

## Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии

С.Д. Подымова

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

В обзорной статье представлены новые подходы к оценке ключевых факторов патогенеза, клинических особенностей и лечения печеночной энцефалопатии (ПЭ), связанной с циррозом печени. Рассматриваются различные клинические варианты течения ПЭ у больных циррозом печени, которые важны для выбора лечения и профилактики повторных рецидивов ПЭ. Анализируется аммиачная гипотеза патогенеза и связанная с ней гипераммонемия, положенная в основу большинства современных методов лечения. Приведенные данные об активации адаптивного пути удаления аммиака в виде глутамина находят применение в дальнейшем изучении препаратов, усиливающих клиренс аммиака. Подчеркивается возможность снижения ГАМКергического тонуса за счет воздействия антагониста на нейростероидный участок в комплексе рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.

*Ключевые слова:* печеночная энцефалопатия, патогенез, клинические особенности, минимальная печеночная энцефалопатия, новые подходы к лечению печеночной энцефалопатии

*Для цитирования:* Подымова С.Д. Новые подходы к патогенезу, клинике, лечению печеночной энцефалопатии. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 236–242. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200613

## New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy

S.D. Podymova

Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow, Russia

This review article presents new approaches to the assessment of key pathogenesis factors, clinical features, and treatment of hepatic encephalopathy (HE) associated with liver cirrhosis. Various clinical variants of the course of HE in patients with cirrhosis of the liver are reconsidered, which are important for the choice of treatment and prevention of repeated relapses of HE. Analyzed the ammonia hypothesis of pathogenesis and associated hyperammonemia, which is the basis of most modern treatment methods. These data on the activation of the adaptive pathway for removing ammonia in the form of glutamine are used in the further study of drugs that enhance the clearance of ammonia. The possibility of reducing GABA-ergic tone due to the effect of the antagonist on the neurosteroid site in the GABA receptor complex is emphasized.

*Keywords:* hepatic encephalopathy, pathogenesis, clinical features, minimal hepatic encephalopathy, new approaches to the treatment of hepatic encephalopathy

*For citation:* Podymova S.D. New approaches to the pathogenesis, clinic, and treatment of hepatic encephalopathy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 236–242. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200613

АКРЦ – аминокислоты с разветвленной боковой цепью  
ГАМК –  $\gamma$ -аминомасляная кислота  
МПЭ – минимальная печеночная энцефалопатия  
ОПН – острая печеночная недостаточность  
ПСШ – портосистемное шунтирование  
ПЭ – печеночная энцефалопатия

СПЭ – скрытая печеночная энцефалопатия  
ЯПЭ – явная печеночная энцефалопатия  
AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени  
EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению печени

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – это потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее в результате острой печеночной недостаточности, хронических заболеваний печени и/или портосистемного шунтирования (ПСШ). С клинических позиций ПЭ – состояние, отражающее спектр психоневрологических нарушений у больных с тяжелым нарушением функции печени после исключения других известных заболеваний мозга [1–3]. Важными предпосылками для развития синдрома ПЭ служат печеночная недостаточность и отвод крови из печени в системный кровоток через коллатеральные сосуды.

### Распространенность

Явная ПЭ (ЯПЭ) у больных циррозом печени, наряду с развитием кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода или асцитом, является показателем декомпенсации заболевания. ЯПЭ может выявляться также у пациентов без цирроза печени с обширным ПСШ. ЯПЭ с клинически выраженной симптоматикой встречается примерно у 30–45% больных циррозом печени на том или ином этапе лечения [4]. Скрытая ПЭ (СПЭ) развивается у 20–80% больных циррозом печени [5, 6]. Риск первого приступа ЯПЭ составляет 5–25% в течение 5 лет после постановки диагноза

цирроза печени и зависит от наличия провоцирующих факторов, других осложнений цирроза, а также сопутствующих сахарного диабета и гепатита С [7–9].

Развитие ПЭ отрицательно влияет на выживаемость больных. Возникновение энцефалопатии, достаточно тяжелой, чтобы привести к госпитализации, связано с вероятностью выживания 42% через 1 год наблюдения и 23% – через 3 года [9].

