

УДК 616.36-004+616.831

© Л.Л. Корсунская, Е.В. Клопотий, Н.Л. Иванцова, 2013.

ПЕЧЁНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА С ПОЗИЦИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

Л.Л. Корсунская, Е.В. Клопотий, Н.Л. Иванцова

Кафедра нервных болезней с курсом неврологии ФПО (зав.кафедрой - проф. Л.Л. Корсунская), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

HEPATIC ENCEPHALOPATHY: NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN TERMS OF PATHOGENETIC MECHANISMS

L.L. Korsunskaya, E.V. Klopotiy, N.L. Ivantsova

SUMMARY

The authors consider the pathogenetic aspects and mechanisms of development of neurological syndromes and symptoms caused by hepatic encephalopathy.

ПЕЧІНКОВА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ: НЕВРОЛОГІЧНА СИМПТОМАТИКА З ПОЗИЦІЇ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ

Л.Л. Корсунська, О.В. Клопотій, Н.Л. Иванцова

РЕЗЮМЕ

У статті показано патогенетичні аспекти та механізми розвитку неврологічних синдромів, симптомів, які обумовлено печінковою енцефалопатією.

Ключевые слова: неврологическая симптоматика, печеночная энцефалопатия.

Печёночная энцефалопатия – это комплекс часто обратимых в начальной стадии и необратимых в конечной психических и нервно-мышечных нарушений, обусловленных тяжёлой печёночной недостаточностью, которая развивается на фоне почти всех известных острых и хронических заболеваний печени, таких как острый вирусный гепатит, токсический гепатит, обтурация жёлчных путей, холангит, хронический активный гепатит [4,7]. Развитию печёночной энцефалопатии при печёночной недостаточности способствует ряд факторов:

- чрезмерное употребление алкоголя и лекарственных, оказывающих гепато- и церебротоксическое действие (седативные, снотворные, анальгезирующие средства);
- наркоз, операции, в том числе наложение портокавального анастомоза;
- острые заболевания и обострения хронических инфекционных заболеваний;
- пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения;
- перегрузка пищевым животным белком;
- парацентез с эвакуацией большого количества асцитической жидкости;
- нерациональное применение диуретических средств;
- метаболический алкалоз;
- запоры;
- почечная недостаточность и др.

Основные неврологические синдромы, развива-

ющиеся при печёночной энцефалопатии. Дебютирует печёночная энцефалопатия нейропсихологическими расстройствами в виде развития повышенной тревожности, апатии, нарушения внимания, памяти, что приводит, впоследствии, к социальной дезадаптации пациента.

Патологические изменения со стороны двигательной системы проявляются пирамидными знаками, при усугублении печёночной энцефалопатии прогрессирует степень выраженности центральных парезов, типичными для поздних стадий печеночной энцефалопатии являются центральные парезы по гемитипу.

Мозжечковые нарушения также присущи синдрому печеночной энцефалопатии, дебютируют с дискоординации движений, нистагма, на поздних стадиях развивается статическая и динамическая атаксия.

Симптоматика со стороны экстрапирамидной системы характеризуется возникновением типичного для печёночной энцефалопатии тремора – астериксиса – «хлопающего» тремора (быстрые сгибательно-разгибательные движения в пястно-фаланговых и лучезапястных суставах, часто сопровождающиеся латеральными движениями пальцев), в ряде случаев развивается синдром паркинсонизма.

Стадии печёночной энцефалопатии, прогрессирование клинических проявлений по мере усугубления печёночной энцефалопатии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая картина печеночной энцефалопатии согласно стадий

стадия	состояние сознания	интеллект	поведение	нейромышечные нарушения
ЛПЭ (0)	не изменено	не изменен	не изменено	клинически не обнаруживаются
1. Лёгкая	нарушения сна	снижение внимания, концентрации и быстроты реакции	акцентуация личности, неврастенические нарушения, эйфория, депрессивные нарушения, раздражительность	нарушение тонкой моторики рук, изменение почерка, астериксис
2. Средняя	летаргия	мнестические и гностические нарушения, дезориентация во времени, пространстве, акалькулия	«расторможенность», изменение личности, страх, апатия	Вторая стадия астериксиса, «смазанная речь», гипорефлексия, атаксия
3. Тяжелая	дезориентация, сомноленция, ступор	глубокая амнезия, неспособность к счету, выполнению заданий	неадекватное поведение, психомоторное возбуждение, паранойя, ярость	гиперрефлексия, нистагм, клонусы, патологические рефлексы, спастичность
4. Кома	-	-	-	арефлексия, атония, децерабрационная ригидность

