

УДК 616.36-036.12-06: [616.831-02:616.36]-07-08

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ
ТА ЛІКУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ
(дані літератури та власні спостереження)**

О.Б. Ворожбит, О.Б. Герасун, Р.Ю. Грицко, Т.В. Телегіна

Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна.

У статті висвітлено актуальність проблеми печінкової енцефалопатії (ПЕ) у клінічній практиці. Розглянуті сучасна класифікація, нові підходи до діагностики та базові схеми лікування ПЕ. Наведені власні результати обстеження 63 хворих на хронічні вірусні гепатити, в яких оцінювали наявність і рівень ПЕ із використанням приладу HEPAtonorm Analyzer по частоті сприйняття переривчастого високочастотного світлового подразника (ЧСП) при частоті мерехтіння від 50 до 25 Гц.

Ключові слова: печінкова енцефалопатія, діагностика, лікування.

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПЕЧЕНИ
(данные литературы и собственные наблюдения)**

О.Б. Ворожбыт, О.Б. Герасун, Р.Ю. Грыцко, Т.В. Телегина

Львовский Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

В данной статье освещена актуальность проблемы печеночной энцефалопатии (ПЭ) в клинической практике. Рассмотрены: современная классификация, новые подходы к диагностике и базовые схемы лечения ПЭ. Представлены собственные результаты обследования 63 больных хроническими вирусными гепатитами, у которых оценивали наличие и уровень ПЭ использованием прибора HEPAtonorm Analyzer по частоте восприятия прерывистого высокочастотного светового раздражителя (ЧСП) при частоте мерцания от 50 до 25 Гц.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, диагностика, лечение.

MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

O.B. Vorozhbyt, O.B. Herasun, R.Yu. Hrytsko, T.V. Telehina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

Urgent issue of liver encephalopathy in clinical practice has been presented in the article. Contemporary classifications, new approaches to diagnosis and basic schemes of liver encephalopathy treatment have been addressed. Own examination results of 63 patients with chronic viral hepatitis, who were evaluated for the presence and PE level according to frequency of perception of intermittent high frequency light irritant at frequency of blinking from 50 to 25 Hz using the device HEPATonorm Analyzer.

Key words: hepatic encephalopathy, diagnosis, treatment.

Актуальність. Дана робота присвячена такій складній та актуальній клінічній проблемі як печінкова енцефалопатія (ПЕ). ПЕ є частим і одним із найбільш важких ускладнень, які виникають внаслідок захворювань печінки, що суттєво погіршує не тільки життя пацієнтів, але й тих осіб, які за ними доглядають. Когнітивні порушення, асоційовані з цирозом печінки, вимагають застосування значно більшої кількості лікувальних ресурсів, ніж інші прояви захворювання. Окрім того, на даний момент ПЕ розглядають як патологічний стан зі складним і не докінця вивченим патогенезом. Значно ускладнює проблему відсутність загальноприйнятих стандартів для визначення, діагностики, класифікації та лікування ПЕ, що в свою чергу значно утруднює процес порівняння отриманих результатів досліджень, проведення аналізу історій хвороб, а також перешкоджає прогресу подальших клінічних досліджень ПЕ. Перші спроби стандарти-

зувати номенклатуру були зроблені у 2002 р., але пропозиції щодо принципів дослідження ПЕ були опубліковані лише в 2011 р. враховуючи складність даної проблеми у 2014 р. AASLD і EASL спільно розробили і опублікували практичні рекомендації по тактиці ведення ПЕ. Проте актуальність даної проблеми і надалі залишається надзвичайно високою, оскільки ціла низка важливих клінічних аспектів потребує подальшого вивчення [1, 2].

Вступ. Прогресуюче захворювання печінки, а також портосистемне шунтування (ПСШ) мають достовірний вплив на весь організм і особливо на функціонування мозку. Зміни у функціонуванні мозку, які можуть викликати поведінкові, когнітивні та моторні порушення, об'єднані поняттям «портосистемна енцефалопатія» і надалі включені у термін ПЕ. Слід наголосити, що у випадку недостатнього терапевтичного лікування захворювання печінки, розвиток ПЕ зумовлює низький рівень виживання хворих і

високий ризик виникнення рецидиву. Навіть мінімальна ПЕ негативно впливає на здоров'я і є фактором ризику розвитку важких форм ПЕ.

ПЕ – це порушення функціонування мозку, викликане печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням, яке проявляється широким спектром неврологічних або психіатричних порушень від субклінічних змін до коми.

Дане визначення є співзвучним з попередніми версіями, наведеними у раніше опублікованих рекомендаціях. Воно ґрунтується на концепції про те, що енцефалопатія є «дифузним порушенням функціонування мозку», і що прикметник «печінкова» - відображає причинний зв'язок цього порушення з недостатністю печінки та/або портосистемним шунтуванням [1-7].

Епідеміологія. Поширеність та прояви ПЕ пов'язані зі ступенем недостатності печінки і ПСШ. У пацієнтів з цирозом печінки ПЕ з клінічними проявами (явна) – це та подія, яка визначає вже декомпенсовану фазу захворювання, таку ж як варикозна кровотеча або асцит. Явна ПЕ також проявляється у пацієнтів без цирозу з екстенсивним ПСШ. Симптоми ПЕ можуть не мати виражених клінічних проявів, проте, існує багато інструментальних методів для їх виявлення, що в значній мірі впливає на звітні коефіцієнти проявів і поширеності.

За даними дослідників, поширеність явної ПЕ на момент діагностування цирозу печінки становить 10 – 14% від загальної кількості хворих, 16 – 21% серед пацієнтів з декомпен-

сованим цирозом і 10 – 50% серед пацієнтів з трансяремним внутрішньо-печінковим портосистемним шунтом (ТВПСШ). За результатами аналізу, явна ПЕ діагностується у 30 – 40% пацієнтів з цирозом печінки, мінімальна і прихована ПЕ – у 20 – 80%. Поширеність ПЕ у пацієнтів з підпечінковою портальною гіпертензією вивчена недостатньо. Ризик виникнення першого епізоду явної ПЕ становить 5 – 25% протягом 5 років після діагностування цирозу, у залежності від факторів ризику, якими є інші ускладнення цирозу: мінімальна ПЕ, прихована ПЕ, інфекції, варикозні кровотечі або асцит, ймовірно, діабет і інфікування вірусом гепатиту С. У пацієнтів з епізодом явної ПЕ загальний ризик рецидиву ПЕ протягом одного року становить 40%, у пацієнтів з повторною явною ПЕ – 40% протягом 6 міс, незважаючи на лікування лактулозою. Кожен пацієнт з цирозом та легкою когнітивною дисфункцією або незначною депресією, за даними електроенцефалограми (ЕЕГ), мав приблизно один напад явної ПЕ протягом 3 років після стабілізації.