Патогенез ПЭ определяется многими факторами. Специфический токсин не установлен. В качестве повреждающих факторов рассматриваются аммиак, меркаптаны, фенолы, короткоцепочечные жирные кислоты, субстанции, подобные  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (ГАМК) и бензодиазепинам. Существует несколько ключевых механизмов, которые формируют конечные клинические проявления [3, 15].

Основная невропатологическая особенность головного мозга при ПЭ, связанной с циррозом, – это характерные изменения астроцитов, известные как астроцитоз Альцгеймера 2-го типа, при котором астроглиальные клетки проявляют ряд особенностей: ядерную бледность, отеочность и маргинальную структуру хроматина [10]. При острой печеночной недостаточности (ОПН) астроциты также могут быть отеочными. Другие изменения, свойственные астроцитозу 2-го типа болезни Альцгеймера, не обнаруживаются при ОПН. Но, в отличие от цирроза, отек астроцитов при ОПН бывает настолько выраженным, что может вызвать отек мозга. Это приводит к повышению внутричерепного давления и, возможно, грыже головного мозга.

Микроглиальные – 2-й тип глиальных клеток – обычно участвуют в ПЭ при циррозе, активация микроглии тесно связана с развитием провоспалительного механизма [11].

Поражение нейронов наблюдается реже, но может также встречаться при ПЭ [12]. Приобретенная невиллоновская гепатocereбральная дегенерация возникает при циррозе, часто после нескольких эпизодов комы. Губчатая дегенерация происходит в глубоких слоях коры, базальных ганглиях и мозжечке.

Наиболее распространены три гипотезы развития ПЭ: токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена ГАМК [1, 5].

Токсическая (аммиачная) гипотеза положена в основу большинства современных методов лечения ПЭ, ввиду чего остановимся на ней более подробно [3, 10]. Роль основного токсина играет аммиак. Аммиак, образующийся в толстой кишке из продуктов белкового распада под действием аммониегенной микрофлоры, поступает по воротной вене в печень. В перипортальных гепатоцитах обезвреживаются наиболее значительные количества аммиака с включением в орнитинный цикл и образованием мочевины. Не включившийся в цикл мочевины аммиак захватывается небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов. Из различных аминокислот (глутамат, кетоглутарат и др.) и аммиака под влиянием глутаминсинтетазы образуется глутамин. Оба этих пути служат для предотвращения попадания токсичного аммиака в системный кровоток. Важно, что у больных циррозом печени

обычно развивается ПСШ, которое в сочетании со снижением метаболической способности гепатоцитов способствует развитию гипераммонемии [10]. Нарушение выведения аммиака из печени при циррозе приводит в движение адаптивный путь, включающий активацию гена, кодирующего фермент глутаминсинтетазу в скелетных мышцах, мозге, почках. Таким образом, обеспечивается альтернативный механизм для удаления аммиака в виде глутамин. Активность глутаминсинтетазы в мышцах фактически увеличивается у больных циррозом и ПСШ. Поэтому скелетная мускулатура является важным местом для метаболизма аммиака при циррозе. Однако атрофия мышц, развивающаяся у пациентов с распространенным циррозом, не позволяет использовать этот механизм для снижения гипераммонемии.

Почки экспрессируют глутаминазу и в некоторой степени играют роль в выработке аммиака. Вместе с тем в почках также повышается активность глутаминсинтетазы, и им принадлежит ключевая роль в метаболизме и экскреции аммиака [13].

Уровни аммиака в артериальной крови и мозге у больных циррозом увеличиваются в несколько раз, и динамические исследования, выполненные с помощью  $^{13}\text{NH}_3$  – позитронно-эмиссионной томографии показали значительное увеличение скорости церебрального метаболизма аммиака у этих пациентов. Астроциты мозга также содержат глутаминсинтетазу. Однако мозг не способен адекватно повышать активность глутаминсинтетазы в условиях гипераммонемии [14], таким образом, мозг остается уязвимым к воздействию гипераммонемии.