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе гастроэнтеропатического отделения КРУ КТМО «Университетская клиника» нами было проведено клиничко-неврологическое и психодиагностическое обследование 52-х пациентов с печеночной энцефалопатией на фоне цирроза печени, обусловленного гепатитом С. Из 52-х пациентов было выделено три группы больных с печеночной энцефалопатией (латентная стадия – 23 пациента, первой стадии – 16, второй стадии – 13).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные клинические проявления печеночной энцефалопатии обследованных нами больных формируют следующие симптомокомплексы: тревожно-депрессивные нарушения, когнитивные расстройства, мозжечковый атактический синдром, пирамидная недостаточность. Механизм возникновения и прогрессирования вышеописанных клинических проявлений печеночной энцефалопатии, характер, степень выраженности неврологических симптомов может быть рассмотрена с позиции патогенеза развития печеночной энцефалопатии. В мировой научной литературе существует ряд теорий развития печеночной энцефалопатии: теория ложных нейротрансмиттеров, теория токсического влияния амми-

ака и теория нарушения обмена г-аминомаслянной кислоты.

Теория ложных нейротрансмиттеров. Белки, которые поступают с пищей в кишечник, расщепляются до аминокислот, далее в печени происходит их дезаминирование. Большинство аминокислот, поступающих в печень по воротной вене, метаболизируются до мочевины (за исключением разветвленных аминокислот – лейцина, изолейцина и валина). Некоторые аминокислоты (например, аланин) в свободном виде поступают обратно в кровь. Ряд аминокислот используются для синтеза внутриклеточных белков гепатоцитов, сывороточных белков и таких веществ, как глутатион, глутамин, таурин, карнозин и креатинин [1,6]. Нарушение метаболизма аминокислот может привести к изменению их сывороточных концентраций. При этом повышается уровень ароматических аминокислот (тирозина, фенилаланина и триптофана) и метионина, метаболизирующихся в печени, а уровень разветвленных аминокислот (валина, лейцина и изолейцина) – понижается, что связано с увеличением их метаболизма в скелетных мышцах и почках в результате гиперинсулинемии, характерной для больных с хроническими заболеваниями печени. Вышеописанные нарушения метаболизма аминокислот приводят к разви-

тию ряда неврологических симптомов, описанных ниже. Например, избыточное содержание метионина может быть фактором, приводящим к развитию симптоматики, схожей с клинической картиной болезни Паркинсона (по данным исследования учёных Департамента Неврологии Meharry Medical College) [10,11]. Повышенное содержание тирозина, который не дезаминируется вследствие нарушения функции печени, вызывает умеренную умственную отсталость, нарушение координации движений [3]. По данным ряда исследований, триптофан используется для синтеза в головном мозге серотонина, одного из важнейших нейромедиаторов, а нарушение метаболизма триптофана приводит к развитию бессонницы, депрессии с перепадами настроения [2,5,6]. Избыточное содержание фенилаланина оказывает токсическое действие на нейроны мозга, опосредованно приводит к нарушению синтеза миелина в ЦНС, что, возможно, приводит к развитию нарушений со стороны мозжечковой и пирамидной систем [9,11].

Теория токсического воздействия аммиака. Расщепление в кишечнике белка, а также дезаминирование в печени аминокислот приводит к повышенному содержанию аммиака. В норме в печени аммиак превращается в мочевины и глутамин. При патологии гепатоцитов, например, вследствие цирроза печени, аммиак попадает в головной мозг. В головном мозге цикл мочевины не функционирует, поэтому удаление из него аммиака происходит различными путями. Один из путей – опосредованное влияние вследствие нарушения функций нейронов в результате влияния на глутаматергическую систему [2,8,7]. В астроцитах под действием глутаминсинтетазы из глутамата и аммиака синтезируется глутамин. В условиях избытка аммиака запасы глутамата (важного возбуждающего медиатора) истощаются, и происходит накопление глутамина. Возбуждающий нейромедиатор глутамат необходим практически для всех основных функций головного мозга, включая поддержание мышечного тонуса, состояния бодрствования, психологической и физической активности, участия в регуляции поведения, обучения, памяти, восприятию чувствительных и болевых импульсов [9,12]. Содержание глутамина и α -кетоглутарата в спинномозговой жидкости коррелирует со степенью прогрессирования печёночной энцефалопатии. Накопление глутамина в астроцитах приводит к внутриклеточному отёку и дисфункции клеток. Повреждение нейронов в свою очередь может быть связано с неспособностью астроцитов предотвратить дальнейшее накопление токсинов или их участием в продукции этих токсинов. Кроме того, дисфункция астроцитов приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и накоплению в мозге жидкости с развитием гидропической дегенерации [11,12]. Второй путь – непосредственное влияние аммиака на ЦНС. Повышение концентрации

аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону (вызывает алкалоз). Это, в свою очередь, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипознергетическому состоянию, от которого главным образом страдает головной мозг. Одним из наиболее опасных токсических влияний аммиака является развитие судорожного состояния, которое, в ряде случаев, осложняется эпилептическим статусом [2,3,8]. Таким образом, аммиак непосредственно воздействует на мембраны нейронов.

Теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты. Повышенный тонус данной ингибиторной нейротрансмиттерной системы связан со снижением печёночного клиренса ГАМК, образующейся в кишечнике. Доказательством этого патогенетического механизма являются повышенное содержание в плазме и мозге ГАМК и ГАМК-подобных субстанций, наличие зрительных вызванных потенциалов при энцефалопатии, подобных вызываемым ГАМК; повышенное количество ГАМК-рецепторов в мозге [2,10,12]. Результаты работы, проведенной группой исследователей под руководством David Rye из Emory University, опубликованные в журнале Science Translational Medicine, доказывают, что увеличение активности рецепторов ГАМК в головном мозге посредством функции торможения вызывает избыточную сонливость у пациентов. «Торможение» может происходить либо вследствие влияния посторонних раздражителей на текущую деятельность (внешнее, безусловное торможение), либо вследствие обучения (внутреннее торможение) [4,6]. Внутреннее торможение играет решающую роль в организации правильного социального поведения человека, в реализации самых разнообразных форм его деятельности, от элементарных бытовых навыков до высших форм творческой активности [8,9]. Вышеописанные нарушения метаболизма ГАМК ведут к возникновению неврозов, психозов и депрессии, нарушению сна, памяти и мышления.

ВЫВОДЫ

Таким образом, достаточно сложная неврологическая симптоматика, развивающаяся при печёночной энцефалопатии, может быть объяснена с позиции изменения метаболизма аминокислот, интоксикационного синдрома, вследствие токсического влияния аммиака, ароматических кислот, нарушения ГАМК-эргической системы. Наличие различных патогенетических механизмов развития печёночной энцефалопатии обуславливает основные направления в терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашмарина И.П. Нейрохимия / Ашмарина И.П., Стукалова П.В., под ред. И.П. Ашариной. – М.: НИИ биомедхимии РАМН, 1996. – 469 с.
2. Кулинский В.И. Две стратегии выживания

организма // Энциклопедия „Современное естествознание“: в 10 т. / Владимир Ильич Кулинский. - М.: Наука, 1999. – Т. 2: Общая биология. – 254 с.

3. Кулинский В.И. Передача и трансдукция гормонального сигнала в разные части клетки / В.И. Кулинский // Соросовский Образовательный Журнал. – 1997. – № 8. – Иркутск: Ирку. мед. ин-т. С. 14–19.

4. Раевский К.С. Медиаторные аминокислоты: Нейрофармакологические и нейрохимические аспекты / Раевский К.С., Георгиев В.П.; М.: Медицина, 1986. – 239 с.

5. Сергеев П.В., Рецепторы физиологически активных веществ / Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. 2-е изд. М.; Волгоград, 1999. – 639с.

6. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции / В.А. Ткачук // Соросов-

ский Образовательный Журнал. – 1998. – № 6. – Иркутск: Ирку. мед. ин-т. С. 16–20.

7. Bailey V., Gastroenterology / Bailey V., Amre D. K, Gaudreault P. – Crit Care Med. – 2003. – №31(1) P. 299-305.

8. Carthy M. M., Wilkinson M. L. BMJ 1999 May; 318:1256-9.

9. Garrett R.H., Molecular Aspects of Cell Biology. Fort Worth / Garrett R.H., Grisham Ch. M.; Philadelphia etc.: Saunders Coll.Publ., 1995. –1243p.

10. McGuire B. M. Semin. Gastrointest. Dis. 2003 Jan; №14(1), P. 39-42.

11. Samuel D. J. Gastroenterol Hepatol / Samuel D. J. // Suppl 3, 2002. 274-279p.

12. World J., Neurotransmitters / J.World // Gastroenterology. – 2002. –№8 (6) – 961p.