

Рекомендации EASL/AASLD: печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени

Краткий обзор ключевых положений

В 2014 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) совместно с Американской ассоциацией по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) были опубликованы рекомендации по лечению печеночной энцефалопатии (ПЭ) при хронических заболеваниях печени.

В руководстве использована незначительно модифицированная система GRADE: каждая рекомендация оценена в соответствии с уровнем источника доказательных данных (I – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), II-1 – контролируемые исследования без рандомизации, II-2 – когортные или аналитические исследования по типу «случай-контроль», II-3 – неконтролируемые экспериментальные исследования, III – мнение экспертов, описательная эпидемиология), уровнем доказательств (A – высокий, B – средний, C – низкий) и силой рекомендации (сильная – 1, слабая – 2).

Дефиниция

Под ПЭ эксперты EASL/AASLD понимают дисфункцию головного мозга, вызванную печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием и проявляющуюся различными неврологическими либо психиатрическими нарушениями – от субклинических изменений до комы.

Классификация

Эксперты EASL/AASLD рекомендуют классифицировать ПЭ по типу основного заболевания, тяжести клинических проявлений, времени возникновения, провоцирующим факторам (III, A, 1):

- 1) основное заболевание (тип A – ПЭ как следствие острой печеночной недостаточности, тип B – результат портосистемного шунтирования или анастомоза, тип C – следствие цирроза);
- 2) тяжесть клинических проявлений (как в клинических, так и в исследовательских целях эксперты EASL/AASLD рекомендуют оценивать тяжесть ПЭ при помощи критериев West-Haven; табл.);
- 3) время возникновения (эпизодическая, рецидивирующая – приступы ПЭ развиваются с интервалом в ≤6 мес, персистирующая – поведенческие изменения присутствуют постоянно и перемежаются с рецидивами явной ПЭ);
- 4) наличие/отсутствие провоцирующих факторов (инфекции, гастроинтестинальное кровотечение, передозировка диуретиков, электролитные нарушения, запор).

Клиника

Клинически ПЭ представляет собой широкий спектр разнообразных неспецифических неврологических и психических проявлений. Минимальные признаки ПЭ могут быть диагностированы только при помощи психометрических тестов, тогда как появление апатии, раздражительности, расторможенности, изменение уровня сознания и двигательной активности свидетельствуют о прогрессировании ПЭ. Характерно нарушение цикла сна-бодрствования с чрезмерной дневной сонливостью. Могут развиваться прогрессирующая дезориентация во времени и пространстве, неадекватное поведение, острое

состояние спутанности сознания с ажитацией или сомнолентностью, ступор и кома. У некомпозитных больных ПЭ отмечаются двигательные нарушения: гипертонус мышц, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского. Развивается экстрапирамидная дисфункция (гипомимия, мышечная ригидность, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и замедленность речи, паркинсоноподобный тремор, дискинезия с уменьшением количества произвольных движений).

Астериксис появляется уже на ранних стадиях ПЭ и представляет собой негативный миоклонус, выражающийся снижением постурального тонуса (этот патологический симптом не является патогномоничным признаком ПЭ, т. к. может появляться при других заболеваниях, например при уремии). Астериксис легко вызывается действиями, для выполнения которых необходим постуральный тонус (переразгибание запястья с разведенными пальцами), и может затрагивать стопы, ноги, руки, язык, веки.

Дифференциальный диагноз

Эксперты EASL/AASLD указывают на необходимость исключения других заболеваний, которые могут влиять на функцию головного мозга и имитировать ПЭ (II-2, A, 1):

- сахарный диабет (гипогликемическая, гипергликемическая и гиперосмолярная комы, лактат ацидоз);
- злоупотребление алкоголем (интоксикация, синдром отмены, синдром Вернике);
- передозировка лекарственных препаратов (бензодиазепинов, нейролептиков, опиоидов);
- нейротрофические и электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкальциемия);
- бессудорожная эпилепсия, психические заболевания;
- внутримозговое кровоизлияние и инсульт;
- деменция (первичная и вторичная);
- повреждение головного мозга (травматическое, неопластическое, нормотензивная гидроцефалия, синдром обструктивного апноэ сна).