Після проведення ТВПСШ можливість виникнення явної ПЕ протягом одного року становила 10 – 50% і залежала від критеріїв відбору пацієнтів. Дані для порівняння отримані після хірургічного лікування ПСШ. У США у 2005 – 2009 рр. щорічно госпіталізували у середньому 110 тис. пацієнтів з ПЕ. Незважаючи на те, що точні дані про відповідну кількість госпіталізацій у країнах ЄС відсутні, можна припустити, що вони подібні. Кіль-

кість хворих з хронічними захворюваннями печінки і цирозом неухильно зростає. Враховуючи вище сказане, подальші дослідження дозволять більш детально вивчити поширеність ПЕ [1, 8-10].

Клінічна картина. Враховуючи визначення ПЕ має широкий спектр неспецифічних неврологічних і психіатричних проявів. При мінімальній ПЕ змінюються тільки результати психометричних тестів, які оцінюють увагу, робочу пам'ять, психомоторну швидкість і просторовий зір, а також електрофізіологічні та інші функціональні тести мозку. При прогресуванні захворювання особистість пацієнта змінюється; родичі повідомляють про апатію, дратівливість і нестриманість на додаток до очевидних змін свідомості і моторної функції. Присутнє порушення режиму сон – активність: пацієнти довго сплять вдень, однак, повна перебудова режиму сну спостерігається рідко. Пацієнти можуть погано орієнтуватися у часі та просторі, неадекватно поводитися і перебувати в явно сплутаному стані, який характеризується збудженням чи сонливістю, сопором і вподальшому комою.

Згідно з останніми прийнятими визначеннями Міжнародна організація з вивчення печінкової енцефалопатії і азотного обміну (МОПЕАО) вважає появу дезорієнтації або астеріксиса початком ПЕ. У пацієнтів з ПЕ, які не досягли коми, спостерігаються порушення моторної системи, такі як гіпертонус, гіперрефлексія і позитивний рефлекс Бабінського. Глибокі сухожилльні рефлекси можуть зменшуватися і навіть зникати при комі, хоча пірамідні симптоми залишаються. Рідко можна спостерігати локальну неврологічну симптоматику. Конвульсії при ПЕ бувають теж дуже рідко. Екстрапірамідні прояви, такі як гіпомімія, напруженість м'язів, брадикінезія, гіпокінезія, монотонність і уповільнення мовлення, тремтіння як при хворобі Паркінсона та дискінезія із зменшеною кількістю свідомих рухів є типовими проявами. Несвідомі рухи, такі як тік або хорія, спостерігаються рідко. Астеріксис або «флепінг – тремор» часто виникають при ПЕ легкої та середньої тяжкості, передують сопору або комі та практично не є тремором, а негативним міоклонічним спазмом, що призводить до втрати тонусу. Його легко виявити діями, які потребують стандартного тонусу, такими як витягування руки та розгинання кисті або стиснення пальців дослідника. Астеріксис може спостерігатися і в інших областях, таких як нижні кінцівки, ступні, повіки. Він не є характерною ознакою ПЕ, оскільки спостерігається при інших нозологіях, наприклад, при уремії. Ментальні (когнітивні або поведінкові) і моторні ознаки ПЕ можуть не проявлятися або не прогресувати, що створює труднощі при визначенні ступеня тяжкості ПЕ. Печінкова мієлопатія є особливістю ПЕ і пов'язана з довготривалим портокавальним шунтом. Вона характеризується тяжкими моторними порушеннями, що переважають над когнітивними порушеннями. Виявлені випадки паралічу з прогресуючим спазмом нижніх кінцівок з гіперрефлексією і відносно несклад-

тися і навіть зникати при комі, хоча пірамідні симптоми залишаються. Рідко можна спостерігати локальну неврологічну симптоматику. Конвульсії при ПЕ бувають теж дуже рідко. Екстрапірамідні прояви, такі як гіпомімія, напруженість м'язів, брадикінезія, гіпокінезія, монотонність і уповільнення мовлення, тремтіння як при хворобі Паркінсона та дискінезія із зменшеною кількістю свідомих рухів є типовими проявами. Несвідомі рухи, такі як тік або хорія, спостерігаються рідко. Астеріксис або «флепінг – тремор» часто виникають при ПЕ легкої та середньої тяжкості, передують сопору або комі та практично не є тремором, а негативним міоклонічним спазмом, що призводить до втрати тонусу. Його легко виявити діями, які потребують стандартного тонусу, такими як витягування руки та розгинання кисті або стиснення пальців дослідника. Астеріксис може спостерігатися і в інших областях, таких як нижні кінцівки, ступні, повіки. Він не є характерною ознакою ПЕ, оскільки спостерігається при інших нозологіях, наприклад, при уремії. Ментальні (когнітивні або поведінкові) і моторні ознаки ПЕ можуть не проявлятися або не прогресувати, що створює труднощі при визначенні ступеня тяжкості ПЕ. Печінкова мієлопатія є особливістю ПЕ і пов'язана з довготривалим портокавальним шунтом. Вона характеризується тяжкими моторними порушеннями, що переважають над когнітивними порушеннями. Виявлені випадки паралічу з прогресуючим спазмом нижніх кінцівок з гіперрефлексією і відносно несклад-

ними постійними або повторними поведінковими змінами не піддаються стандартному лікуванню, включаючи зниження рівня аміаку у крові, проте можуть зникнути після трансплантації печінки. Постійна ПЕ характеризується екстрапірамідними і/або пірамідними симптомами, які частково збігаються з печінковою мієлопатією, після якої посмертний розтин виявляє атрофію мозку. Цей стан раніше називали набутою гепатоцеребральною дистрофією, проте в даний час термін вважають застарілим. Паркінсонізм, який асоціюється з цирозом, не чутливий до зниження рівня аміаку в крові і є типовим для 4% пацієнтів з патологією печінки.

Існує думка, що всі форми ПЕ і їх прояви мають потенційно зворотний характер і на цьому припущенні базується стратегія її лікування. Проте результати дослідження пацієнтів з трансплантованою печінкою і пацієнтів після повторних епізодів ПЕ змушують засумніватися у повній зворотності цього стану. Деякі ментальні порушення, крім характерних для інших трансплантацій, можуть зберігатися і виявлятися після трансплантації. Розвиток явної ПЕ призводить до постійних проблем з робочою пам'яттю і виченням предметів [7, 11-15, 16].

Класифікація. Печінкову енцефалопатію класифікують з урахуванням 4 факторів (табл. 1) [7].

