

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2014 год

Американская ассоциация по изучению болезней печени*[†]

Европейская ассоциация по изучению болезней печени*[†]

Предисловие

В настоящих рекомендациях отражен подход, разработанный на основании полученных клинических данных. Настоящие рекомендации основываются на: (1) официальном обзоре и анализе недавно опубликованных научных работ по этой теме; (2) политике Американской ассоциации по изучению болезней печени/политике Европейской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD/EASL) в отношении совместных научных разработок и использования практических рекомендаций и (3) опыте авторов в указанной области.

Настоящие рекомендации предназначены для использования врачом персоналом. В них представлены принципы диагностического, терапевтического и профилактического обслуживания пациентов. По сравнению со стандартами медицинской помощи, которые обязательны для выполнения в

каждом отдельном случае, настоящие рекомендации отличаются большей гибкостью. Конкретные рекомендации основаны на опубликованной информации по данной тематике.

Для того чтобы наглядно проиллюстрировать имеющуюся доказательную базу настоящих рекомендаций, подкомитет AASLD/EASL по разработке практических рекомендаций принял классификацию GRADE (Система классификации и оценки качества рекомендаций) с незначительными изменениями (Таблица 1). Классификации и рекомендации оцениваются по трем категориям: источник данных – уровень с I по III; качество данных – высокое (A), среднее (B) или низкое (C); сила рекомендаций – сильная (1) или слабая (2).

Обзор литературы и анализ

Ниже приводятся базы данных литературы и стратегии поиска. Полученная база данных литературы была доступна всем членам авторской группы. Авторы отбирали литературу в своей области знаний и ранжировали ее согласно системе GRADE [1]. Выбор литературы для рекомендаций был основан на проверке дизайна исследования на предмет соответствия указанной цели, оценке количества пациентов, принявших участие в исследовании, а также доверия к центрам, проводящим исследования, и их авторам. Предпочтение было отдано литературе, базирующейся на оригинальных данных. Те источники, которые были признаны неудовлетворительными в отношении любого из вышеуказанных аспектов, в дальнейшем не рассматривались. Ограничения такого подхода связаны с предоставлением рекомендаций в отношении редких случаев или ситуаций, по которым представлено ограниченное количество данных. В таких случаях может потребоваться использование менее компетентных источников, получивших более низкую оценку в рамках критериев GRADE. Так как терапия осложнений цирроза печени (почечная недостаточность, инфекции и кровотечения из варикозно расширенных вен) претерпела значительные изменения, исследования, проведенные более 30 лет назад, как правило, не рассматривались при подготовке настоящих рекомендаций.

Введение

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) является частым осложнением и одним из наиболее тяжело протекающих проявлений болезни печени. Она серьезно сказывается на качестве жизни пациентов и их опекунов. Кроме того, когнитивные нарушения, вызванные циррозом печени, требуют большего объема медицинской помощи у взрослых пациентов, чем другие проявления заболеваний печени [2].

Получено 28 мая 2014 года; принято 28 мая 2014 г.

* Адрес для корреспонденции: офис EASL, rue Daubigny, 7, CH 1203 Geneva, Женева, Швейцария. Тел.: +41 22 807 0360; факс: +41 22 328 0724.

Адрес электронной почты: easloffice@easloffice.eu.

[†] **Авторы: председатель:** Хендрик Вильструп. **Члены рекомендательного совета по клинической практике:** Пьеро Амодио, Ясмохан Бахаж, Хуан Кордоба (скончался), Питер Ференчи, Кевин Д. Муллен, Карин Вайсенборн, Филип Вонг. **Подкомитет по изучению печеночной энцефалопатии и разработке практических рекомендаций AASLD/EASL:** Джаянт А. Талвакар (председатель, AASLD), Хари С. Кондееварам, Майкл Порайко, Рафаэль Б. Мерриман, Питер Л.М. Янсен, Фабиен Зулим.

Настоящее практическое руководство было одобрено Американской ассоциацией по изучению болезней печени и Европейской ассоциацией по изучению болезней печени. В нем изложена точка зрения обеих ассоциаций.

Настоящие рекомендации были разработаны AASLD и EASL и опубликованы одновременно в журналах «Гепатология» (том 60, выпуск 2) и «Журнал гепатологии» (том 61, выпуск 3).