Диагностика

Приступая к изложению методов диагностики ПЭ, специалисты EASL/AASLD обращают внимание врачей на тот факт, что ПЭ следует рассматривать как континуум с границами от неизменной когнитивной функции с интактным сознанием до комы (III, A, 1). В руководстве также указывается, что диагноз явной ПЭ базируется на клиническом обследовании и исключении других вероятных причин дисфункции головного мозга (II-2, A, 1). Эксперты рекомендуют классифицировать ПЭ в соответствии с различными степенями тяжести, отражающими уровень самостоятельности пациента и его потребность в уходе (III, B, 1).

Золотым стандартом диагностики явной ПЭ являются критерии West-Haven, однако этот диагностический метод

представляется сугубо субъективным и имеет ограниченную согласованность в заключениях различных исследователей, особенно при ПЭ I степени, т. к. легкая гипокинезия, психомоторная заторможенность и рассеянность могут быть не выявлены при клиническом осмотре. Эксперты EASL/AASLD рекомендуют диагностировать явную ПЭ на основании клинической картины, а классифицировать – в соответствии с критериями West-Haven и шкалы комы Глазго (II-2, B, 1).

Рассматривая вопросы выявления минимальной и скрытой ПЭ, специалисты EASL/AASLD советуют диагностировать и классифицировать эти виды ПЭ при помощи различных нейрофизиологических и психометрических тестов, проводить которые должны опытные эксперты (II-2, B, 1). Среди множества методик, направленных на выявление минимальной и скрытой ПЭ, эксперты особо подчеркнули значимость как простых, выполняемых на бумаге при помощи ручки (психометрическая шкала ПЭ), так и компьютеризированных (тест задержки времени реакции, тест Струпа, тест ингибиторного контроля и SCAN-тест) и нейрофизиологических (тест критической частоты слияния мельканий, электроэнцефалография) тестов.

В руководстве также отмечается, что тестирование для выявления минимальной или скрытой ПЭ может быть проведено у пациентов, которые извлекли бы из этого обследования наибольшую пользу, например у лиц со сниженным качеством жизни, испытывающих трудности с трудоустройством или представляющих угрозу общественной безопасности (III, B, 2).

В разделе руководства, посвященном лабораторной диагностике, указывается, что у пациентов с хроническим заболеванием печени повышенный уровень аммиака крови сам по себе не имеет ни диагностического, ни прогностического значения в отношении ПЭ (II-3, A, 1).

Лечение

Приступая к рассмотрению способов медикаментозной коррекции ПЭ, эксперты EASL/AASLD особо выделили общие рекомендации по лечению эпизодической явной ПЭ, тип C. В этих положениях постулируется, что:

- интенсивному лечению подлежат эпизоды явной ПЭ (спонтанной или с провоцирующими факторами) (II-2, A, 1);
- целесообразно проведение вторичной профилактики ПЭ после эпизода явной ПЭ (I, A, 1);
- первичная профилактика ПЭ не проводится, за исключением больных циррозом печени с высоким риском развития ПЭ (II-3, C, 2);
- рецидивирующая и некурабельная явная ПЭ, протекающая с выраженной печеночной недостаточностью, является показанием для проведения трансплантации печени (I).

Кроме общих рекомендаций, в руководстве представлен еще и специфический подход к терапии явной ПЭ. Эксперты рекомендуют применять четырехсторонний подход при лечении ПЭ (II-2, A, 1), который заключается в инициировании наблюдения за пациентом с измененным сознанием; выявлении и лечении альтернативных причин изменения психического статуса; обнаружении провоцирующих факторов и их коррекции; инициации эмпирической терапии ПЭ. По мнению специалистов EASL/AASLD, первостепенной задачей в лечении явной ПЭ является устранение провоцирующих факторов, что само по себе у 90% пациентов может привести к улучшению самочувствия, поэтому в руководстве настоятельно рекомендуется выявлять и корректировать провоцирующие факторы ПЭ (II-2, A, 1).