Наряду с хорошо известными и другие факторы играют роль в развитии ПЭ, такие как накопление марганца, провоспалительные цитокины, источником которых выступают инфекционные осложнения и сепсис [3, 15]. Системный воспалительный ответ является результатом высвобождения в циркуляцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкин- $1\beta$  и 6. Воспаление (системное, нейровоспаление, эндотоксемия) в сочетании с аммиаком ускоряет развитие ПЭ у больных циррозом печени, что может указывать на то, что различные виды противовоспалительной терапии являются потенциальным подходом к лечению ПЭ [16]. Источником свободных радикалов может быть дисфункция митохондрий, вызванная аммиаком, которая приводит к изменению проницаемости гематоэнцефалического барьера [17].

### Ингибирующая нейротрансмиссия

ГАМК является нейроингибирующим веществом, вырабатываемым в желудочно-кишечном тракте. При этом 24–45% всех нервных окончаний головного мозга могут быть ГАМКергическими. Более 20 лет ПЭ рассматривалась как результат повышения ГАМКергического тонуса мозга. Однако имеющиеся экспериментальные исследования меняют представления об активности ГАМК-рецепторного комплекса при циррозе. В экспериментальных работах показано, что в мозге не наблюдается изменений в уровне ГАМК или бензодиазепина. Аналогичным образом нет изменений в чувствительности рецепторов ГАМК-рецепторного комплекса [18].

Подтверждением роли бензодиазепинов в развитии ПЭ считается эффект специфического блокатора бензодиазепи-

*Сведения об авторе / Контактная информация:*

Подымова Светлана Дмитриевна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд. гепатологии. E-mail: spodymova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2313-9748

новых рецепторов – флумазенила в купировании ПЭ [15]. Нейронный ГАМК-рецепторный комплекс содержит сайт связывания нейростероидов. Существует мнение, что именно нейростероиды играют ведущую роль в развитии ПЭ [19].

В экспериментальных моделях нейротоксины, такие как аммиак и марганец, увеличивают продукцию бензодиазепиновых рецепторов периферического типа (БРПТ) в астроцитах [20]. БРПТ, в свою очередь, ведут к усилению синтеза нейростероидов. Нейростероиды затем высвобождаются из астроцитов, связываются со своим рецептором в нейронном ГАМК-рецепторном комплексе и могут усиливать ингибирующую нейротрансмиссию.

## Классификация

ПЭ по-прежнему остается одним из самых тяжелых осложнений цирроза печени, определяющим плохой прогноз и отрицательно влияющим на качество жизни и выживаемость больных. Потребовалась срочная разработка эффективной терапии для больных ПЭ. Трудности на этом пути связаны не только со сложным патогенезом, но и с отсутствием единых стандартов классификации, лечения пациентов с ПЭ.

В связи с актуальностью проблемы Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) и Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) создали совместные клинические рекомендации по ПЭ при хронических заболеваниях печени [2].

В соответствии с тяжестью клинических и функциональных проявлений патологический процесс у больных ПЭ разделен на стадии. Для клинической практики большое значение имеет недавно введенное разделение ПЭ на скрытый и явный подтипы [2]. СПЭ – это подтип ПЭ типа С, который выявляется у 80% пациентов с циррозом и диагностируется с помощью хорошо известных психометрических тестов. Термин СПЭ обозначает самую мягкую форму ПЭ, она включает минимальную (латентную) ПЭ – МПЭ, к которой добавлена I стадия ПЭ. Пациенты со II–IV стадией относятся к ЯПЭ.

По течению заболевания ПЭ подразделяется на эпизодическую, рецидивирующую, персистирующую.

## Клинические особенности

В развитии эпизодической формы ПЭ особенно важную роль играют провоцирующие факторы: инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, передозировка диуретиков, электролитные нарушения, запоры, а также присоединение острого алкогольного гепатита, лекарственные препараты.

При повторяющихся провоцирующих факторах эпизодическая ПЭ приобретает рецидивирующее течение, которое характеризуется эпизодами неадекватного поведения, преходящими нервно-психическими нарушениями с дизартрией, тремором, изменением почерка, спутанным сознанием на протяжении нескольких дней, повторяющимися в интервале от 4 до 6 мес [17].

