

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра и клиника хирургических болезней
им. проф. Ю.М. Лубенского

Зав. кафедрой-
д.м.н., доцент Здзитовецкий Д.Э.

РЕФЕРАТ

ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ И КОМА

Выполнила: ординатор Курилов Михаил Николаевич

Красноярск 2016

Печеночная энцефалопатия и кома.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих как следствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

В тяжелых случаях наступает кома и смерть больного

Под печеночной комой (ПК) понимают тяжелое поражение центральной нервной системы (нарушение сознания, отсутствие рефлексов, расстройство кровообращения, дыхания, обмена веществ), являющееся терминальной стадией ПЭ.

Этиология. Причинами печеночной энцефалопатии и комы могут быть: острые гепатиты, обострения хронических гепатитов, цирроз печени, рак печени. Реже печеночная кома встречается при инфекционном мононуклеозе, отравлении четыреххлористым углеводородом, хлороформом, этанолом, ядовитыми грибами, лекарственными препаратами (парацетамолом, фторотаном, некоторыми антибиотиками, туберкулостатиками) и др. Развитие комы может быть вызвано расстройством кровоснабжения печени (острый тромбоз печеночной вены, перевязка печеночной артерии). Синдром ПЭ может наблюдаться при острой жировой дистрофии печени у беременных.

Ряд факторов провоцируют ПЭ при циррозе печени, в первую очередь электролитные нарушения вследствие диуретической терапии, поносов и рвоты, лапароцентеза, а также гиповолемия после желудочно-кишечного кровотечения или хирургических вмешательств, которые производят больным циррозом печени только по витальным показаниям. У больных циррозом печени развитие или прогрессирование ПЭ провоцируются инфекцией, алкоголем, седативными и т.п.препаратами. Пищевой белок и запоры, приводящие к увеличению со-

держания азотистых соединений в просвете кишечника, усугубляют течение энцефалопатии, особенно при портосистемном шунтировании. (таблица 1).

Таблица 1.

**Факторы, способствующие развитию печеночной энцефалопатии
у больных циррозом печени**

Нарушения электролитного баланса

Диуретики

Рвота

Диарея

Кровотечение

Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка

Гастродуоденальные язвы

При синдроме Меллори-Вейса

Лекарственные препараты

Алкоголь

Инфекции

Бактериальный перитонит

Инфекции мочевыводящих путей

Бронхолегочная инфекция

Запоры

К развитию острой печеночной недостаточности может привести прием аминазина, диазепама, хлоралгидрата и барбитуратов с коротким действием, которые выводятся с желчью (нембутал, тиобарбитураты).

Больные с заболеваниями печени плохо переносят операции, отчасти из-за токсического действия наркотических средств. С большой осторожностью следует

применять эфир и закись азота (противопоказана при алкоголизме). Фторотан иногда вызывает некрозы печени с очень тяжелым течением.

Патогенез. По мнению большинства исследователей, представление о патогенезе ПЭ наиболее полно отражает гипотеза, согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате недостаточности клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к структурно-функциональным нарушениям астроглии. Вследствие этого изменяются проницаемость гематоэнцефалического барьера и активность ионных каналов, нарушаются нейротрансмиссия и обеспечение нейронов энергетическим материалом. Эти изменения лежат в основе клинических проявлений ПЭ.

Принято выделять две основные формы ПК: эндогенную (печеночно-клеточную, деструктивную) и экзогенную (портосистемную, портокавальную или шунтовую). В ряде случаев могут развиваться оба механизма и тогда возникает смешанная ПК. При циррозах печени возможно также развитие электролитной или гипокалиемической комы, которую в отличие от истинной ПК называют “ложной”, или “псевдокомой”. Этим подчеркивается возможность ее сравнительно быстрого купирования путем коррекции электролитного дисбаланса.

Развитие экзогенной ПК связано с всасыванием из кишечника аутоксина. Кишечные аутоксины, образующиеся в процессе ферментативного недорасщепления пищевых белков и нарушения процесса их нейтрализации, поступают в портальную кровь. В физиологических условиях при интактной, полноценно функционирующей печени они полностью обезвреживаются. Именно в печени происходит нейтрализация образующегося в кишечнике аммиака. Его содержание в портальной крови в 5-6 раз выше, чем в периферической. При прохождении портальной крови через печень аммиак практически полностью превращается в мочевины. В печени метаболизируются и обезвреживаются также и многие другие токсичные вещества кишечного происхождения – фенол, индол,

индикан, меркаптаны, масляная, валериановая, капроновая жирные кислоты. Печень служит высокоэффективным фильтром, проходя через который портальная кровь очищается от кишечных аутоксина. Благодаря химическим превращениям, реализующимся в печеночных клетках (гидроксилирование, дезаминирование, деметилирование, ацетилирование, образование парных соединений), все эти высокотоксичные вещества трансформируются в нетоксичные, которые в дальнейшем выводятся из организма. Это один из важнейших механизмов регуляции гомеостаза в организме.