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия является важной частью лечения ПЭ. Для коррекции ПЭ могут использоваться различные лекарственные средства (невсасывающиеся дисахариды, антибиотики, аминокислоты с разветвленными цепями, L-орнитин L-аспарат, пробиотики) с разным уровнем доказательств эффективности.

- **Невсасывающиеся дисахариды.** Лактулоза является препаратом первого выбора в лечении явной ПЭ (II-1, B, 1). Прием лактулозы следует начинать, когда три первых пункта четырехстороннего подхода выполнены. Сироп лактулозы принимают по 25 мл каждые 12 ч до появления по крайней мере 2 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата титруется индивидуально для поддержания 2- или

Таблица. Критерии West-Haven			
Критерии West-Haven	ISHEN	Описание	Рекомендуемые критерии
Латентная		Клинические проявления ПЭ отсутствуют, нет анамнестических данных о ПЭ	Результаты всех обследований в пределах нормативных значений
Минимальная	Скрытая	Психометрические или нейропсихологические нарушения (по данным тестов, определяющих психомоторную скорость/способность к целенаправленным действиям) или нейрофизиологические изменения (нет клинических доказательств изменения психического статуса)	Патологические результаты общепринятых психометрических или нейропсихологических тестов без клинических проявлений
Степень I		Незначительное отсутствие осознанности собственных действий, эйфория или тревога, рассеянность, нарушение способности к счету, изменение ритма сна	Несмотря на ориентацию в пространстве и времени, у больного имеются некоторые когнитивные/бихевиоральные нарушения (по данным клинического обследования в динамике или по мнению ухаживающего персонала)
Степень II	Явная	Летаргия или апатия, дезориентация во времени, очевидное изменение личности, неадекватное поведение, диспраксия (нарушении координации), астериксис	Дезориентирован во времени (≥3 неправильных ответов: день месяца, день недели, месяц, время года) ± другие указанные симптомы
Степень III		Сонливость или ступор, сохранена реакция на раздражители, спутанность сознания, значительная дезориентация, неестественное поведение	Дезориентирован в пространстве (≥3 неправильных ответов: страна, область, город или деревня) ± другие указанные симптомы
Степень IV		Кома	Не отвечает даже на болевые раздражители

Примечание: ISHEN – Международное общество по изучению печеночной энцефалопатии и азотистого обмена.

3-кратного опорожнения кишечника в течение суток. Эксперты EASL/AASLD обращают внимание практикующих врачей на тот факт, что прием чрезмерно высоких доз лактулозы может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях — даже ускорить развитие ПЭ.

- **Антибиотики.** В ряде исследований для лечения ПЭ использовался антибактериальный препарат рифаксимин, результативность которого сравнивалась с таковой плацебо, других антибиотиков и невсасывающихся дисахаридов. Результаты этих исследований показали, что эффективность рифаксими́на сопоставима с таковой перечисленных препаратов сравнения или превосходит ее. Эксперты EASL/AASLD считают рифаксимин эффективным дополнением к лактулозе при проведении профилактики рецидива явной ПЭ (I, A, 1). Рекомендую использовать рифаксимин, эксперты не оговаривают дозу, кратность и длительность приема этого антибактериального препарата, однако приводят результаты 3 сравнительных исследований, в которых длительная циклическая 3-6-месячная терапия рифаксимином способствовала улучшению когнитивной функции и снижению уровня аммониемии.

Рассматривая возможность применения других лекарственных средств в лечении ПЭ, эксперты отмечают, что данные доказательной медицины, подтверждающие целесообразность применения этих медикаментов, либо отсутствуют, либо являются предварительными или значительно ограниченными. Вместе с тем прием большинства из перечисленных ниже препаратов может быть безопасным, невзирая на недостаток сведений об их эффективности.