Сокращения: AASLD, Американская ассоциация по изучению болезней печени; РПН, рецидивирующая печеночная недостаточность; АБП, алкогольная болезнь печени; ОПН, острая печеночная недостаточность; ВСАА, аминокислоты с разветвленной цепью; КЧСМ, критическая частота слияния мельканий; ЛПЭ, латентная печеночная энцефалопатия; ХЗП, хронические заболевания печени; CRT, продолжительное измерение времени реакции; КТ, компьютерная томография; СД, сахарный диабет; EASL, Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени; ЭЭГ, электроэнцефалография; ЖКТ, желудочно-кишечный тракт; GRADE, Система классификации и оценки качества рекомендаций; ШКГ, шкала комы Глазго; ГФБ, глицерил фенилбутират; ВГС, вирус гепатита С; ПЭ, печеночная энцефалопатия; ПМ, печеночная миелопатия; ICT, тест ингибиторного контроля; ISHEN, Международное общество по изучению печеночной энцефалопатии и азотистого метаболизма; в/в, внутривенно; LOLA, L-орнитин L-аспартат; ТП, трансплантация печени; МПЭ, минимальная печеночная энцефалопатия; МРТ, магнитно-резонансная томография; ЯПЭ, явная печеночная энцефалопатия; ПГ, портальная гипертензия; PHEAS, шкала психометрической оценки для пациентов с печеночной энцефалопатией; ПД, портальное давление; ПСЭ, портосистемная энцефалопатия; ПСШ, портосистемный шунт; РКИ, рандомизированное контролируемое испытание; ТПС, трансферное внутривенное портосистемное шунтирование; KBPV, кровотечение из варикозно расширенных вен; WH, критерии West-Haven; КП, кратковременная память.



Disclaimer:

The Russian version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Клинические рекомендации

Таблица 1. Система GRADE для оценки доказательной базы.

Уровень доказательности	Доказательная база	
I	Рандомизированные контролируемые испытания	
II-1	Контролируемые испытания без рандомизации	
II-2	Когортные исследования или исследования «случай-контроль»	
II-3	Эксперименты на основе множественных временных рядов, исследования без контроля	
III	Мнения авторитетных специалистов, описательная эпидемиология	
Качество доказательной базы	Описание	
Высокое	Последующие исследования, скорее всего, не изменят доверия к имеющимся результатам оценки эффективности	A
Среднее	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, возможно, приведут к переоценке эффективности	B
Низкое	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к имеющимся результатам и, скорее всего, приведут к переоценке эффективности. Любая оценка эффективности неоднозначна	C
Сила рекомендаций		
Сильные	Среди факторов, влияющих на силу рекомендации, рассматриваются качество доказательной базы, предполагаемое значение для исхода заболевания и издержки	1
Слабые	Разнообразие в оценках и предпочитаемых методах лечения приводит к неоднозначности рекомендаций. Меньшая степень уверенности, требуются большие материальные и финансовые затраты	2

Появление новых методик лечения в этой области медицины затруднено сложным патогенезом заболевания, который полностью не исследован. Помимо биологических факторов, существует более серьезное препятствие, заключающееся в отсутствии общепринятых стандартов нозологического определения, диагностики, классификации или лечения ПЭ и обусловленное главным образом отсутствием большого количества клинических исследований и единой терминологии. Терапия пациентов, как правило, зависит от местных стандартов оказания медицинской помощи и личных предпочтений лечащего врача. Такая ситуация является неблагоприятной для пациентов. Данное осложнение отличается тяжестью течения и низким уровнем стандартизации медицинской помощи по сравнению с другими осложнениями цирроза печени. Отсутствие единой номенклатуры и стандартов затрудняет сравнение результатов различных исследований и групп пациентов, вносит элемент предвзятости и препятствует развитию клинических исследований в области ПЭ. Последние попытки по стандартизации номенклатуры увидели свет в 2002 году, а предложения по дизайну исследований ПЭ были опубликованы в 2011 году. Так как потребность в создании рекомендаций по терапии ПЭ все еще является актуальной, EASL и AASLD приняли решение об их совместной разработке. В настоящих рекомендациях не содержится подробное освещение теорий патогенеза ПЭ. Здесь также не рассматриваются принципы терапии пациентов с энцефалопатией, обусловленной острой печеночной недостаточностью (ОПН), рекомендации по которой были опубликованы отдельно. Задача настоящего документа – стандартизация терминологии и рекомендаций для всех медицинских работников, в ведении которых находятся пациенты с ПЭ, независимо от их медицинской специализации. Кроме того, особое внимание здесь будет уделяться проблемам взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), которые, безусловно, составляют основную группу пациентов.