Таблиця 1.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ [7]

1. Залежно від основного захворювання виділяють:	<ul style="list-style-type: none"> • тип А, який виникає в результаті гострої печінкової недостатності; • тип В, який виникає в результаті ПСШ; • тип С, який виникає в результаті цирозу печінки. 	Клінічні ознаки типів В і С схожі, а тип А має певні особливості і може асоціюватися з підвищеним внутрішньочерепним тиском і ризиком виникнення вклинення головного мозку.
2. Залежно від тяжкості проявів:	У даний час для визначення ступеня тяжкості ПЕ використовується критерії West Haven.	Також існують оперативні класифікації, згідно з якими класифікуються функціональні ушкодження головного мозку, їх використання дозволить збільшити достовірність даних.
3. Залежно від тривалості ПЕ виділяють:	<ul style="list-style-type: none"> • епізодичну ПЕ; • повторну ПЕ (повторення епізодів ПЕ з інтервалом 6 міс. або менше); • постійну ПЕ (постійні поведінкові зміни, які чергуються з поверненням проявів явної ПЕ). 	
4. Залежно від наявності провокуючих чинників ПЕ поділяють на:	<ul style="list-style-type: none"> • неспровоковану; • спровоковану. 	У даному випадку провокуючий фактор повинен бути вказаний. Провокуючі фактори необхідно виявляти для всіх епізодів ПЕ типу С і усувати при їх виявленні.

КРИТЕРІЇ WEST-HAVEN ТА КЛІНІЧНИЙ ОПИС

Критерії West – Haven, у тому числі мінімальної печінкової енцефалопатії	Класифікація МОПЕАО	Опис	Запропоновані критерії	Коментарі
Печінкової енцефалопатії немає		Відсутність енцефалопатії, відсутність історії хвороби	За результатами тестування пацієнт здоровий	
Мінімальна	Прихована	Зміни психометричних або нейрофізіологічних тестів, які оцінюють психомоторну швидкість / виконавчі функції або нейрофізіологічні зміни без клінічних проявів когнітивних змін	Ненормальні результати психометричних або нейропсихологічних тестів без клінічних проявів	Відсутність універсальних критеріїв для діагнозу. Необхідні місцеві стандарти і проведення експертизи
Клас I		<ul style="list-style-type: none"> • Немає впевненості • Ейфорія або тривога • Зниження концентрації уваги • Помилки в простих арифметичних операціях • Порушення режиму сну 	Незважаючи на орієнтацію у просторі та часі (див. визначення нижче), у пацієнта спостерігаються поведінкові відхилення від стандартів клінічного обстеження	Клінічні симптоми зазвичай не регресують
Клас II	Явна	<ul style="list-style-type: none"> • Летаргія або апатія • дезорієнтація в часі • Очевидна зміна особистості • Неналежна поведінка • Порушення координації • астеріксиса 	Пацієнт дезорієнтований в часі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: число місяця, день тижня, місяць, сезон року) з іншими симптомами ПЕ або без них	Клінічні симптоми змінюються, однак регрес симптомів частковий
Клас III		<ul style="list-style-type: none"> • Сонливість до полусонора • Відповідь на подразники • Збентеження • Сильна дезорієнтація • Дивна поведінка 	Пацієнт дезорієнтований в просторі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: країна, регіон, місто і адреса) з іншими симптомами або без них	Клінічні симптоми регресують частково
Клас IV		Кома	Не відповідає навіть на больові подразники	Коматозний стан

П'ята класифікація, яка була нещодавно запропонована, не враховує наявність або відсутність гострої або хронічної печінкової недостатності [14].

Диференціальний діагноз.

Діагностика ПЕ передбачає виявлення її симптомів у пацієнтів з недостатністю печінки та/або ПСШ при відсутності альтернативних причин порушення функціонування мозку. Аналіз провокуючих чинників (інфекції, кровотечі і запору і т. д.) підтверджує діагноз ПЕ. При диференціальному діагнозі слід враховувати порушення, що змінюють рівень свідомості (табл. 3).

При формулюванні діагнозу пацієнт з ПЕ повинен бути охарактеризований одним із компонентів кожної з чотирьох колонок, зазначених у табл. 4.

Приклад рекомендованого опису: «У пацієнта ПЕ, тип С, клас III, повторна, спровокована (інфекцією сечовивідних шляхів)». Опис можна доповнювати оцінкою за оперативними класифікаціями (наприклад, шкалою ком Глазго) або психометричними характеристиками.

Отже, ПЕ класифікують відповідно до типу основного захворювання, за інтенсивністю проявів, тривалістю і наявністю провокуючих чинників. Кожен випадок і епізод ПЕ повинен бути описаний та класифікований з урахуванням 4 зазначених факторів.

Клінічна оцінка.

Стратегії тестування варіюють від клінічних тестів до складних психометричних і нейрофізіологічних методів, однак ніякі тести не підходять для усього спектру проявів ПЕ.

Таблиця 3.

ПРОВОКУЮЧІ ФАКТОРИ ЯВНОЇ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НА ОСНОВІ ЗБІЛЬШЕННЯ ЧАСТОТИ ВИПАДКІВ

Епізодичні	Повторні
Інфекції	Електролітні порушення
Шлунково- кишкові кровотечі	Інфекції
Перевищення дози діуретиків	Не визначився
Електролітні порушення	Запори
Запор	Шлунково- кишкові кровотечі
Не визначився	Перевищення дози діуретиків

Таблиця 4.

ПЕЧІНКОВА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ, ОПИС І КЛІНІЧНИЙ ПРИКЛАД

Тип	Клас		Тривалість	Спонтанна або спровокована
A	Мінімальна		Епізодична	Спонтанна
B	1	Прихована	Повторна	Спровокована
C	2	Явна	Тривала	
	3			
	4			

Диференціальний діагноз. Діагностика ПЕ передбачає виявлення її симптомів у пацієнтів з недостатністю печінки та/або ПСШ за відсутності альтернативних причин порушення функціонування мозку. Аналіз провокуючих чинників (інфекції, кровотечі і запору і т.д.) підтверджує діагноз і тестування явної печінкової енцефалопатії

Діагностика явної ПЕ базується на клінічному обстеженні та клінічному діагнозі. Клінічні тести використовують для аналізу тяжкості захворювання. Золотим стандартом є критерії West-Haven (див. табл. 1, включаючи клінічний опис). Однак вони є суб'єктивними інструментами з обмеженою надійністю, особливо для ПЕ класу 1, оскільки при клінічному обстеженні можна пропустити легку гіпокінезію, психомоторне уповільнен-

ня і відсутність уваги. Способи виявлення дезорієнтації і астеріксиса є точними і використовуються для діагностики ПЕ. Орієнтаційні або комплексні тести застосовують для аналізу тяжкості ПЕ. У пацієнтів зі зміненою свідомістю використовують шкалу ком Глазго. Когнітивну дисфункцію діагностують за допомогою клінічного дослідження, а також нейропсихологічних або нейрофізіологічних тестів. Явну ПЕ діагностують методом виключення в осіб з когнітивними відхиленнями, що виникли в результаті вживання лікарських препаратів, алкоголю, наркотичних засобів, гіпонатріємії і психічних захворювань (див. табл. 5). Такий підхід гарантує виключення інших етіологій за допомогою лабораторного або інструментального обстеження пацієнтів зі зміненим когнітивним статусом [8, 15-20].

