наиболее заметен во время поддержания постоянной позы, а при движениях — меньше; он обычно двусторонний, но не синхронный. Глубокие сухожильные рефлексы бывают повышены.

Состояние пациентов с ПЭ нестабильное, оно всегда требует повышенного внимания со стороны медицинского персонала.

ла. **Клиническая классификация ПЭ** может быть использована как часть клинического описания нейропсихических нарушений:

I стадия — спутанность сознания, нарушения настроения или поведения, психометрические дефекты;

II стадия — сонливость, неадекватное поведение;

III стадия — ступор, но больной может говорить и выполнять простые команды; дизартрия; выраженная спутанность сознания;

IV стадия — кома. Отсутствуют рефлексy, контакт с больным невозможен.

Инструментальные исследования при ПЭ

Спинномозговая пункция выявляет, как правило, нормальное давление ликвора, прозрачность его не нарушена. У больных с ПЭ обнаруживается повышение в спинномозговой жидкости уровня глутаминовой кислоты и глутамина.

Электроэнцефалография может выявить изменения, которые, однако, неспецифичны и могут наблюдаться при таких состояниях, как уремия, гиперкапния, глубокая недостаточность витамина B₁₂.

Метод вызванных потенциалов позволяет обнаружить изменения слуховых потенциалов мозгового ствола, а также зрительных и соматосенсорных.

Сканирование головного мозга при помощи **компьютерной или магнитно-резонансной томографии** способно определить степень атрофических изменений в головном мозге даже у пациентов с хорошо компенсированным заболеванием печени. Кроме того, при прогрессировании клинической симптоматики, а также при динамическом наблюдении в процессе лечения эти методы позволяют объективно оценивать выраженность отека головного мозга.

Клинические варианты ПЭ

Субклиническая энцефалопатия обычно наблюдается у больных с циррозом печени.

Она не проявляется нарушением психических функций, которые часто оказываются достаточными, чтобы вызвать распад установившегося стереотипа повседневной деятельности. Возникают расстройства, сходные с последствиями повреждения лобно-теменной области головного мозга. Пациенты могут допускать ошибки при выполнении психометрических тестов.

Острая энцефалопатия может развиваться спонтанно, особенно у больных с тяжелой желтухой на фоне асцита, а также в терминальном состоянии. Но всё же в большинстве случаев острая ПЭ возникает под влиянием провоцирующих факторов, среди которых:

- форсированная диуретическая терапия;
- парацентез с большим объемом эвакуируемой жидкости;
- диарея, рвота;
- желудочно-кишечное кровотечение (гастродуоденальные язвы, синдром Мэллори–Вейса, варикозно расширенные вены пищевода и желудка);
- хирургические операции;
- лекарственные препараты (опиаты, бензодиазепины, барбитураты);
- сопутствующие инфекционные заболевания;
- трансюгулярное портосистемное внутрипеченочное шунтирование с помощью стентов.

Хроническая энцефалопатия обусловлена, как правило, значительно выраженным портосистемным шунтированием. Шунты могут состоять из множества мелких анастомозов, развившихся у больного циррозом печени, а чаще из крупного коллатерального сосуда (например, спленоренального, гастроренального) или из коллатералей, относящих кровь в пупочные или нижнюю брыжеечную вену. При этом выраженность ПЭ зависит от содержания белка в пище. Нейропсихические расстройства могут периодически возникать в течение многих лет, и весьма вероятно, что

разные специалисты будут обсуждать различные диагнозы. Психиатры обратят внимание на неспецифические экзогенные расстройства и могут не выявить поражение печени, лежащее в основе психических нарушений. Невропатологи опишут неврологические синдромы, а гепатологи, обнаружив цирроз печени, могут не оценить должным образом неврологическую симптоматику или решат, что больной “странный” или просто алкоголик. Вскоре после начала сброса крови по портокавальным шунтам (в сроки от 2 нед до 8 мес) возможно развитие **острого психоза**, который протекает в виде шизофреноподобных параноидных расстройств или маниакального приступа. В таких случаях необходимо соответствующее психиатрическое лечение наряду с интенсивной терапией ПЭ.

Лечение ПЭ

Лечение ПЭ можно разделить на три основных направления.

I. Установление и устранение факторов, способствующих развитию ПЭ.

А. Острая ПЭ:

- выявление факторов, способствующих развитию энцефалопатии;
- очищение кишечника от азотсодержащих соединений (остановка кровотечений, фосфатные клизмы или клизмы с лактулозой);
- безбелковая диета (по мере выздоровления необходимо медленное повышение содержания белка в пище);
- назначение лактулозы или лактиола (доза подбирается индивидуально, необхо-

димо достижение частоты стула не менее 2 раз в сутки, но не доводить до выраженной диареи);

- прием неомидина или канамицина перорально по 0,5–1,0 г в сутки в течение 1 нед;
 - поддержание адекватной калорийности пищи и электролитного баланса;
 - осторожное использование диуретиков с ежедневным контролем электролитов крови.
- Б. Хроническая ПЭ:
- отказ от приема азотсодержащих препаратов;
 - ограничение белка в пище до 50 г в сутки, использование преимущественно растительного белка;
 - обеспечение опорожнения кишечника по меньшей мере 2 раза в сутки;
 - назначение лактулозы или лактиола;
 - при ухудшении состояния — лечение как при острой энцефалопатии.

II. **Снижение образования и абсорбции аммиака и других токсинов**, образующихся в толстом кишечнике. Эти мероприятия включают уменьшение количества и модификацию пищевых белков, изменение кишечной микрофлоры и внутрикишечной среды — антибиотики, действующие в просвете кишки с низкой системной абсорбцией (канамицин, неомидин), а также лактулоза или лактиол.

III. **Назначение препаратов, модифицирующих соотношение нейромедиаторов** прямым (бромкриптин, флумазенил) или непрямым (аминокислоты с разветвленной цепью) путем.



АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA, GOLD и ARIA.