В ходе подготовки настоящих рекомендаций по терапии ПЭ авторы столкнулись с проблемой отсутствия высококачественной доказательной базы в доступной на настоящий момент литературе. Такая ситуация обусловлена многими причинами, среди которых трудность понимания характера заболевания, а также отсутствие единой терминологии для описания и классификации ПЭ. Поэтому необходимость подготовки практических рекомендаций для дальнейшего развития клинических исследований и, как следствие, повышения качества лечения пациентов с ПЭ трудно переоценить. С учетом имеющейся на сегодняшний день доказательной базы настоящие рекомендации представляют собой наиболее взвешенные мнения наших авторов. Несмотря на то, что не все читатели смогут согласиться со всеми аспектами этих рекомендаций, сам факт их создания и их соблюдение – это наилучший путь развития в этой области медицинских знаний. Необходимые корректировки будут вноситься по мере обновления доказательной базы.

Определение заболевания/патологического состояния

Обзор

Поздние стадии заболевания печени и наличие портосистемного шунта (ПСС) не являются изолированными расстройствами работы печени и приводят к нарушению функционирования многих органов, в частности, головного мозга. Нарушения работы мозга, которые могут привести к появлению поведенческих, когнитивных и моторных расстройств, получили название портосистемной энцефалопатии (ПЭС) [3] и позднее вошли в состав понятия ПЭ [4].

При отсутствии адекватной терапии основного заболевания ПЭ сопряжена с высокой смертностью и значительным риском рецидива [5,6]. Даже в легкой форме ПЭ ухудшает качество жизни пациента и является фактором риска развития тяжелой ПЭ [7–9].

Определение ПЭ

Печеночная энцефалопатия является нарушением функции мозга, вызванным печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтом. Клиническая картина ПЭ представлена широким спектром неврологических или психических нарушений с различной степенью выраженности – от субклинических до комы.

Такое определение в соответствии с его предыдущими версиями [10, 11] основывается на утверждении, что энцефалопатии являются «диффузными нарушениями функций мозга» [5] и что прилагательное «печеночный» подразумевает наличие причинно-следственной связи с печеночной недостаточностью и/или околопеченочным сосудистым шунтом [6].

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ПЭ связаны с тяжестью сопутствующей печеночной недостаточности и портосистемного шунта [12–15]. У пациентов с циррозом печени явная печеночная энцефалопатия, равно как и кровотечение из варикозно расширенных вен или асцит, является индикатором стадии декомпенсации заболевания [7]. Известны случаи явной печеночной энцефалопатии у пациентов без цирроза со значительным портосистемным шунтом [8,9].

Клинические проявления ПЭ могут быть неочевидными, и для ее выявления используются различные инструменты, что затрудняет оценку заболеваемости и распространенности.

Распространенность явной ПЭ на момент постановки диагноза «цирроз печени» в целом составляет 10 % – 14 % [16–18], 16 % – 21 % среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени [7,19] и 10 % – 50 % у пациентов с трансгепатальным внутривенным портосистемным шунтом (TPSS) [20,21]. Собранные данные демонстрируют, что явная ПЭ будет зафиксирована у 30 % – 40 % пациентов с циррозом печени на том или ином этапе лечения. У выживших пациентов в большинстве случаев фиксируют рецидивы ПЭ [22]. Минимальная (МПЭ) или латентная (ЛПЭ) ПЭ встречается у 20 % – 80 % пациентов с циррозом печени [23–27,81]. Распространенность ПЭ, диагностированной на фоне подпеченочной портальной гипертензии в отсутствие цирроза (ПГ), достоверно не определена.