Таблиця 5.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

Явна печінкова енцефалопатія або гостро розвинуте порушення свідомості	
Цукровий діабет	Гіпоглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярність, лактатоцидоз
Алкоголь	Інтоксикація, відміна, енцефалопатія Верніке
Наркотичні речовини	Бензодіазепіни, нейролептики, опіоїди
Нейроінфекції	Порушення електролітного обміну Гіпонатріємія, гіперкальціємія
Неконвульсивна епілепсія	
Психічні розлади	
Внутрішньочерепна кровотеча та інсульт	
Інші прояви	
Важкий перебіг захворювання	Органна недостатність і запалення
Деменція	Первинна і вторинна
Ураження головного мозку	Травма, новоутвори, гідроцефалія при нормальному тиску
Синдром апное уві сні	

Виявлення мінімальної і прихованої печінкової енцефалопатії

Під терміном мінімальної ПЕ (МПЕ) і прихованої ПЕ (ППЕ) - мають на увазі наявність клінічних ознак дисфункції мозку у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки, які не страждають дезорієнтацією або астеріксісом. Термін «мінімальна» означає відсутність клінічних ознак (когнітивних або інших), термін «прихована» – мінімальну ПЕ класу 1. Стратегії тестування поділяють на психометричні та нейрофізіологічні. Оскільки відповідний стан впливає на декілька компонентів когнітивної діяльності, МОПЕАО пропонує використовувати як мінімум, два тести залежно від діючих стандартів і доступності; один з яких використовується часто і може служити еталоном для порівняння. Тестування МПЕ і ППЕ важливо для прогнозування розвитку явної ПЕ. Більше половини пацієнтів з хронічним захворюванням печінки страждають на МПЕ і ППЕ, тому необхідно перевіряти усіх пацієнтів, що знаходяться в групі ризику. Однак, ця стратегія може бути дорогою, скринінговий метод не дає чітких результатів і лікування не призначається. Оперативний підхід передбачає тестування пацієнтів з низьким рівнем життя або тих, у яких про наявність симптомів повідомляють родичі. Позитивні результати тестів на МПЕ і ППЕ перед завершенням лікування ПЕ дозволяють виявити пацієнтів з ризиком повторного епізоду ПЕ. Немає специфічних тестів для діагностики МПЕ і ППЕ, тому важливо тестувати пацієнтів, що не мають

поєднаних факторів ризику, таких як нейропсихіатричні розлади, прийом психоактивних ліків або вживання алкоголю. Тестування повинен проводити досвідчений фахівець, який дотримується відповідних інструкцій. У разі негативних результатів тестів слід повторити тестування через 6 міс. Виявлення МПЕ і ППЕ не означає, що пацієнтові небезпечно керувати автомобілем. Медичні установи не можуть оцінити здатність керувати автомобілем та не є юридичними представниками, тому повинні діяти в інтересах пацієнта і суспільства з дотриманням місцевого законодавства. Список застосовуваних тестів наведено нижче. Інструкції щодо тестування варіюють залежно від доступності тестів, регіональних стандартів і засобів [15, 17, 20-24].

Перелік застосовуваних тестів для виявлення МПЕ і ППЕ:

1. *Тест на портосистемну енцефалопатію* складається з п'яти письмових субтестів для оцінки швидкості когнітивної та психомоторної діяльності та візуально-моторної координації. Субтести легкі у використанні і дають надійні результати. Цей тест часто називають «психометричним тестом ПЕ». Результат тесту – сума балів за всіма субтестами. Для неписьменних пацієнтів замість субтеста для встановлення зв'язку між цифрами використовують субтест для встановлення зв'язку між фігурами.

2. *Тест на критичну частоту мерехтіння* є психофізіологічним інструментом для визначення частоти, при якій світло мерехтить для спосте-

рігача з частотою менше 60 Гц. Дослідження довели, що частота зменшується при погіршенні стану і збільшується при одужанні після лікування. Тест на критичну частоту мерехтіння проводиться у кілька підходів, вимагає неушкодженого бінокулярного зору, відсутності пратанопії (сліпота у червоній частині спектра) та дейтеранопії (сліпоти у зеленій частині спектра) і спеціального устаткування.

3. *Тест на час безперервної реакції* передбачає повторну реєстрацію моторної реакції (натискання кнопки) у відповідь на стимули (через навушники). Важливим результатом є індекс часу безперервної реакції, який показує стабільність часу реакції. Результати тесту дозволяють виявити порушення функціонування мозку і не залежать від віку, статі пацієнта, вимагають простого обладнання.

4. *Тест інгібіторного контролю* – комп'ютерний тест на сповільненість реакції і робочу пам'ять.

5. *Stroop test* оцінює психомоторну швидкість і когнітивну гнучкість за допомогою перевірки часу реакції на кольорове поле і назву кольору. Нещодавно було розроблено програмне забезпечення для мобільних телефонів (для смартфона або настільного комп'ютера) для ідентифікації когнітивної дисфункції при цирозі.

6. *Тест SCAN* є комп'ютеризованим тестом, що дозволяє виміряти швидкість і точність виконання складного завдання на розпізнавання цифр. Цей тест має прогностичну цінність.

7. *Електроенцефалографія* дозволяє виявити зміни у кортикальній

розумовій діяльності без співпраці з пацієнтом і ризику ефекту накопиченого досвіду. Однак цей метод є неспецифічним і може відображати супутні метаболічні порушення, такі як гіпонатріємія або вплив ліків. Можливо, надійність аналізу ЕЕГ може бути збільшена за допомогою кількісного аналізу, який включає фонову частоту з домінантною або аналізом спектрального діапазону. Хоча згадані тести використовують для діагностики МПЕ і ППЕ, кореляцію між ними, зазвичай, не встановлюють, оскільки, ПЕ є багатогранною дисфункцією. Ефект набутого досвіду часто спостерігається при проведенні психометричних тестів і остаточно не встановлено, чи впливає лікування ПЕ на виконання тестів. Таким чином, інтерпретація цих тестів та використання їх результатів для подальшого лікування потребують розуміння анамнезу захворювання, проведеної терапії та впливу захворювання на щоденну діяльність пацієнта у разі виявлення ознак ПЕ. Для багатовекторних досліджень діагностування МПЕ або ППЕ передбачає використання не менше двох тестів: письмового (психометричний тест печінкової енцефалопатії) і одного з наступних: комп'ютеризованого (тест на час безперервної реакції, тест інгібіторного контролю, тести SCAN і Stroop) або нейрофізіологічного (тест на критичну частоту мерехтіння або енцефалографія) [17, 24-27].

Лабораторні тести.

Рівень аміаку. Для пацієнтів з хронічним захворюванням печінки наявність лише високого рівня аміаку у

крові не має діагностичної або прогностичної цінності. Проте, якщо у пацієнта з ЯПЕ вміст аміаку знаходиться у межах нормальних значень, то діагноз ПЕ викликає сумнів. У разі прийому ліків, які знижують рівень аміаку, повторне вимірювання його рівня допоможе оцінити ефективність терапії. Можуть виникнути деякі складнощі при вимірюванні концентрації аміаку у крові, які слід враховувати. Аміак міститься у венозній та артеріальній крові або плазмі крові, тому слід застосовувати відповідні методи.