При нарушении и, тем более, полном выпадении нейтрализующей функции печени, токсические вещества не обезвреживаются, поступают в системный кровоток и вызывают интоксикацию. Поскольку к любым токсинам особенно чувствительна нервная ткань, в частности нейроны коры головного мозга, прежде всего выявляется церебротоксический эффект, который приводит к нарушению сознания и развитию комы.

В патогенезе этой формы ПК наиболее изучена токсичность аммиака. Аммиак, накапливаясь в центральной нервной системе (ЦНС), вмешивается в цикл трикарбоновых кислот. Для объяснения акинезии, ригидности и тремора предложена концепция ложных нейромедиаторов.

Данный механизм комы обсуждается и у больных с острой печеночной недостаточностью, однако он объясняет генез шунтовой печеночной комы, развившейся при декомпенсированных формах цирроза печени. Образующиеся прямые порто-кавальные шунты – анастомозы, по которым неочищенная кровь, минуя печень, поступает непосредственно в системный кровоток, обуславливают развитие прогрессирующей гипераммониемии, приобретающей роль ведущего комогенного фактора.

В развитии эндогенной комы определяющее значение имеет массивный некроз паренхимы печени (синдром “отсутствия печени”, по Fiessinger), однако явного параллелизма между количеством погибших гепатоцитов и глубиной комы нет. В

настоящее время признается, что при вирусном гепатите В поражение гепатоцитов обусловлено не вирусом, а цитолитическим действием лимфоцитов.

При разрушении печеночных клеток происходят освобождение и активация лизосомальных ферментов, прежде всего гидролаз. Синтез мочевины из аммиака нарушается при повреждении не менее 80% клеток паренхимы печени, что наблюдается только при вирусном гепатите, осложненном комой.

Церебротоксическим свойством обладают метаболиты триптофана (индол и производные индолила), тирозина, фенилаланина, а также продукты окисления метионина. Концентрация фенилаланина, тирозина и метионина при молниеносном течении вирусного гепатита может повышаться до 700-800% по сравнению с нормой. Содержание аминокислот с короткой и разветвленной углеродной цепью — валина, лейцина и изолейцина — уменьшается, что облегчает проникновение ароматических аминокислот в мозг. Токсическим эффектом обладают также низкомолекулярные жирные кислоты (масляная, валериановая и капроновая) и производные пировиноградной кислоты. Механизм церебротоксического действия развивающейся дисаминоацидемии объясняют, с одной стороны, преимущественным прохождением ароматических аминокислот через гематоэнцефалический барьер, с другой - образованием их высокотоксичных производных - октопамина и б- фенилэтанолamina. Эти соединения по своей структуре близки к адренергическим медиаторам — допамину и норадреналину. Накопление октопамина и фенилэтанолamina, рассматриваемых как “ложные медиаторы”, приводит к нарушению процессов нервной передачи в синапсах, в частности в сетчатом образовании головного мозга, что и определяет их комогенный эффект.

В патогенезе ПК определяющее значение имеет угнетение процессов окислительного фосфорилирования с резким снижением синтеза макроэргических фосфорных соединений и падением биоэнергетического потенциала церебральных клеток. Это сопровождается нарушением в головном мозге окислительных

процессов,

снижением потребления глюкозы и кислорода, развитием церебральной гипоксии и гипогликемии. Важное значение приобретает развивающаяся полная дезинтеграция биологических мембран церебральных клеток с резким повышением их проницаемости, что приводит к изменению соотношения электролитов. Во внутриклеточных структурах падает содержание калия и, наоборот избирательно накапливаются натрий и кальций. Этому способствуют сдвиги в кислотно-основном состоянии (КОС) с преимущественным накоплением пировиноградной и молочной кислот. При этом изменения рН во внеклеточной и внутриклеточной среде носят разнонаправленный характер, что расценивают как гипокалиемический внутриклеточный ацидоз в сочетании с внеклеточным алкалозом.

При печеночной недостаточности нередко нарушаются водно-солевой обмен и КОС, зависящие от многих факторов в частности, от буферных свойств и коллоидно-осмотического давления плазмы крови, депонирования и выделения электролитов, инактивации альдостерона и антидиуретического гормона, нарушения функции почек. Предполагается, что в печени синтезируется натрийуретический гормон.

У больных с развившейся ПК отмечается задержка воды в организме, одновременно с ее перераспределением — увеличением количества жидкости в интерстициальном пространстве и снижением объема циркулирующей крови (ОЦК).

В патогенезе одного из наиболее частых и грозных проявлений печеночной недостаточности — коагулопатии участвует из К-гиповитаминозный синдром, что ведет к нарушению тромбоинообразования, и синдрома паренхиматозного поражения печени. При этом снижается уровень большинства факторов свертывания крови, появляется фибриноген В. На эти нарушения могут наслаиваться тромбоцитопения и тромбоцитопатия токсического происхождения.

Возникновению геморрагий может также способствовать повышение активности противосвертывающей системы.