Персистирующая (хроническая) ПЭ развивается у больных с выраженным ПСШ. Шунты могут быть созданы при хирургическом вмешательстве [1–3]. Эта форма ПЭ проявляется комплексом персистирующих (постоянных)

поведенческих изменений, перемежающихся с эпизодами ЯПЭ. Наряду с психоневрологическими симптомами, типичными для ПЭ, формируется комплекс нервно-мышечных нарушений по типу гепатocereбральной дегенерации – прежде всего прогрессирующая параплегия. Выраженность энцефалопатии может быть небольшой. Через несколько лет появляется стойкий паркинсонический тремор, у отдельных больных развиваются эпилептические припадки и деменция [17].

Предполагается, что отложение марганца в базальных ганглиях может предрасполагать пациентов к развитию этих симптомов [21]. Тем не менее некоторые пациенты с «паркинсоническим фенотипом ПЭ» могут отвечать на лечение рифаксимином [22].

Другим неврологическим состоянием, которое может наблюдаться после проведения ПСШ, является печеночная миелопатия. Это редкое состояние, которое описано у больных циррозом печени разной степени тяжести, перенесших ПСШ-операцию или создание трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунта (TIPS), и у пациентов без цирроза с портосистемными шунтами. Заболевание проявляется слабостью в нижних конечностях, трудностями при ходьбе, спастическим парапарезом и гиперрефлексией [23]. В этих случаях сопутствующая ПЭ не является неизменной. Симптомы могут быстро прогрессировать у некоторых больных. Неврологические нарушения обычно не проходят при проведении стандартного лечения энцефалопатии. Неврологическое улучшение описано после закрытия TIPS [24] и после трансплантации печени [23].

МПЭ, ранее называвшаяся латентной, представляет наиболее раннюю стадию ПЭ и характеризуется низкоуровневой когнитивной дисфункцией, которая выявляется у 70% пациентов с циррозом печени [25, 26]. У больных могут наблюдаться снижение внимания и памяти, замедление процесса мышления, раздражительность, нарушения поведения, которые замечают лишь их близкие и родственники, частые падения. Начальные нарушения психических функций могут оказаться недостаточными, чтобы вызвать разрушение сложившегося стереотипа в выполнении технических операций, требующих высокой концентрации и точности моторных движений. МПЭ проявляется неадекватной реакцией больного в экстремальных условиях, в частности при вождении автомобиля [1, 17].

По современным представлениям в основе когнитивного дефекта у пациентов с МПЭ лежат довольно обширные изменения нейрональной активности [27]. Ранняя диагностика МПЭ позволяет провести своевременное лечение с целью профилактики прогрессирования и развития тяжелых стадий. МПЭ оказывает большое влияние на качество жизни больных и их функционирование в качестве активных членов общества [1, 3].

Для выявления МПЭ рекомендуется использование по крайней мере двух психометрических тестов, относящихся как к группе на оценку быстроты познавательной деятельности, так и к тестам на оценку тонкой моторики с интерпретацией их результатов в комплексе, а также метод регистрации зрительных вызванных потенциалов Р-300 [2, 17].

Лечение МПЭ не имеет разработанных стандартных подходов. Показания для терапии таких пациентов возникают при появлении жалоб, связанных с расстройством когнитивных функций, снижением производительности

труда и качества жизни. Отмечено улучшение состояния больных при лечении лактулозой и рифаксиминном.

Клинические проявления синдрома ПЭ складываются из неспецифических симптомов расстройства психики, невромышечной симптоматики, важного симптома – астериксиса и электроэнцефалографических изменений. Психический статус оценивается на основании состояния сознания, интеллекта и поведения больных ПЭ. Важную роль играют нарушения сознания – от трудноуловимых до комы. Оценку симптоматики ПЭ проводили на основании так называемой системы классификации Уэст–Хэйвена и дополнений из рекомендаций AASLD и EASL 2014 г. следующим образом [17]:

- 0 стадия – МПЭ – отсутствие клинических признаков изменений психики, личности или поведения;
- I стадия – эйфория или тревога; снижение концентрации внимания; сложность выполнения арифметического сложения или вычитания; бессонница или инверсия сна; депрессия или раздражительность;
- II стадия – летаргия или апатия; невнятная речь, сонливость, вялость, грубый дефицит способности выполнять умственные задачи, очевидные изменения личности, неадекватное поведение и периодическая дезориентация во времени, астериксис;
- III стадия – сонливость, вплоть до ступора, но могут быть возбуждение, спутанность сознания, дезориентация во времени и месте, амнезия, случайные приступы ярости, настоящая, но непонятная речь;
- IV стадия – кома с реакцией на болевые раздражители или без нее.