Сканування мозку.

Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія та інші подібні методи діагностики не дають повної діагностичної інформації. Ризик внутрішньомозкового крововиливу у 5 разів вище у пацієнтів з печінковою недостатністю. Даний стан може протікати приховано, тому сканування мозку слід включити у план діагностики ПЕ чи інших ускладнень [1, 27].

Власні спостереження. Враховуючи важливість і складність діагностики латентної енцефалопатії, співробітниками кафедри ЛНМУ ім. Данила Галицького у співпраці з працівниками КЗЛОР ЛОІКЛ було проведено інструментальну оцінку порушень когнітивних функцій у хворих на хронічні вірусні гепатити, при моніторингу печінкової енцефалопатії та побічних реакцій противірусної терапії. Наявність і рівень ПЕ оцінювали за частотою сприйняття переривчастого високочастотного світлового подразника (ЧСП) при частоті мерехтіння

від 50 до 25 Гц із використанням приладу *HEPATonorm Analyzer*. Мета цієї роботи оцінити ефективність і чутливість методу виявлення латентної ЕП у хворих на хронічні вірусні гепатити з різними стадіями фіброзу печінки; провести розмежування стадій печінкової ЕП; проаналізувати порушення когнітивних функцій у пацієнтів, що отримують стандартний курс противірусної терапії (ПВТ) з приводу ХГС.

Рівень ЕП оцінювали у 63 хворих на хронічні вірусні гепатити (ХГС – 47, ХГВ – 12, мікст-гепатит В+С – 4 пацієнти).

Залежно від ступеня фіброзу, що визначали за методом Фібро Тесту, хворих розподілили на 2 групи: 1-ша – з мінімальним фіброзом (F0-F1, за шкалою METAVIR) – 39 осіб, 2-га – з вираженим фіброзом (F2-F4) – 24. Окремо проаналізовано характер порушення когнітивних функцій у пацієнтів, що отримували стандартну ПВТ ХГС (3-тя група) і не отримували ПВТ (4-та група). Відмінність ступеня фіброзу між 3-ю і 4-ю групами хворих була статистично недостовірною – 0,29 і 0,35 відповідно, за шкалою Фібро Тесту ($p > 0,05$). Стандартною ПВТ ХГС вважали комбінацію пегільованого інтерферону і рибавіріну у загальноприйнятних дозуваннях. Наявність і рівень ПЕ оцінювали за частотою сприйняття переривчастого високочастотного світлового подразника (ЧСП) при частоті мерехтіння від 50 до 25 Гц із використанням приладу *HEPATonorm Analyzer*. Контрольною групою були 10 здорових осіб.

Аналіз результатів дослідження показав, що у пацієнтів із захворюваннями печінки показники ЧСП суттєво відрізнялися від показників контрольної групи здорових осіб. Ознаки ЕП було діагностовано у 25,0% від загального числа обстежених (діапазон ЧСП 38,9 – 27,08 Гц). Серед них у 44,4% хворих ЕП встановлено на латентній стадії (ЧСП 38 – 37 Гц). У 22,2% пацієнтів діагностовано ЕП I ст. (діапазон ЧСП 36 – 35 Гц). У 33,0% осіб показник ЧСП був нижче 35 Гц, що дало підстави діагностувати ЕП II ст. Порушення усвідомлення, уваги і сприйняття, які проявлялись зниженням показника ЧСП, достовірно частіше спостерігались у пацієнтів 2-ї групи (із вираженими стадіями фіброзу), порівняно з хворими 1-ї групи (з мінімальним фіброзом): 33,4 проти 36,9 відповідно ($p < 0,05$). Статистично достовірне зниження ЧСП виявлено також у пацієнтів 3-ї групи, що отримували курс стандартної ПВТ, порівняно з хворими 4-ї групи, що мали аналогічний ступінь фіброзу, але не отримували етіотропної терапії ($p < 0,05$) [28].

Метод оцінки ЧСП хворим на хронічні вірусні гепатити за допомогою інструменту *HEPAToporm* є високочутливим засобом діагностики печінкової енцефалопатії, а також ефективним способом моніторингу когнітивних порушень як раних предикторів психо-неврологічних і психо-емоційних побічних реакцій ПВТ ХГС. На нашу думку, доцільно продовжити використання даного методу в клінічній практиці, зокрема, для діагностики МПЕ та ППЕ.

Загальні принципи лікування.

На даний час, тільки явна ПЕ піддається стандартному лікуванню [7]. МПЕ і ППЕ не виявляються за допомогою стандартних клінічних обстежень, а тільки за допомогою тестів, згаданих вище. Незважаючи на низький ризик для життя пацієнта, МПЕ і ППЕ впливають на його щоденну діяльність. Можуть виникнути певні обставини, за яких пацієнти потребують лікування (наприклад, порушення навичок керування автомобілем, робочих навичок, якості життя або скарги на когнітивні порушення). Рекомендації з лікування включають та-

Таблиця 6.

ЛІКУВАННЯ ЕПІЗОДИЧНОЇ ЯВНОЇ ПЕ ТИПУ С

Загальні рекомендації	Специфічний підхід
Випадки явної ПЕ (спонтанної або спровокованої) повинні активно лікуватися.	Ініціювання догляду за пацієнтами зі зміненою свідомістю.
Слід провести вторинну профілактику після епізоду явної ПЕ	Пошук і лікування причин когнітивних порушень.
Первинна профілактика для запобігання нападу явної ПЕ не потрібна, за винятком пацієнтів з цирозом, який може ускладнитися розвитком ПЕ.	Ідентифікація та усунення провокуючих чинників.
Повторна явна ПЕ, поряд з недостатністю печінки, є показом для трансплантації печінки.	Початок емпіричного лікування ПЕ

кож трансплантацію печінки. Отже лікування епізодичної явної ПЕ типу С складається із загальних рекомендацій та специфічних підходів (табл. 6.)

Стратегія лікування.

Пацієнти з тяжкою ПЕ і ризиком розвитку або патологією верхніх дихальних шляхів вимагають інтенсивного догляду та лікування у реанімаційному відділенні. Альтернативні причини енцефалопатії часто спостерігаються у пацієнтів з прогресуючим цирозом. При наявності інших причин енцефалопатії діагноз ПЕ слід переглянути. Важливе значення має контроль провокуючих чинників, оскільки 90% пацієнтів виліковуються тільки при усуненні провокуючого фактора. Особливу увагу слід приділити провокуючим факторам, що є наріжним каменем лікування ПЕ [29].

Лікування епізодів печінкової енцефалопатії.

Ефективність більшості препаратів, що використовуються в лікуванні пацієнтів з ПЕ, не була підтверджена результатами контрольованих досліджень. Лікарські засоби використовують тільки на основі досвіду і клінічних спостережень. До таких препаратів належать неабсорбуючі дисахариди (наприклад, лактулоза) та антибіотики (наприклад, рифаксимін). Також застосовують амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, внутрішньовенне введення L- орнітин L- аспартату (LOLA) і пробіотики. Для пацієнтів з порушенням ковтання і високим аспіраційним ризиком у стаціонарних умовах можлива установка назогастрального зонда.