В последнее время все большее значение в развитии геморрагий придается синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Его пусковыми факторами могут быть тромбопластические субстанции, освобождающиеся из поврежденной печени, кишечная эндотоксемия и присоединившаяся инфекция, а также трансфузии больших количеств крови. Одновременно с внутрисосудистой коагуляцией активируется фибринолиз и происходит ферментативная деградация фибрина, фибриногена и других факторов свертывающей системы.

Изменение реологии крови может поддерживаться дефицитом антитромбина III и нарушением микроциркуляции.

Клиническая картина.

При ПЭ поражаются все отделы головного мозга, поэтому клиническая картина данной патологии представляет собой комплекс различных симптомов. Выделяют расстройства сознания, личности, интеллекта и речи. В таблице 2 представлены стадии ПЭ.

Таблица 2.

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Психический статус	Двигательные нарушения
Латентная	При рутинном исследовании изменения не выявляются. Возможны нарушения при выполнении обычной работы, снижение способности к вождению	Нарушение выполнения стандартизированных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел)
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение ритма сна	Легкий тремор, нарушения координации.
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атаксия
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексy (сосательный, хоботковый), атаксия
IV	Кома	Децеребрационная

		ригидность (разгибание в руках и ногах). Окулоцефалический феномен. На ранней стадии сохранены ответно-болевые раздражители, отсутствие ответа на все раздражители
--	--	--

Расстройства интеллекта варьируют по степени тяжести от легких, выявляемых только при психометрических тестах (латентная энцефалопатия), до выраженных, сопровождающихся спутанностью сознания. Для диагностики латентной ПЭ можно обследовать больных с помощью простого теста на соединение чисел (тест “выхода из лабиринта”, trans-maze-test (TMT)). Наиболее характерным неврологическим признаком при ПЭ является “хлопающий” тремор (астериксис). Он связан с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов и других частей опорно-двигательной системы в ретикулярную формацию ствола мозга, что приводит к неспособности удерживать позу. “Хлопающий” тремор 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 латеральными движениями пальцев. Клиническая классификация ПЭ представлена в таблице 3.

Таблица 3.

**Клиническая классификация печеночной энцефалопатии
(критерии West-Haven)**

Степень тяжести	Симптоматика	Психометрия (простой TMT-тест)
0 Степень (латентная)	Без нарушений	31-50 сек
1 Степень	Незначительное изменение сознания, эйфория или беспокойство, пониженное внимание, ослабленная	51-80 сек
2 степень (прекома)	способность считать Летаргия или апатия, незначительная дезориентация во времени или месте, очевидные	81-120 сек
3 степень (ступор)	изменения личности, неадекватное поведение, ослабленная способность считать	> 120 сек (тест не может быть проведен)
4 степень (кома)	Сонливость, переходящая в полуступор, с сохранением реакции больного на стимулы; спутанность сознания, полная дезориентация	Не возможна

	Кома (отсутствие реакции на словесный или болевой раздражитель)	
--	---	--

Выделяют острый и хронический типы ПЭ. Острый тип наблюдается обычно у больных с циррозом печени, при наличии развитых коллатералей. Механизм его развития может быть обусловлен наслоением острого некроза на цирротические изменения в терминальной стадии болезни. Такую кому определяют как смешанную. При рецидивах некрозы в узлах регенерации преобладают над регенеративными процессами, и при гибели более 88% печеночной паренхимы наступает смерть.

Острый тип ПЭ развивается при воздействии провоцирующих факторов: алкогольные эксцессы, наркотические анальгетики, снотворные и некоторые седативные препараты, инфекции, панкреатит и др. Частыми причинами резкого ухудшения являются лечение диуретиками, эвакуация большей части жидкости при асците, рвота и понос. При этом возникают тяжелые водно-электролитные нарушения, прежде всего гипокалиемия и алкалоз с развитием комы («ложная» или «электролитная кома»). В этих случаях обычно отсутствуют признаки печеночного некроза (нарастающая желтуха, печеночный запах, высокая гиперферментемия), но выражены адинамия и сердечно-сосудистые нарушения — тахикардия, ритм «дятла», артериальная гипотензия, одышка и изменения на ЭКГ, а также парез кишечника. Эти больные крайне плохо переносят хирургические вмешательства, при которых имеют значение кровопотеря и анестезия.

Хронический тип ПЭ наблюдается при интенсивно развитой портосистемной коллатеральной циркуляции либо в виде мириад мелких анастомозирующих сосудов, или более часто — в виде одного большого шунта (нижняя брыжеечная или пупочная вена, хирургически выполненный портокавальный анастомоз).

В типичных случаях хронический тип характеризуется перемежающейся изменчивостью нейропсихических нарушений в зависимости от провоцирующих факторов, прежде всего от суточного количества белка в пище. Однако при длительно протекающей энцефалопатии возможно развитие стойких органических изменений в головном и спинном мозге в виде демиелинизации в результате хронической эндотоксемии.