Предлагаемые ведущие критерии для оценки тяжести описанных стадий ПЭ приведены ниже. Больные с МПЭ не имеют клинических проявлений ПЭ, но демонстрируют изменения при проведении психометрических или нейрофизиологических тестов.

При осмотре больных с I стадией ПЭ определяют некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций, но они являются достаточно субъективными с ограниченной надежностью оценки. Ввиду этого разграничение между минимальной и I стадией ПЭ трудно, а в ряде случаев – невозможно провести на основании клинических данных. Для диагностики необходимо выполнение психометрического или нейрофизиологического тестирования [3, 5].

У пациентов со II стадией ПЭ имеются надежные критерии оценки: дезориентация во времени на основании трех временных параметров и астериксис. Для III стадии ПЭ характерны также дезориентация в пространстве и наличие других симптомов. Ввиду хорошей диагностической надежности дезориентация и астериксис («хлопающий» тремор) выбраны в качестве маркерных симптомов ЯПЭ [17].

Лечение включает:

- устранение провоцирующих факторов;
- диетические мероприятия;
- лекарственную терапию.

Провоцирующие факторы в 80–90% наблюдений служат причинами развития ПЭ, их устранение в большинстве случаев способствует ликвидации ПЭ или остановке ее прогрессирования [3].

## Диета

Потребность в калориях у больных циррозом печени с ПЭ такая же, как без энцефалопатии. Суточное потребление

калорий составляет 35–40 ккал/кг «идеальной массы тела». Пациенты с ПЭ должны избегать длительных периодов голодания и часто принимать пищу небольшими порциями. Рекомендуется, чтобы завтрак и поздняя вечерняя закуска также включали в себя некоторые белки [28]. Ввиду того, что у пациентов с циррозом печени наблюдается высокий уровень метаболических процессов, ограничение белка ниже принятого уровня приводит к белково-энергетической недостаточности, потере мышечной массы, истощению энергетических депо и увеличению содержания аммиака. В настоящее время стандарты медицинской помощи не включают ограничения белка. Уменьшение белка редко оправдывается у больных циррозом и персистирующей ПЭ. Однако при острых эпизодах ПЭ тяжелой степени пищевой белок ограничивают до 40 и даже 20 г/сут [3].

Важным является тип потребляемого белка. Предпочтение отдают растительным и молочным белкам перед животными. Это связано с особенностями аминокислотного спектра различных белков и содержанием в них клетчатки, так как клетчатка обладает пребиотическими и слабительными свойствами. Рекомендуется употреблять курицу и рыбу как добавку к растительным белкам [17].

Медикаментозная терапия основана на патогенезе ПЭ и включает 3 группы лекарственных препаратов. Действие 1-й группы препаратов базируется на аммониегенной теории и предназначено для снижения гипераммонемии. 2-я группа препаратов направлена на уменьшение тормозных процессов в центральной нервной системе – антагонисты бензодиазепиновых рецепторов. К 3-й группе относятся аминокислоты с разветвленной цепью и препараты цинка.

К препаратам, уменьшающим образование аммиака, относятся неабсорбируемые дисахариды и антибиотики. Наиболее известными неабсорбируемыми дисахаридами являются лактулоза и лактитол. Лактулоза (Дюфалак, Порталак) гидролизует кишечными бактериями в молочную кислоту и дает осмотический послабляющий эффект. Она снижает рН кала с 7,0 до 5,0, препятствует всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамин в слизистой оболочке кишки. Кроме того, препарат подавляет активность аммониегенных бактерий кишечной палочки, что приводит к повышению уровня неаммониегенных лактобацилл, т.е. препарат, возможно, имеет пребиотический эффект.

Лактулоза с 1970-х годов широко применяется для лечения клинически выраженных форм ПЭ (эпизодической) и в отдельных случаях – МПЭ.