- **Аминокислоты с разветвленными цепями.** Рекомендую использовать их в лечении ПЭ, эксперты руководствуются результатами обновленного метаанализа 8 РКИ, в котором показано уменьшение выраженности клинических проявлений эпизодической ПЭ (явной или минимальной) на фоне перорального приема этих препаратов. Поэтому рекомендации EASL/AASLD предусматривают только пероральный прием аминокислот с разветвленными цепями в качестве альтернативного или дополнительного средства лечения пациентов, не ответивших на традиционную терапию (I, B, 2).

- **Препараты, влияющие на метаболизм аммиака.** В лечении ПЭ исследовалась эффективность орнитина фенилацетата и глицерилфенилбутирата. Эксперты EASL/AASLD указали на необходимость проведения дальнейших исследований и не внесли ни один из этих препаратов в рекомендации. При этом в руководстве отмечается, что назначение глицерилфенилбутирата больным, которые на протяжении последних 6 мес перенесли ≥ 2 эпизода ПЭ и получали стандартную терапию (лактuloза $\pm$ рифаксимин), способствовало уменьшению эпизодов ПЭ и частоты госпитализации.

- **L-орнитин L-аспартат (LOLA).** Еще одним альтернативным или дополнительным препаратом для лечения больных, не ответивших на стандартную терапию ПЭ, может быть внутривенное введение LOLA (I, B, 2). Настаивая на необходимости парентерального применения LOLA, эксперты основываются на результатах одного РКИ, в котором были зафиксированы улучшение психометрических тестов и снижение постспрадиального уровня аммониемии у больных персистирующей ПЭ только при внутривенном введении LOLA, тогда как пероральный прием препарата не влиял на данные показатели.

- **Пробиотики.** Учитывая результаты открытого исследования, в котором сопоставлялась эффективность лактулозы и пробиотиков при отсутствии медикаментозной терапии у больных циррозом печени, восстанавливающихся после перенесенной ПЭ, эксперты не включили пробиотические препараты в рекомендации по лечению ПЭ. Данный факт обусловлен тем, что прием пробиотиков не превосходил по эффективности использование лактулозы и не способствовал уменьшению частоты повторных госпитализаций, хотя и снижал количество эпизодов ПЭ.

- **Ингибиторы глутаминазы.** Ген интестинальной глутаминазы стимулирует портосистемное шунтирование, поэтому применение ингибиторов интестинальной глутаминазы может уменьшить количество аммиака, продуцируемого в кишечнике. Неомидин — это антибиотик, ингибитор глутаминазы, который давно используется в лечении ПЭ. Неомидин рекомендуется в качестве альтернативного препарата для лечения явной ПЭ (II-1, B, 2).

- **Метронидазол.** Это еще один альтернативный препарат для лечения явной ПЭ (II-3, B, 2). Эксперты одобрили только кратковременное применение метронидазола, поскольку его длительный прием сопряжен со значительным риском ото-, нефро- и нейротоксичности.

- **Флумазенил** применяется достаточно редко, т. к. этот препарат способствует транзиторному улучшению психического состояния, но не влияет на выздоровление и показатели выживаемости. Тем не менее его применение целесообразно в сложных дифференциально-диагностических

случаях для подтверждения обратимости ПЭ (например, при неожиданной неэффективности стандартного лечения).

- **Слабительные препараты** не включены в рекомендации по причине отсутствия у них пребиотических свойств, которыми обладают невсасывающиеся дисахариды.

- **Альбумин.** По данным РКИ, внутривенное введение альбумина или изотонического раствора пациентам с явной ПЭ, получавшим рифаксимин, не способствовало разрешению ПЭ, но улучшало выживаемость больных, выпивавшихся из стационара.