Клиническая картина ПК зависит от ее стадии: прекома (1 стадия), угрожающая кома (2 стадия) и собственно кома (3 стадия). Прекома начинается в связи с ухудшением общего состояния больного. Важнейшими ее признаками являются нарушения сна (сонливость днем и бессонница ночью), замедление мышления, нередко эйфория, заторможенность и "хлопающий" тремор рук.

Почти постоянно у больных в прекоме бывают рвота и тахикардия. У большей части пациентов отмечается уменьшение размеров печени, не достигающее, однако, при перкуссии степени "пустоты правого подреберья". Желтуха обычно умеренная, в отдельных случаях она не успевает развиваться. Часть больных жалуются на боли в животе, иногда очень сильные. "Печеночный" запах изо рта, напоминающий запах сырой печени, и лихорадка не относятся к постоянным симптомам.

Часто отмечается геморрагический синдром, в том числе желудочно-кишечные кровотечения. В ряде случаев развивается синдром ДВС. В связи с кровопотерей и синдромом ДВС может нарушиться функция почек, вплоть до олигурии и азотемии. Нередки инфекционные осложнения (бронхолегочные инфекции, перитонит, инфекции мочевыводящих путей).

На этом фоне постепенно нарастает неврологическая симптоматика: слабость, адинамия, головокружение, обмороки, зевота, икота, чувство "приближающейся смерти" и "провала", кошмары, преходящий "хлопающий" тремор, замедляется

речи т. д. Затем присоединяются провалы памяти, негативизм, галлюцинации; бред, оглушенность, которая может перемежаться с двигательным возбуждением. Но чаще без наблюдаемого возбуждения больные впадают в неглубокую, а затем глубокую кому. В поздних стадиях возникают децеребрационная ригидность, патологические рефлексы, судороги, расходящееся косоглазие. Зрачковые рефлексы сохраняются до терминальных стадий.

Течение печеночной комы. При коматозных состояниях 1-2 стадии возможен регресс процесса и выздоровление. Следует отметить, что у некоторых больных коматозное состояние может повториться (рецидивирующий вариант комы). Реже наблюдается быстротекущий процесс, приводящий к тяжелой интоксикации, кровопотере и смерти в течение 1-2 суток (молниеносный вариант комы). В большинстве случаев (70-90%) больные, находящиеся в коматозном состоянии 3 стадии, погибают вследствие тяжелых поражений печени, головного мозга и сердечно-сосудистой системы.

Прогноз печеночной недостаточности в целом хуже, чем портосистемной энцефалопатии. Прогноз неблагоприятнее у пожилых людей, женщин. При подостром вирусном гепатите, осложненном печеночной недостаточностью, возможен исход в цирроз. Гистологические изменения в биоптатах печени не всегда коррелируют с исходом острой печеночной недостаточности. Прогноз более благоприятный, если печеночная недостаточность была спровоцирована седативными и наркотическими препаратами, но в случае их своевременной отмены и адекватной терапии. При лечении, начатом в ранних стадиях, смертность намного ниже, чем в поздних стадиях ПК. Прогноз особенно плохой при развитии децеребрационной ригидности и дыхательной недостаточности.

Причинами смерти у больных острой печеночной недостаточностью чаще всего являются кровотечения, дыхательная и циркуляторная недостаточность, отек мозга, почечная недостаточность, инфекции, гипогликемия и панкреатит.

У больных с циррозом печени с относительной сохранностью паренхимы печени и сильноразвитыми коллатералями при эндотоксемии прогноз лучше, чем при острой печеночной недостаточности. При циррозе с асцитом, желтухой и гипоальбуминемией прогноз плохой. Он благоприятнее в тех случаях, когда устраняются факторы, провоцирующие кому. Если лечение начато рано, то шансы на успех повышаются. Предсказать течение энцефалопатии не всегда возможно, так как даже при глубокой коме клинико-биохимические показатели и нарушения электроэнцефалопатии (ЭЭГ) изменчивы. Это зачастую затрудняет оценку методов лечения и вызывает сомнения в отношении некоторых рекомендуемых лечебных мероприятий.

Лечение. Интенсивная терапия позволяет добиться выздоровления части больных при острой печеночной недостаточности и стойкой компенсации при циррозе печени. Непреложным правилом при этом должно быть своевременное распознавание печеночной недостаточности и госпитализация больных даже с начальными ее проявлениями.

Лечение ПЭ всегда начинается с выявления и устранения факторов, способствующих ее развитию (таблица 4).