В последнее время в крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что лактулоза эффективно предотвращает повторные эпизоды ЯПЭ [29].

Начальная доза препарата – 30 мл перорально ежедневно или 2–3 раза в день. В качестве критерия рассматривается учащение стула до 2–3 раз в день. Дозу препарата рекомендуется уменьшить при диарее, спазмах в животе. При острых эпизодах тяжелой ПЭ вводится 300 мл сиропа на 700 мл воды через назогастральную трубку или в клизме каждые 3–4 ч, а по выходе из комы – 2–3 раза в день. Важно помнить, что длительная диарея приводит к дегидратации и электролитному дисбалансу. По данным ряда исследований, лактитол (аналог лактулозы) обладает лучшей переносимостью по сравнению с лактулозой при схожей эффективности [3].

Рифаксимин – неабсорбируемое производное рифампина, наиболее используемый антибиотик для уменьшения образования токсинов, в том числе аммиака, в толстой кишке. Он имеет широкий спектр действия против нескольких аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Потенциальным механизмом действия рассматривается положительное влияние препарата на метаболическую функцию кишечной микробиоты, а не изменение относительной численности бактерий [30].

В практических рекомендациях AASLD и EASL комбинация рифаксимины и лактулозы одобрена как лучшее сочетание для поддержания ремиссии у больных, которые перенесли несколько эпизодов ЯПЭ и принимали лактулозу после первого эпизода ЯПЭ.

Значительный интерес представляют новые данные о долгосрочном лечении ПЭ в течение 6 и более месяцев лактулозой и/или рифаксимином [31]. Поиск литературы проводился в PubMed. Долгосрочные результаты зарегистрированы в 8 статьях при лечении только лактулозой и 12 статьях – при лечении рифаксимином отдельно или в комбинации с лактулозой. Анализ этих исследований показал, что лактулоза эффективна для предотвращения рецидивов ПЭ в долгосрочной перспективе, а добавление рифаксимины к лактулозе делает этот риск еще меньшим, в связи с чем снижается число госпитализаций по поводу ПЭ. Таким образом, современные исследования не только подтверждают рекомендации, но свидетельствуют о выгоде добавления рифаксимины к терапии лактулозой для лучшей профилактики рецидивов ПЭ. Рифаксимин назначается в дозе 1200 мг/сут в течение 1–2 нед. Он быстрее купирует симптомы ПЭ и лучше переносится, чем лактулоза.

## Препараты, увеличивающие клиренс аммиака

### *L-орнитин-L-аспартат (Гепэ-Мерц)*

В последние десятилетия проведено активное изучение эффективности препарата Гепэ-Мерц в плацебо-контролируемых исследованиях. Влияние на метаболизм аммиака обусловлено несколькими механизмами: L-орнитин в перипортальных гепатоцитах играет роль стимулятора карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины), следствием чего являются детоксикация аммиака и синтез мочевины.

В перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге L-аспартат стимулирует глутаминсинтетазу, это приводит к связыванию избытка аммиака. Кроме того, L-орнитин и L-аспартат включаются как субстраты в цикл мочевины. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 20–30 г, а при тяжелых стадиях ПЭ – до 40 г/сут, в течение 7–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 9–18 г/сут. Возможна комбинация внутривенного и перорального способов применения для усиления эффекта терапии.

В европейских и отечественных исследованиях обнаружили, что L-орнитин-L-аспартат эффективно влияет на течение ПЭ, вызывая снижение ее симптомов, показателей психометрических тестов и уменьшение гипераммонемии [17, 32].

В последнее десятилетие для улучшения качества жизни у больных циррозом печени с ПЭ успешно используют длительное пероральное применение L-орнитин-L-аспартата

в дозе 18 г/сут [33]. Относительным противопоказанием к применению считается наличие патологии почек, протекающей с повышенным уровнем креатинина более 3 мг/дл.