Неабсорбуючі дисахариди. Лактулозу, зазвичай, використовують як препарат першої лінії у лікуванні ПЕ. Відсутність ефекту від її прийому обумовлює необхідність пошуку невідновлених провокуючих чинників і аналогічних випадків порушення функціонування мозку. Незалежні дослідження не підтверджують того, що пробіотики і кислотний характер лактулози надають додатковий позитивний ефект. Вартість інших ліків є ще одним вагомим аргументом на користь використання лактулози. Деякі установи воліють використовувати лактітол замість лактулози. Використання лактулози може бути рекомендовано в популяції з високою непереносимістю лактози. Лише одне дослідження показало ефективність застосування розчину для промивання шлунка з лактозою або лактулозою у порівнянні із водою, проте його достовірність не істотна з урахуванням невеликої вибірки. Використання розчину з поліетиленгліколем вимагає додаткового дослідження. Прийом лактулози призначають після проведення перших трьох етапів терапії. Доза становить 25 мл сиропу кожні 1 – 2 години до досягнення двох м'яких випорожнень на добу. Надалі дозування коригують для досягнення 2 – 3 випорожнень на добу. Думка про те, що відсутність ефекту малих доз лактулози можна компенсувати великими дозами, є хибною. Передозування лактулози викликає такі ускладнення, як задишка, дегідратація, гіпонатріємія, подразнення шкіри і може навіть спровокувати ПЕ [1, 30].

Рифаксимін. Ефективність використання рифаксиміну для лікування ПЕ була оцінена у ряді досліджень, в яких його ефект порівнювали з ефектом від застосування антибіотиків та неабсорбуючих дисахаридів. Були також проведені дослідження для визначення оптимального його дозування. Результати свідчать про те, що рифаксимін діяв аналогічно або ефективніше, ніж інші агенти, і мав хорошу переносимість. Тривала терапія рифаксиміном (протягом 3 – 6 міс.) була вивчена у трьох дослідженнях (у двох порівняно з неабсорбуючими дисахаридами і в одному порівняно з неоміцином). Встановлено поліпшення функціонування мозку і зниження рівня аміаку у крові пацієнтів, що приймали рифаксимін. Міжнародне дослідження дії рифаксиміну на пацієнтів з двома нападами явної ПЕ в анамнезі довело перевагу застосування рифаксиміну над плацебо. Ефективність рифаксиміну достовірно підтверджена у лікуванні гострої печінкової енцефалопатії, проте ефективність даного препарату для профілактики печінкової енцефалопатії досі не встановлена.

Дослідники з Каліфорнійського університету (м. Сан-Франциско, Каліфорнія, США) провели рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження. 299 пацієнтів з рецидивуючою печінковою енцефалопатією у фазі ремісії, що є результатом хронічної патології печінки, були рандомізовані для отримання або рифаксиміну в дозі 550 мг 2 рази на день (140 пацієнтів), або плацебо (159 пацієнтів) протягом 6 місяців. Первинним ключовим крите-

рієм ефективності було вибрано час до виникнення більш вираженого епізоду печінкової енцефалопатії. Вторинним ключовим критерієм оцінки був час до першої госпіталізації з причини печінкової енцефалопатії.

За період 6-місячного дослідження рифаксимін, у порівнянні з плацебо, значно знижував ризик виникнення епізоду печінкової енцефалопатії (відносний ризик при використанні рифаксиміну 0,42, 95% довірчий інтервал 0,28–0,64, $p < 0,001$). Значимий епізод печінкової енцефалопатії виник у 22,1% пацієнтів на тлі терапії рифаксиміну у порівнянні з 45,9% хворих у групі плацебо.

У групі рифаксиміну 13,6% пацієнтів були госпіталізовані з приводу печінкової енцефалопатії в порівнянні з 22,6% пацієнтів контрольної групи, при цьому відносний ризик при використанні рифаксиміну склав 0,5 (95% довірчий інтервал 0,29 – 0,87, $p = 0,01$). Більше 90% пацієнтів отримували супутню терапію лактулозою. Частота небажаних і серйозних небажаних явищ була зрівноваженою в обох групах. Таким чином, застосування рифаксиміну протягом 6 місяців ефективно сприяє підтримці ремісії у пацієнтів з печінковою енцефалопатією у порівнянні з використанням плацебо. Використання рифаксиміну, також, статистично достовірно знижує ризик госпіталізації з приводу печінкової енцефалопатії [31-33].

Інші способи лікування.

Для лікування ПЕ використовують багато препаратів, проте дані про їх ефективність недостатні, попередні або

відсутні. Проте, більшість з цих препаратів можна безпечно застосовувати, незважаючи на недоведену ефективність.

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом. Оновлений метааналіз 8 контрольованих досліджень показав, що пероральний прийом розчинів амінокислот з розгалуженим ланцюгом полегшує маніфестацію явної або епізодичної МПЕ. Внутрішньовенне введення амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом не впливає на епізоди ПЕ [32, 34].

Метаболічні фагоцити аміаку. Ці засоби у ході метаболізму діють як сурогати сечі і протягом багатьох років використовувалися для лікування вроджених порушень орнітинового циклу. Проведено вивчення впливу орнітинового фенілацетату на перебіг ПЕ, однак, необхідне проведення додаткових досліджень. Дію гліцеролу фенілбутирату вивчали у недавньому рандомізованому контрольованому дослідженні у пацієнтів, які перенесли два або більше епізоди ПЕ за останні 6 міс. і отримували стандартну терапію ПЕ (лактолоза + рифаксимін). Використання гліцеролу фенілбутирата сприяло зменшенню кількості нападів і госпіталізацій з приводу ПЕ. В даний час продовжуються клінічні дослідження. На основі їх результатів можуть бути підготовлені оновлені клінічні рекомендації.

L- орнітин- L- аспарат. Дослідження ефективності LOLA у пацієнтів з ППЕ показало поліпшення психометричних тестів і зниження рівня аміаку у крові [33]. Оральний прийом LOLA не ефективний.

Пробіотики. Недавні дослідження впливу лактулози, пробіотиків або відсутності терапії на пацієнтів з циррозом виявили зменшення кількості епізодів ЕП у групах, які брали лактулозу або пробіотики, у порівнянні з плацебо [34].

Інгібітори глутамінази. Інгібітори глутамінази можна застосовувати для зменшення кількості аміаку, який виділяється у кишечник у хворих з портосистемним шунтом.

Неоміцин. Неоміцин широко використовували у минулому для лікування ПЕ. Його ще називають інгібітором глутамінази.

Метронідазол. Використання метронідазолу в якості короткотривалої терапії має своїх прихильників. Однак ото-, нефро- і нейротоксичність метронідазолу не дозволяють використовувати його в якості тривалої терапії.