Таблица 4

Лечение острой печеночной энцефалопатии

- | |
|--|
| <p>I. Выявление и устранение факторов, способствующих развитию острой печеночной энцефалопатии.</p> <p>II. Уменьшение содержания аммиака.</p> <p>A. Уменьшение аммиакогенного субстрата</p> <p>1.Очищение желудочно-кишечного тракта: клизмы; слабительные</p> <p>2.Уменьшение потребления белка</p> <p>3.Уменьшение содержания мочевины</p> |
|--|

а) Улучшение функции почек

б) Диализ: гемодиализ; перитонеальный диализ

Б. Биохимическое превращение аммиака в менее токсичные формы 1. _L-орнитин-L_-аспартат

В. Подавление образования аммиака

1. Антибиотики

а) Невсасывающиеся антибиотики: неомицин, парамономицин

б) Адсорбируемые антибиотики: ампициллин, амоксициллин, метронидазол

2. Ацидификация кишечного содержимого: лактулоза; ацидифицирующие клизмы

Г. Препараты, модифицирующие соотношение нейромедиаторов: бромокриптин, флумазенил; аминокислоты с разветвленной цепью

Д. Поддерживающая терапия

1. Лечение инфекции: антибактериальное; хирургическое

2. Коррекция анемии и гипоксии

3. Коррекция нарушений электролитного баланса и pH

4. Исключение индуцирующих кому лекарств и манипуляций

Требования асептики в таких случаях следует соблюдать особенно строго. Условием успешного лечения является систематический контроль за общим состоянием больного, ЭЭГ и показателями обмена (“метаболический надзор”).

Степень неврологических нарушений у больных в коме надо отмечать каждые 2 ч, с указанием появления или исчезновения значимых симптомов. Температуру тела, пульс, АД и дыхание регистрируют каждый час (лучше — мониторинговое наблюдение). В терминальных стадиях может появиться гипотермия как следствие

нарушения функций мозгового ствола. Размеры печени в острых случаях определяют несколько раз в день и отмечают контур нижнего края на коже дермографом или шариковой ручкой.

Чтобы не допустить дегидратации и гипергидратации, необходимо наладить учет количества введенной и выведенной жидкости и контроль гематокритного показателя. Необходимо следить за диурезом и осматривать каждый стул (мелена!). С интервалами в 2-3 ч следует производить определение в крови содержания глюкозы, натрия, калия, хлора (при необходимости — кальция) и КОС. Желателен учет суточной экскреции натрия с мочой. Каждые сутки регистрируют ЭЭГ и ЭКГ. Ежедневно определяют содержание в крови билирубина и компонентов безбелкового азота. Обязателен учет количества питательных веществ. Необходимо своевременно распознавать и лечить осложнения. При ведении больных с тяжелыми поражениями печени исключают ряд анальгетиков, снотворных, седативных, анестезирующих и противорвотных препаратов.

. При поражении печени медленно метаболизируются хлордиазепоксид, ноксирон, многие противорвотные и антигистаминные препараты. В то же время пипольфен считается препаратом выбора. Тазепам предпочтительнее назначать больным с циррозом печени. . При печеночной недостаточности могут быть использованы таламонал, галоперидол, а также натрия оксibuтират, оказывающий антиоксидантное действие. Последний назначают при отсутствии выраженной гипогликемии в дозе 50-120 мг/кг внутривенно медленно (при необходимости — повторно через 2-4 ч).

Для купирования возбуждения и делирия у алкоголиков рекомендуется хлордиазепоксид . Попытки лечить делирий небольшими дозами алкоголя недопустимы. Ингибиторы моноаминоксидазы (ипразид, нуредаль) противопоказаны. При гепатоцеребральной недостаточности противопоказано применение морфина и других опиатов, которые конъюгируются в печени. Помимо угнетения ЦНС, морфин оказывает антидиуретическое действие.

Основными направлениями в лечении ПЭ являются предупреждение поступления токсических белковых метаболитов и удаление их из организма. Первое достигается прежде всего исключением или ограничением белка в пище. В состоянии прекомы введение белка через рот исключается. Кровь, излившаяся при кровотечении в пищеварительный тракт, должна быть своевременно удалена.

Основными правилами лечения ПЭ при циррозе печени являются:

- 1) исключение провоцирующих факторов,
- 2) ограничение белка в пище,
- 3) освобождение кишечника от азотсодержащих веществ и лекарств,
- 4) коррекция аминокислотного состава плазмы,
- 5) коррекция портальной гипертензии.

Лечение проводится в отделении интенсивной терапии или реанимации.

Среди методов базисной терапии большое внимание уделяется предупреждению кишечной аутоинтоксикации. С этой целью при появлении предвестников комы необходимо резкое ограничение содержания белка в суточном рационе (не более 50г в сутки), а в период угрожающей комы - полностью исключить белок. Калорийность пищи поддерживается на уровне 1500-2000 ккал в сутки при приеме внутрь или при парентеральном питании за счет легкоусваиваемых углеводов. Больной в состоянии комы не требует пищи, поэтому вводить пищу через зонд или насильно кормить ступорозного больного нецелесообразно. При уменьшении степени энцефалопатии содержание белка в пище увеличивают на 10 г через день.

Для уменьшения уровня амиакогенного субстрата необходимо очищение кишечника. Для очищения его верхних отделов используют слабительные средства и для нижних отделов – клизмы. Однако пролонгированные слабительные могут вызвать дегидратацию, гипернатриемию, гипокалиемию и метаболический алкалоз, что в свою очередь может способствовать развитию ПК.