Флумазенил вызывает уменьшение процессов торможения в центральной нервной системе. Препарат, являющийся антагонистом бензодиазепиновых рецепторов, вызывает временное (менее 4 ч) неустойчивое улучшение состояния у 75% больных ПЭ. Назначение его особенно показано при ПЭ, вызванной приемом барбитуратов или бензодиазепинов. Флумазенил вводят для купирования острых эпизодов ПЭ как компонент интенсивной терапии. Недавно проведено успешное экспериментальное исследование антагониста нейростероидного сайта – препарата GR 3027, который восстанавливал пространственное обучение, нарушения циркадного ритма и координацию движений в модели хронической болезни печени на животных. В настоящее время проводят клинические исследования препарата [34].

Механизм действия аминокислот с разветвленной боковой цепью (АКРЦ), возможно, обусловлен уменьшением белкового катаболизма в печени и мышцах, а также улучшением обмена в головном мозге. Эффективность применения АКРЦ оценена на основании анализа 16 рандомизированных клинических исследований с участием 827 больных ПЭ, контрольная группа получала плацебо без вмешательства в диету, лактулозу или неомицин [35]. Показано, что пероральные добавки аминокислот с разветвленной цепью оказывают положительное влияние на симптомы энцефалопатии, однако не влияют на смертность и качество жизни больных.

Эффективность внутривенного использования АКРЦ для купирования эпизодов ЯПЭ не подтверждена имеющимися данными.

Дефицит цинка часто наблюдается при циррозе печени. Цинк необходим для нормального функционирования иммунной системы, он служит кофактором многих ферментов, в том числе ферментов в цикле мочевины. Поскольку низкий уровень цинка в сыворотке крови ускоряет ПЭ, прием цинка рассматривается как потенциальный вариант терапии ПЭ. В ранних клинических исследованиях конца 1990-х годов получили противоречивые результаты по влиянию цинка на ПЭ. В более поздние годы проведен анализ 4 рандомизированных клинических исследований, включавших 233 больных циррозом с ПЭ [36]. Прием пероральных добавок цинка в дозе 600 мг/сут связан со значительным улучшением теста связи чисел, о чем сообщалось в 3 исследованиях (189 больных), однако без уменьшения количества рецидивов ПЭ. С. Shen и соавт. [37] провели анализ 4 рандомизированных клинических исследований с участием 247 пациентов с циррозом и легкой степенью ПЭ. Имеющиеся данные свидетельствовали, что комбинированное лечение добавками цинка и лактулозой в течение 3–6 мес значительно улучшило результаты теста связи чисел по сравнению только с лактулозой. Потребуется новые исследования, чтобы установить роль коррекции содержания цинка для предотвращения обострения цирроза и развития энцефалопатии.

## Заключение

Трансплантация печени остается единственным методом лечения у пациентов с циррозом печени, осложненным рецидивирующей ПЭ, которые не отвечают на лекар-

ственную терапию. Безусловно, обнадеживающим является увеличение долгосрочной выживаемости после пересадки печени в последние 15 лет. Трудности с определением сроков пересадки возникают у больных, страдающих алкоголизмом и наркоманией. Для таких больных необходима трансплантация печени, когда у них уже значительно на-

рушены когнитивные навыки, обусловленные тяжелыми стадиями ПЭ. Ввиду этого в настоящее время тяжелые стадии ПЭ не являются первостепенными при направлении на пересадку печени [17].