Проносні засоби. Звичайні проносні засоби не володіють пребіотичними властивостями дисахаридів. Немає даних, які підтверджують їх ефективність.

Альбумін. Внутрішньовенне введення альбуміну у пацієнтів з явною ПЕ не підтвердило його ефективності у лікуванні однак сприяло збільшенню кількості пацієнтів, які вижили після розвитку даного загострення [1, 35, 36].

Попередження явної печінкової енцефалопатії після її епізоду.

Важливою проблемою є попередження виникнення явної печінкової енцефалопатії після її першого епізоду. Нажаль, не існує рандомізованих контрольованих досліджень, які підтверджують ефективність викорис-

тання лактулози для зниження частоти розвитку явної ПЕ. Незважаючи на це, її широко використовують у клінічній практиці. Відкрите дослідження лактулози в одному з клінічних центрів показало зниження кількості епізодів ПЕ у пацієнтів з цирозом печінки. Недавні дослідження підтвердили ефективність лактулози для запобігання шлунково-кишкових кровотеч при ПЕ. Слід наголосити, що призначення рифаксиміну додатково до стандартної терапії лактулозою є найкращою комбінацією препаратів для поліпшення стану пацієнтів, які пережили один або кілька епізодів явної ПЕ, що розвинулися на тлі терапії лактулозою [34-36].

Печінкова енцефалопатія після трансплантатного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування.

Існувала думка про те, що ТВПСШ може попереджати розвиток ускладнень портальної гіпертензії, проте виявилось, що воно може стати причиною розвитку постійної ПЕ. У разі діагностування у пацієнта тяжкої форми ПЕ в результаті ТВПСШ лікарі опиняються перед необхідністю вибору терапії. На початкових стадіях у таких пацієнтів використовують стандартну терапію ПЕ. Однак у клінічних випробуваннях не отримано підтвердження більшої ефективності стандартної терапії ПЕ, що розвинулася після проведення ТВПСШ, в порівнянні з плацебо.

Ретельний відбір пацієнтів, яким показано проведення ТВПСШ, сприяв зменшенню частоти ПЕ. Низький тиск у результаті великого діаметру стента може призвести до формуван-

ня важкої форми ПЕ. Не існує однозначної думки про те, чи варто знижувати портальний тиск на 50% та / або нижче 12 мм рт. ст., останнє асоціюється зі збільшенням епізодів енцефалопатії [34-37].

Печінкова енцефалопатія після портосистемного шунтування.

При наявності повторних епізодів ПЕ у пацієнтів із збереженою функцією печінки необхідно виключити формування спонтанного ПСШ. Певні види шунтів, наприклад, спленоренальний шунт, можуть бути емболізовані з успішним усуненням проявів явної ПЕ у пацієнтів з повноцінним функціональним станом печінки, не впливаючи на ризик виникнення варикозної кровотечі [38].

Припинення профілактичної терапії.

На даний час учені схиляються до думки про необхідність збільшення тривалості терапії після ліквідації епізоду ПЕ. Ризик виникнення ПЕ зростає у міру прогресування порушень функції печінки. Повторні епізоди ПЕ пов'язані з дією провокуючих факторів. У разі встановлення контролю над провокуючими факторами, такими як повторні інфекції або кровотеча з варикозно розширених вен, проведено терапію можна припинити. На ризик розвитку рецидиву ПЕ значно впливають стан функціонування печінки та особливості будови тіла. Якщо функціональні властивості печінки поліпшуються і пацієнт набирає м'язову масу після усунення епізоду ПЕ, то можна припинити проведення стандартної терапії.

Лікування мінімальної і прихованої печінкової енцефалопатії.

Нажаль, на даний час не існує стандарту терапії МПЕ і ППЕ. Дослідження проводили з використанням декількох способів терапії, більшість з них тривали не більше 6 місяців. Дизайн досліджень – від невеликого відкритого клінічного до великого рандомізованого контрольованого. Застосовували пробіотики, лактулозу і рифаксимін. Згідно з результатами більшості досліджень було досягнуто покращення когнітивного статусу, проте спосіб діагностики відрізнявся. Відкриті клінічні дослідження показали ефективність застосування лактулози для попередження епізодів явної ПЕ, однак для розробки рекомендацій необхідно провести велике контрольоване дослідження. Встановлено, що використання лактулози і рифаксиміну сприяло поліпшенню якості життя, а також навичок управління автомобілем. Пробіотики також можуть бути використані, проте різний якісний і кількісний склад даних препаратів, а також неоднозначні результати клінічних досліджень не дозволяють рекомендувати їх як терапевтичні засоби [39-40].

Враховуючи те, що для верифікації діагнозу МПЕ і ППЕ використовували різні методики і неоднакові кінцеві точки, а також коротку тривалість досліджень, лікування МПЕ і ППЕ у даний час не рекомендується. У деяких випадках можуть бути зроблені виключення і призначена терапія з використанням препаратів, які дозволені для лікування пацієнтів з явною ПЕ, особливо у пацієнтів

зі ППЕ і ПЕ класу I відповідно з критеріями West-Haven.

Харчування.

Модуляція метаболізму азоту важлива для корекції ПЕ усіх класів. Детальні рекомендації щодо дієтотерапії пацієнтів з ПЕ широко висвітлені у медичних виданнях. Неповноцінне харчування часто не діагностується і не враховується – до 70% пацієнтів з ПЕ страждають від білково-калорійної недостатності з втратою м'язової маси. Хронічне обмеження прийому протеїнів шкідливе, оскільки потреба даних пацієнтів в білку значно вища, ніж у здорових осіб. Неповноцінне харчування і втрата м'язової маси можуть стати факторами, що провокують розвиток ПЕ. Саркопенія є важливим несприятливим прогностичним індикатором для пацієнтів з цирозом печінки. Більшості пацієнтів з ПЕ показано проведення дієтотерапії і консультація дієтолога. Показано посилене повноцінне харчування без переїдання. Протягом дня необхідно вживати їжу малими порціями і пізно ввечері перекусити без переїдання.

Існує однозначна думка про те, що пацієнти з ПЕ повинні уникати раціону з низьким вмістом білка. Необхідно обмежити вживання протеїнів протягом перших декількох днів лікування хворих явною ПЕ. Заміна протеїнів, що містяться в молоці або овочах, або їх доповнення амінокислотами є більш важливим, ніж обмеження вживання білків. Можливе застосування суміші амінокислот для терапії ПЕ і поліпшення стану пацієнтів з цирозом печінки, в той же час внутрішньовенне вве-

дення амінокислот не впливає на ПЕ. У дослідженні впливу перорального прийому амінокислот отримані обнадійливі результати, які були підтверджені результатами останнього мета-аналізу 11 досліджень.

Отже, калорійність добового раціону має становити 35–40 ккал/кг в перерахунку на ідеальну масу тіла пацієнта. Добова кількість білка в раціоні має становити 1,2 – 1,5 г/кг маси тіла на добу. Перевагу слід віддавати прийому їжі малими порціями або харчовим добавкам в рідких формах протягом дня і перекусу ввечері. Пероральне використання амінокислот з розгалуженим ланцюгом можна призначати пацієнтам з непереносимістю харчових протеїнів [41-42].