Удаление содержимого толстой кишки с помощью клизм быстро уменьшает количество азотистого субстрата. Слепая кишка является местом интенсивного всасывания аммиака, поэтому приблизительно половину его можно удалить при очищении толстой кишки сифонными клизмами. Можно применять клизмы с лактулозой, а после них с чистой водой. Желательно использовать подкисленную воду (например, с добавлением 0.25-1,0% уксусной кислоты), чтобы связать как можно большее количество аммиака. Щелочные клизмы противопоказаны, поскольку они могут вызвать переход аммиака из просвета кишечника в более кислую кровь.

Центральное место в базисной терапии занимает капельное инфузионное лечение, цель которого — обеспечить парентеральное питание, в известной степени — управляемую гемодилюцию, дезинтоксикацию путем связывания биологически активных веществ и токсинов макромолекулярными соединениями, улучшение микроциркуляции, нормализацию электролитных нарушений и КОС. Общее количество жидкости может быть доведено до 3000 мл/сут под контролем массы тела больного, гематокритного показателя и диуреза. При наличии асцита количество жидкости уменьшается до 2-1 л/сут. и применяются диуретики.

Как основной источник энергии рекомендуется глюкоза или фруктоза в виде 5-10% раствора, внутривенно капельно. Часть ее может быть введена через зонд в более высокой концентрации. Одним из наиболее подходящих средств для лечения острой печеночной недостаточности считается сывороточный альбумин, который, помимо оказания дезинтоксикационного эффекта, утилизируется для синтеза других протеинов. Его назначают в виде 5-10% раствора по 200-400 мл/сут. Рекомендован также интралипид. Для инфузионной терапии могут быть использованы поливинилпирролидон, гемодез и др. Некоторые авторы рекомендуют вместе с альбумином вводить по 800 мл 15% раствора сорбитола или 30% раствора маннитола, что обеспечивает диурез без избыточной потери калия. Положительно оценивается противoinфекционное свойство сывороточного

полиглобулина, включающего IgA, IgG и трансферрин, в виде 10% раствора по 9-15 мл. Коррекция электролитных нарушений и сдвигов КОС проводится по общим правилам под постоянным лабораторным контролем.

При введении больших количеств жидкости и угрозе отека легких и головного мозга показаны диуретики (лазикс — 40-80 мг и спиронолактон — 150-300 мг/сут).

Широко назначают витамины — парентерально (и внутрь) в суточной дозе: аскорбиновая кислота до 1 тыс. мг, тиамин бромид по 20-50 мг, рибофлавин по 8-20 мг, пири-доксин гидрохлорид по 50-100 мг, фолиевая кислота по 15-20 мг, цианокобаламин по 100-200 мкг через день. Для воздействия на окислительное фосфорилирование рекомендуют никотинамид — 0,1 г/сут, оротовую кислоту или оротат калия — 0,5-1,0 г, кальция пангамат — 0,2-0,3 г. Для улучшения метаболизма печени применяют гептрал по 800 мг в сутки. Целесообразно использование аминокислотно-солевых растворов, не содержащих предшественников ложных медиаторов — метионина, триптофана, фенилаланина и тирозина, к ним относятся гепаферил А, гепасол А, содержащие L-аргинин, L-яблочную кислоту, сорбит, аспарагинат, ионы натрия, калия, рибофлавин, амид никотиновой кислоты, пиридоксин. Действие основано на введении важных продуктов метаболизма, которые участвуют в цикле трикарбоновых кислот и синтезе мочевины.

Назначение глюкокортикоидов при ПЭ производится по строгим показаниям. Их обычно рекомендуют назначать при угрозе острой печеночной недостаточности или в прекоме в умеренных дозах (преднизолон внутривенно — 120-240 мг/сут), целесообразнее в комбинации со стероидными анаболическими. Большие дозы глюкокортикоидов быстро приводят к гипокалиемии и алкалозу. Считают необходимым назначать эти препараты при тяжелых формах гепатита, особенно при острой печеночной недостаточности с наличием антител к HBsAg, а также при отеке-набухании головного мозга.

Для подавления аммониегенной флоры в настоящее время предпочтение отдается антибактериальным препаратам с минимальными побочными эффектами - *ципрофлоксацину* и *рифаксимину*, назначаемым в средних терапевтических дозах в течение 5-7 дней. Через желудочный зонд вводят также антибиотики канамицин 0.5г, полимиксин М 500000 ЕД 4-6 раз в день. Применяют неомицин (4-6г в сутки).

Для снижения гипоксии целесообразно продолжительное назначение кислорода через маску или носовой зонд.

Довольно большое число работ посвящено обоснованию лечебного применения препаратов, обеспечивающих связывание аммиака в крови и превращение его в нетоксичные соединения. К числу таких препаратов относится глутаминовая кислота, α -аргинин, лактулоза. Применение глутаминовой кислоты основано на ее способности связывать свободный аммиак путем образования глутамина. Введение альфа -аргинина стимулирует обезвреживание аммиака в печени, превращение его в мочевины в так называемом орнитин-аргининовом цикле. Сейчас к их назначению относятся более сдержанно, хотя первые публикации о применении глутаминовой кислоты и аргинина были многообещающими.