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al: Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-21. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-35. doi: 10.1002/hep.27210
3. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия, связанная с циррозом печени. Современные подходы к патогенезу, клинике, лечению. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2017;11:4-12 [Podymova SD. Hepatic encephalopathy associated with cirrhosis of the liver. Modern approaches to pathogenesis, clinic, and treatment. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;11:4-12 (In Russ.)].
4. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(Suppl. 1):3-9. doi: 10.1111/j.1746-6342.2006.03215.x
5. Wolf DC. Hepatic Encephalopathy. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/186101-print>. Accessed: 06.11.2019
6. Wang A-J, Peng A-P, Li B-M, et al. Natural history of covert hepatic encephalopathy: An observational study of 366 cirrhotic patients Observational Study. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6321-9. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6321
7. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53:744-9. doi: 10.1136/gut.2003.020263
8. Watson H, Jepsen P, Wong F, et al. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis*. 2013;28:301-5. doi: 10.1007/s11011-013-9384-4
9. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(5):890-5. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80144-5
10. Butterworth RF, Giguere JF, Michaud J, et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol*. 1987;6:1-12. doi: 10.1007/BF02833598
11. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? *Hepatology*. 2011;53:1372-6. doi: 10.1002/hep.24228
12. Butterworth RF. Neuronal cell death in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2007;22:309-20. doi: 10.1007/s11011-007-9072-3
13. Chatauret N, Butterworth RF. Effects of liver failure on inter-organ trafficking of ammonia: implications for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:S219-23
14. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy-an ISHEN consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:739-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04590.x
15. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):S17-21. doi: 10.1007/s40265-018-1017-0
16. Luo M, Guo JY, Cao WK. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11815-24. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11815
17. Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Мед. информационное агенство, 2018 [Podymova SD. Liver Diseases: Manual. The 5<sup>th</sup> ed, rev. and add. Moscow: Medical Informational Agency, 2018 (In Russ.)].
18. Ahboucha S, Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at GABA from the molecular standpoint. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3-4):331-43. doi: 10.1023/b:mebr.0000043979.58915.41
19. Butterworth RF. Neurosteroids in hepatic encephalopathy: Novel insights and new therapeutic opportunities. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:94-7. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.11.006
20. Butterworth RF. The astrocytic ("peripheral-type") benzodiazepine receptor: role in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy. *Neurochem Int*. 2000;36(4-5):411-6. doi: 10.1016/s0197-0186(99)00132-1
21. Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, Spahr L. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol*. 2003;60(4):521-8. doi: 10.1001/archneur.60.4.521
22. Kok B, Foxton MR, Clough C, Shawcross DL. Rifaximin is an efficacious treatment for the Parkinsonian phenotype of hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2013;58(4):1516-7. doi: 10.1002/hep.26364
23. Caldwell C, Werdiger N, Jakab S, et al. Use of model for end-stage liver disease exception points for early liver transplantation and successful reversal of hepatic myelopathy with a review of the literature. *Liver Transpl*. 2010;16(7):818-26. doi: 10.1002/lt.22077
24. Conn HO, Rossle M, Levy L, Glocker FX. Portosystemic myelopathy: spastic paraparesis after portosystemic shunting. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(5):619-25. doi: 10.1080/00365520500318932
25. Butterworth RF. Editorial: rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):317-8. doi: 10.1038/ajg.2010.460
26. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:785-90. doi: 10.1586/17474124.2.6.785
27. Дамулин И.В. Минимальная печеночная энцефалопатия: современные клинические и патогенетические аспекты. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):89-92. [Damulin IV. Minimal hepatic encephalopathy: current clinical and pathogenetic aspects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(2):89-92 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890289-93
28. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70:172-93. doi: 10.1016/j.jhep.2018
29. Sharma BC, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology*. 2009;137:885-91. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.056; ID: 19779523
30. Bajaj JS. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of hepatic encephalopathy and other complications of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(Suppl. 1):11-26. doi: 10.1111/apt.13435
31. Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:434-50. doi: 10.1097/MEG.0000000000001311
32. Kircheis G, Nilius R, Held C, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351-60. doi: 10.1002/HEP.510250609; ID: 20483124

33. Ong JP, Oehler G, Kruger-Jansen C et al. Oral L-Ornithine-L-Aspartate Improves Health-Related Quality of Life in Cirrhotic Patient with Hepatic Encephalopathy/An Open-Label, Prospective, Multicentre Observational Study. *Clin Drug Investig.* 2011;1(4):213-20. doi: 10.2165/11586700-000000000-00000
34. Johansson M, Agusti A, Llansola M, et al. GR3027 antagonizes GABA A-receptor-potentiating neurosteroids and restores spatial learning and motor coordination in rats with chronic hyperammonemia and hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309:G400-9. doi: 10.1152/ajpgi.00073; ID: 1352144
35. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 9:CD001939. doi: 10.1002/14651858.CD001939.pub3
36. Chavez-Tapia NC, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy. *Nutr J.* 2013;12:74 <http://www.nutritionj.com/content/12/1/74>
37. Shen C, et al. Zinc supplementation in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2019;18:34. doi: 10.1186/s12937-019-046

Поступила: 11.10.2020



OMNIDOCTOR.RU