Трансплантація печінки.

Трансплантація печінки залишається єдиним способом лікування ПЕ, яка не піддається іншим методам терапії і зумовлює інші ризики для пацієнта. У даний час лише в США чітко визначено покази для проведення трансплантації печінки пацієнтам даної категорії, тоді як у Європі вони знаходяться лише на стадії розробки. ПЕ не є показом для проведення трансплантації печінки у випадку, якщо вона не асоційована з порушенням функції печінки. ПСШ може стати причиною розвитку неврологічних порушень і постійної ПЕ навіть після проведення трансплантації печінки. Шунти необхідно виявляти і емболізувати до або під час проведення трансплантації. Необхідно поступово корегувати гіпонатріємію під час трансплантації. Явища ПЕ після трансплантації змен-

шуються, а нейродегенеративні порушення загострюються. Для виявлення причини порушення стану свідомості у пацієнтів після трансплантації печінки необхідно провести магнітно-резонансну томографію і спектроскопію головного мозку, пацієнта повинен оглянути невропатолог. Пацієнт, опікуни та медичні працівники повинні пам'ятати про те, що трансплантація може призвести до порушення функції мозку і не всі прояви ПЕ зникають після її проведення.

Отже, печінкова енцефалопатія вважається станом, який починається з порушення когнітивної функції зі збереженням свідомості і може прогресувати аж до коми. Встановити діагноз ПЕ можна після виключення інших причин дисфункції мозку. ПЕ має різні ступені тяжкості, що вимагають проведення відповідної терапії. Явну ПЕ діагностують на основі клінічних критеріїв (West– Haven і шкали ком Глазго). Діагностика та класифікація МПЕ і ППЕ можуть бути проведені за допомогою нейрофізіологічних і психометричних тестів досвідченими фахівцями.

На даний час оптимальною комбінацією для лікування та попередження розвитку рецидиву ПЕ є поєднання рифаксиміну з препаратами лактулози. Лікування мінімальної і прихованої печінкової енцефалопатії призначають у кожному конкретному випадку.

Враховуючи обмежену кількість клінічних досліджень та даних літератури присвячених вивченню печінкової енцефалопатії, ця проблема залишається актуальною і потребує подальшого дослідження [1, 16, 43].

ЛІТЕРАТУРА

1. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases // *The Journal of Hepatology*. 2014.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck- Ytter Y, Alono- Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
3. Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA. Portal- systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453–457.
4. Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036–1060.
5. Ding A, Lee A, Callender M, Loughrey M, Quah SP, Dinsmore WW. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non- cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV- positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2010;21:71–72.
6. Ito T, Ikeda N, Watanabe A, Sue K, Kakio T, Mimura H, et al. Obliteration of portal systemic shunts as therapy for hepatic encephalopathy in patients with non- cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterol Jpn* 1992;27:759–764.
7. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy- definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716–721.
8. Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030–1040.
9. Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462–469.
10. Riggio O, Ridola L, Pasquale C, Nardelli S, Pentassuglio I, Moscucci F, et al. Evidence of persistent cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:181–183.
11. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of sub- clinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non- shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986;3:75–82.
12. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758–763.
13. Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal- systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379–389.
14. Cordoba J, Ventura- Cots M, Simyn- Talero M, Amorys A, Pavesi M, Vilstrup H, et al. CANONIC Study Investigators of the EASL- CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute- on- chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol* 2014;60:275–281.
15. Задорожний А.М., Паєнок А.В., Шевага В.М., Задорожна Б.В. Психоемоційні зміни у хворих на печінкову енцефалопатію. // *Львівський медичний часопис*. – 2013. – №3. С. 41– 46
16. Gluud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta- analyses of randomized controlled trials. *J Nutr* 2013;143:1263–1268.
17. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy- an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:739–747.
18. Montagnese S, Amodio P, Morgan MY. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach. *Metab Brain Dis* 2004;19:281–312.

19. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515–525.
20. Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529–538.
21. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:789–796.
22. Randolph C, Hilsabeck R, Kato A, Kharbanda P, Li YY, Mapelli D, et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int* 2009;29:629–635.
23. Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135–139.
24. Бочар О.М., Бочар В.Т., Бардиш О.М. Латентна форма печінкової енцефалопатії у пацієнтів із алкогольним стеатогепатитом: діагностика та лікування. // *Гепатологія*. – 2012. – № 4 (18). – С. 72-76.
25. Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol. Hepatol.* 1995;10:14–23.
26. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low – grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002;35:357–366.
27. Romero– Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879–885.
28. Телегін Д.Є., Ворожбит О.Б., Яджин Л.М. Інструментальна оцінка порушень когнітивних функцій у хворих на хронічні вірусні гепатити при моніторингу печінкової енцефалопатії та побічних реакцій противірусної терапії. // *Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів України (жовтень 2014 року) – Тернопіль– Харків, ТДМУ Укрмедкнига*. – 2014. – С. 175–177.
29. Grønbaek H, Johnsen SP, Jepsen P, Gislum M, Vilstrup H, Tage– Jensen U, et al. Liver cirrhosis, other liver diseases, and risk of hospitalisation for intracerebral haemorrhage: a Danish population– based case– control study. *BMC Gastroenterol* 2008;8:16.
30. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Doubleblind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542–545.
31. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose– treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012–1017.
32. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071–1081.
33. Glud LL, Dam G, Borre M, Les I, Cordoba J, Marchesini G, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis* 2013;28:221–225.
34. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., Poordad F., Neff G., Leevy C.B., Sigal S., Sheikh M.Y., Beavers K., Frederick T., Teperman L., Hillebrand D., Huang S., Merchant K., Shaw A., Bortey E., Forbes W.P. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010; 362(12): 1071– 81.
35. Kircheis G, Niluis R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, 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;25:1351–1360.
36. Simyn– Talero M, Garcna– Martnnez R, Torrens M, Augustin S, Gymez S, Pereira G, et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double– blind study. *J Hepatol* 2013;59:1184–1192.
37. Sharma P, Agrawal A, Sharma BC, Sarin SK. Prophylaxis of hepatic encephalopathy in acute variceal bleed: a randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:996–1003.

38. Токарев В.П., Токарев П.В., Задорожний А.М. Використання ламівудину у комплексній терапії гострого гепатиту В ускладненого печінковою енцефалопатією // Гепатологія. – 2013. – № 1 (19). – С. 83-85.
39. Laleman W, Simon– Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et alon behalf of the EASL– CLIF– Consortium. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy: a multi– center survey on safety and efficacy. *Hepatology* 2013;57:2448–2457.
40. Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, Sarin SK. Primary prophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose vs. no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329–1335.
41. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health– related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am JGastroenterol* 2011;106:307–316.
42. Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128–132.
43. Garcia– Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simyn– Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38–46.