Профилактика явной ПЭ

После одного эпизода явной ПЭ

Несмотря на то что рандомизированные плацебо контролируемые исследования, посвященные изучению эффективности лактулозы в поддержании ремиссии явной ПЭ, не проводились, эксперты EASL/AASLD рекомендуют назначать лактулозу для профилактики рецидивов ПЭ после первого эпизода (II-1, A, 1). Данная рекомендация основывается на результатах одноцентрового открытого РКИ, в котором применение лактулозы у больных циррозом позволило уменьшить частоту рецидивов ПЭ. В другом РКИ была подтверждена эффективность лактулозы в профилактике ПЭ у лиц, перенесших кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Комбинация рифаксими́на и лактулозы — лучшее сочетание для поддержания ремиссии у пациентов, которые уже перенесли несколько эпизодов ПЭ и принимали лактулозу после первого эпизода ПЭ. Эксперты рекомендуют для профилактики рецидивов ПЭ после второго эпизода использовать комбинацию рифаксими́на и лактулозы (I, A, 1).

ПЭ после установки TIPS

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (TIPS) применяется для лечения осложненной портальной гипертензии, однако TIPS может провоцировать развитие рецидивирующей ПЭ, плохо поддающейся лечению. Первоначально для профилактики ПЭ, возникшей после установки TIPS, использовалось стандартное лечение, но результаты одного РКИ поставили под сомнение эффективность данного подхода, т. к. ни рифаксимин, ни лактулоза не превосходили плацебо в предупреждении ПЭ у больных, которым было выполнено TIPS. Основываясь на этих данных, эксперты не рекомендуют проводить рутинную профилактику ПЭ (с использованием лактулозы или рифаксими́на) при выполнении TIPS (III, B, 1).

Еще одним важным моментом в TIPS является уровень портального давления, достигнутый после установки шунта. Чрезмерно низкое давление из-за большого диаметра стента может привести к возникновению некурабельной ПЭ. В настоящее время для лечения рецидивирующей ПЭ после проведения TIPS используется уменьшение диаметра шунта.

Прекращение профилактических мероприятий

В руководстве отмечается, что в настоящее время не существует единой стратегии, регламентирующей длительность профилактического лечения. Считается, что если пациент перенес один эпизод ПЭ, то вероятность рецидива ПЭ очень высока. Риск возникновения повторного эпизода ПЭ возрастает при наличии провоцирующих факторов. Значительное влияние на вероятность рецидива явной ПЭ также оказывают функциональное состояние печени и конституциональные особенности. Эксперты полагают, что можно прекратить мероприятия по профилактике ПЭ только в случае надлежащего контроля провоцирующих факторов (предотвращение инфекции и кровотечения из варикозно расширенных вен), улучшения функции печени и увеличения мышечной массы (III, C, 2).

Лечение минимальной и скрытой ПЭ

Эксперты EASL/AASLD не смогли сформулировать четкие рекомендации по лечению минимальной и скрытой ПЭ по причине того, что в РКИ применяются различные методики диагностики этих видов ПЭ, используются разнообразные конечные точки и назначаются всевозможные лекарственные средства. Поэтому в настоящее время рутинное лечение минимальной и скрытой ПЭ не рекомендуется, за исключением определенных случаев (II-2, B, 1).

Особенности питания

Коррекция метаболизма азота имеет решающее значение в лечении всех степеней ПЭ. Мальнутрицию диагностируют редко, несмотря на то что у 75% пациентов с ПЭ имеет место белково-калорийная недостаточность средней/тяжелой степени тяжести, сопровождающаяся потерей мышечной массы и энергетических депо. Длительное ограничение потребления белка вредно для больных ПЭ, т. к. потребность в белке у этих пациентов относительно выше, чем у здоровых лиц. Подчеркнув, что мальнутриция и потеря мышечной массы являются факторами риска

развития ПЭ и других осложнений цирроза, эксперты рекомендуют суточное потребление энергии сохранить на уровне 35-40 ккал/кг при условии идеальной массы тела (I, A, 1), а ежедневное потребление белка — в пределах 1,2-1,5 г/кг (I, A, 1). Эксперты также советуют равномерно распределить прием небольших объемов пищи и жидких пищевых добавок в течение дня, а кроме того, ввести легкий перекус перед сном (I, A, 1).