В течение последних лет рекомендуют применять лактулозу по 30-60-100-160 мл в сутки. Лактулоза (нормазе, дюфалак, порталак, лактофальк, иволак) не гидролизуется в тонкой кишке из-за отсутствия специфического фермента. Ее расщепляют только анаэробные бактерии, главным образом лактобациллы. Образовавшиеся молочная и уксусная кислоты вызывают осмотическую диарею и сдвиг в кишечнике в кислую сторону, вследствие чего наступает уменьшение всасывания аммиака в кровь.

Понижение pH каловых масс приводит к уменьшению содержания NH_3 и к увеличению концентрации невсасывающегося NH_4^+ . Предполагают, что повышается экскреция аммиака из крови в кишечник, а также увеличивается выведение

с калом аминов и других азотсодержащих веществ. При невозможности перорального применения лактулозы назначаются клизмы из расчета 300 мл сиропа на 700 мл воды 2 раза в день. С этой же целью используют лактиол, дающий меньше побочных эффектов.

Доминирующее значение гипераммониемии в патогенезе ПЭ служит обоснованием для назначения препаратов, усиливающих обезвреживание аммиака в печени. Среди них наибольшее распространение получил *L-орнитин-L-аспартат (Гепат-Мерц)*, гипоаммониемическое действие которого связано с несколькими механизмами:

- орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы - основного фермента синтеза мочевины - в перипортальных гепатоцитах
- аспартат стимулирует глутаминсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге
- орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Гепат-Мерц продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий ПЭ в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Препарат может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении доза составляет от 20 до 40 г в сутки (40 г разводится в 500 мл физиологического раствора и вливается со скоростью 4-8 капель в минуту). Для перорального применения средняя дозировка составляет 9 - 18 г в сутки. При длительном применении (6-месячный курс по 9 г в сутки перорально) препарат эффективно предотвращает рецидив ПЭ.

Бензоат натрия связывает аммиак с образованием гиппуровой кислоты и активирует синтез глутамина в перивенозных гепатоцитах. Применяется преимущественно в педиатрической практике для лечения врожденной гипераммониемии.

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов *флумазенил* может рассматриваться в качестве средства выбора лечения ПЭ, развившейся на фоне применения бензодиазепинов и других седативных препаратов.

В качестве заместительной терапии при накоплении в ЦНС ложных нейромедиаторов был предложен предшественник естественных нейротрансмиттеров — L-ДОФА, легко проникающий в головной мозг. Его назначают в дозе 3-15 г/сут внутрь (при коме — через зонд). При больших дозах L-ДОФА наблюдается временное “пробуждение” некоторых коматозных больных. Ряд клиницистов отмечали благоприятное действие препарата в прекоматозном состоянии, но из-за его свойства увеличивать потребление кислорода головным мозгом не все клиницисты применяют этот препарат при лечении острой печеночной недостаточности.

Геморрагический синдром требует коррекции факторов свертывания крови, чего полностью достигнуть препаратами витамина К обычно не удастся. Можно назначать викасол по 100 мг/сут трехкратно. Коагулопатия может быть устранена трансфузией свежезамороженной плазмы, или лучше — очищенными концентратами факторов свертывания. Взвесь тромбоцитов назначают только при тромбоцитопении. Перед введением каждой дозы препаратов крови, особенно содержащих фактор VII, необходимо определить протромбиновое время. При его укорочении возникает риск развития синдрома ДВС.

При острой печеночной недостаточности протромбиновый индекс является весьма чувствительным, прогностически важным тестом, и его необходимо контролировать через 1-2 ч. Если у больного после введения викасола он ниже 20%, то прогноз весьма серьезен, а при показателях ниже 10%, как правило, наступает летальный исход.

Диагноз синдрома ДВС при печеночной недостаточности труден. О синдроме ДВС следует думать при значительном усилении фибринолиза (ускорение

эуглобулинового лизиса, резкое увеличение продуктов деградации фибриногена, гипофибриногенемия), удлинении протромбинового и тромбинового времени и тромбоцитопении.

Трудной задачей являются профилактика и лечение синдрома ДВС. Профилактика включает воздействие на основные причинные факторы (см. патогенез): инфекцию, шок, нарушения микроциркуляции и дегидратацию.

Лечение синдрома ДВС часто бывает неудовлетворительным, но у большей части больных с заболеваниями печени массивных кровотечений не наблюдается. Существует мнение, что введение факторов свертывания крови, в частности фибриногена, может “подлить масла в огонь”. Считается, что протромбин и другие концентраты коагуляции применять не следует. Показано использование замороженной плазмы.

Если, несмотря на заместительную терапию, внутрисосудистая коагуляция продолжается, то целесообразно вводить гепарин в дозах 20-60 тыс. ЕД/сут до наступления эффекта. В литературе существуют разноречивые мнения об эффективности гепарина. Неудачи при лечении гепарином могут быть связаны с недостатком антитромбина III, который может быть восполнен введением 200-300 мл замороженной плазмы или концентрата антитромбина III. При этом дозы гепарина могут быть умеренными. Целесообразно его сочетание с реополиглюкином и другими низкомолекулярными декстранами, вводимыми в дозе 150-600 мл.

Лечение отека мозга при острой печеночной недостаточности является нерешенной задачей. Применение глюкокортикоидов, маннитола и других гиперосмолярных средств далеко не всегда дает положительный результат. В то же время имеется и положительная оценка лечения маннитолом (1 г/кг) и дексаметазоном (8мг/сут).

При сердечно-сосудистых нарушениях проводится синдромная терапия. Чаще всего возникает необходимость коррекции ОЦК и артериальной гипотензии.

Появление бради-кардии является угрожающим и свидетельствует обычно о тяжелых нарушениях в стволе мозга.

При респираторных расстройствах показаны ингаляции кислорода; при первых признаках острой дыхательной недостаточности — интубация и ИВЛ.

Лечение бактериальных осложнений проводят по общим правилам.

Из эфферентных методов лечения печеночной недостаточности применяют плазмаферез, диализ, гемо- и лимфосорбцию. Отмечена высокая активность макропористых ионитов. Уголь лучше удаляет водорастворимые вещества, а иониты — белковосвязанные токсические продукты. Экстракция метаболитов повышается при перфузии плазмы крови. Для усиления сорбционных свойств применяли угли, покрытые альбумином и нитратом целлюлозы. В литературе указывается на перспективность сорбента из альбумин-агарозы и ионитов. Метод гемосорбции дает заметный клинический эффект у больных с холестазом, острой печеночной недостаточностью, токсическим гепатитом и гнойно-септическими осложнениями.

И в отношении сорбционных методов энтузиазм сменился разочарованием. Эти методы нередко ведут к потере лейкоцитов, тромбоцитов, белка и калия. В целом, гемосорбция более показана при отравлении гепатотропными ядами и аммиачной интоксикации.

Тяжелая, прогрессирующая и резистентная к терапии ПЭ, а также ПЭ у больных с фульминантной печеночной недостаточностью должна рассматриваться как показание к трансплантации печени.

Литература:

1.Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции.// МРЖ.- 2001.-№1.

2. М.Ю.Надинская. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.-2001.-№1.-С.10-16.

3.Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия.// Росс. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 2: 25-32.

4.А.О.Бугаев. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.- 2001.-№3.- С.16-20.

5.И.В.Маев, Е.С. Вьюченкова, Е.Г.Лебедева, Е.И.Яковенко, Д.Т.Дичева. Оценка эффективности комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени.// Клиническая медицина.-2002.-№5.-С. 42-45.

6.В.Г.Радченко, О.Н.Радченко. Гепасол А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной энцефалопатии.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-2002.-№2.-С.73-76.

7.О.Н.Минушкин, М.Д.Ардатская, Н.А.Елизарова.Короткоцепочные жирные кислоты в диагностике печеночной энцефалопатии и оценке эффективности препарата лактулозы (Дюфалака).// Клиническая фармакология и терапия.-2001.-№10.-С. 9-12.

8.Гальперин Э.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Печеночная недостаточность. – М.: Медицина, 1978.- 328с.

9.Крылов А.А., Земляной А.Г., Михайлович В.А., Иванов А.И. Неотложная гастроэнтерология. Руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Питер, 1997.- 499с.

10.Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Изд.2-е. – Санкт-Петербург: Теза, 1998.- 331с.

11.Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите. Изд. 2-е. – Л.: Медицина, 1986 – 200с.

12. Ferency P. Hepatic encephalopathy. New Trends in Hepatology. Falc Symposium №92 Dordrecht, Kluwer Acad. Publishers, 1997, P. 179-194.

13. Water E. Hepatic coma. – Schweiz. Med/ Wochenschr., 1994, V.2, №124, P.147-154.

Приложение

Некоторые биохимические показатели сыворотки крови

1.	Мочевина	1,7-8,3 ммоль/л
2.	Креатинин	62-115 ммоль/л
3.	АЛТ	2-25 Ед/л
4.	АСТ	2-29 Ед/л
5.	Калий	3,5-5.3 ммоль/л

6.	Натрий	138-153 ммолл
7.	Глюкоза	3,05-5,83 ммоль/л
8.	ЛДТ	161-322 Ед/л
9.	ГГТ	8-37 Ед/л
10.	Щелочная фосфатаза	5-220 Ед/л
11.	Билирубин общий	1,7-20,5 мкмоль/л
12.	Холестерин	3,5-6,2 ммолл
13.	Мочевая кислота	202,3-416,5 мкмоль/л
14.	КФК	10-130 Ед/л
15.	Железо	10,6-28,3 мкмоль/д
16.	Кальций	2,15-2,55 ммоль/л
17.	Магний	0,65-1,05 ммоль/л
18.	Фосфор	0,87-1,45 ммоль/л