В руководстве рекомендуется ограничить потребление белка только в течение первых нескольких дней с момента появления ПЭ, но потом от этого следует отказаться. С целью уменьшения общего количества белка следует заменять его молочным, растительным белком или пероральным приемом аминокислот с разветвленной цепью. У пациентов с непереносимостью пищевого белка пероральный прием аминокислот с разветвленной цепью позволит достичь рекомендуемого уровня потребления азота и в дальнейшем поддерживать его (II-2, B, 2).

Наблюдение

Выписка из стационара

Перед тем как планировать выписку из стационара, следует оценить неврологический статус пациента и определить, является ли имеющийся неврологический дефицит следствием ПЭ или же это проявление сопутствующей неврологической патологии. Эксперты советуют информировать лиц, осуществляющих уход за больными, о возможном изменении неврологического статуса и необходимости коррекции медикаментозной терапии в этом случае.

Эксперты настойчиво рекомендуют распознавать провоцирующие факторы ПЭ, а также советуют планировать будущее лечение в соответствии с потенциальным улучшением функции печени (у пациентов с острым алкогольным гепатитом, аутоиммунным гепатитом, гепатитом B), наличием широкого портосистемного шунта и характерными особенностями провоцирующих факторов (профилактика кровотечения, рецидива желудочно-кишечного кровотечения, передозировки диуретиков, запора).

Консультирование амбулаторных пациентов должно быть направлено на коррекцию лечения и профилактику повторного появления провоцирующих факторов. Эксперты советуют поддерживать тесную связь между родственниками пациента, врачом общей практики и ухаживающим персоналом, чтобы все лица, вовлеченные в уход за больным, понимали, как лечить ПЭ у конкретного пациента и как предотвратить повторные госпитализации.

Профилактика после выписки

- **Обучение пациентов и членов их семей.** По мнению экспертов, пациенту и его близким следует знать особенности действия препаратов (лактuloзы, рифаксими́на) и их вероятные побочные эффекты (диарея), точно выполнять врачебные рекомендации, уметь распознавать первые признаки рецидива ПЭ и предпринимать правильные действия (провести антиконстипационные мероприятия при рецидиве легкой степени тяжести, обратиться к врачу общей практики или в стационар при появлении ПЭ и лихорадки).

- **Профилактика рецидива.** С течением времени у части пациентов могут улучшиться функция печени, нормализоваться пищевой статус, однако у большинства больных, перенесших эпизод явной ПЭ, заболевание печени прогрессирует и улучшение функционального состояния гепатоцитов маловероятно. Эти больные являются потенциальными кандидатами для проведения трансплантации печени. Терапию других осложнений цирроза (спонтанный бактериальный перитонит, гастроинтестинальное кровотечение) эксперты рекомендуют проводить на основании положений соответствующих руководств.

- **Мониторинг неврологических проявлений.** Проводится у пациентов с персистирующей ПЭ, а также у больных, перенесших эпизод ПЭ, с целью раннего выявления минимальной, скрытой ПЭ и своевременной коррекции терапии. Эксперты рекомендуют проводить оценку когнитивных (при наличии нормативных данных и необходимых ресурсов) и двигательных функций (оценка походки и ходьбы, которая должна осуществляться с учетом риска падений).

- **Социально-экономические осложнения.** Снижение способности адекватно выполнять рабочие обязанности, ухудшение качества жизни, увеличение риска несчастных случаев оказывают значительное негативное влияние на социальную активность пациентов. Эти больные нуждаются в экономической поддержке и помощи системы социального обеспечения.

- **Диета.** Снижение массы тела и саркопения могут усилить ПЭ, поэтому диетические рекомендации должны быть направлены на обеспечение организма большого достаточным количеством белка и энергии, достижение положительного азотистого баланса и увеличение мышечной массы.

Перевела с англ. **Лада Матвеева**