Риск первого эпизода явной печеночной энцефалопатии в течение 5 лет после диагностирования цирроза составляет 5 % – 25 % и зависит от наличия факторов риска. К ним относятся осложнения цирроза печени (МПЭ или ЛПЭ, инфекции, КВРВ или асцит), а также, предположительно, диабет и гепатит С [28–32]. По данным исследований, среди пациентов с предшествующим эпизодом явной ПЭ кумулятивный риск рецидива в течение первого года составляет 40% [33]. Среди пациентов с рецидивирующей явной ПЭ кумулятивный риск повторного рецидива заболевания в течение 6 месяцев, несмотря на терапию лактулозой, составляет 40%. Даже у пациентов с циррозом и легкими нарушениями когнитивных функций или небольшими замедлениями на ЭЭГ явная ПЭ возникает, в среднем, 1 раз в 3 года. [34,35].

После TPSS кумулятивный медианный показатель заболеваемости явной ПЭ в течение первого года составляет 10 % – 50 % [36,37]. Он в значительной степени зависит от принятых критериев отбора пациентов [38]. Сопоставимые данные были получены при хирургическом лечении портосистемного шунта [39].

За период с 2005 по 2009 год ежегодное число госпитализаций пациентов с ПЭ в США составило 110 000 [40]. Несмотря на то, что аналогичные данные по Европейскому союзу получить не удалось, по нашим оценкам, этот показатель будет иметь сравнимую величину. Более того, наблюдается быстрый рост частоты случаев ХЗП и цирроза печени [41,42], и в дальнейшем новые случаи заболеваний позволят более точно определить эпидемиологию ПЭ.

Клиническая картина

Печеночная энцефалопатия сопровождается широким спектром неспецифических неврологических и психиатрических проявлений [10]. При легких формах ПЭ [43,44] изменения выявляются только в ходе психометрических тестов, ориентированных на оценку внимания, кратковременной памяти (КП), психомоторных способностей и возможностей по зрительно-пространственной ориентации, а также электрофизиологических и других методах исследования функционирования мозга [45, 46].

По мере прогрессирования ПЭ различные изменения личности, такие как апатия, раздражительность и расторможенность, становятся заметны родственникам пациентов [47], возникают очевидные нарушения сознания и моторных функций. Часто наблюдаются нарушения цикла сон-бодрствование с чрезмерной сонливостью в дневное время суток [48], тогда как полное реверсирование цикла сон-бодрствование встречается довольно редко [49,50]. У пациентов может развиваться прогрессирующая дезориентация во времени и пространстве, они могут демонстрировать неадекватное поведение и острую спутанность сознания, проявляющуюся в виде возбуждения или сонливости, ступора и, в тяжелом случае, комы [51]. Согласно недавнему консенсусу экспертов ISHEN, начало явной ПЭ можно определить по наступлению дезориентации или появлению порхающего тремора [65].

У некомагтозных пациентов с ПЭ могут наблюдаться моторные аномалии, такие как гипертонус, гиперрефлексия и положительный рефлекс Бабинского. Напротив, глубокие сухожильные рефлексы могут быть снижены и даже полностью отсутствовать при коме [52], хотя пирамидные симптомы могут сохраняться. Иногда отмечаются временные очаговые

неврологические расстройства [53]. В клинической картине ПЭ судороги встречаются крайне редко [54–56].

Экстрапирамидальные расстройства, такие как гипомимия, мышечная ригидность, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и замедленность речи, паркинсонический тремор и дискинезии со сниженной способностью к произвольным движениям, проявляются достаточно часто. Напротив, непроизвольные тикоподобные или хореоподобные движения встречаются редко [52, 57].

Астериксис, или «порхающий тремор», часто выявляется на ранней или средней стадии ПЭ, которая предшествует ступору или коме. Он является, в действительности, не тремором, а негативным миоклонусом, вызванным потерей постурального тонуса. Он легко вызывается действиями, которые требуют постурального тонуса, например, разгибаниями запястья при разведении пальцев рук или при ритмичном сжимании пальцев врача, проводящего осмотр. Однако астериксис можно наблюдать и на других участках тела, таких как ступни, ноги, руки, язык и веки. Астериксис не является патогномичным симптомом ПЭ, так как он может наблюдаться и при других состояниях (например, при уремии) [57].

Следует отметить, что психические (когнитивные или поведенческие) и моторные нарушения при ПЭ могут быть умеренно выраженными, а их усугубление в каждом отдельном случае не всегда наступает одновременно, что представляет трудность при определении стадии ПЭ.

Печеночная миелопатия (ПМ) [58] является отличительной чертой ПЭ. Такое состояние, возможно, связано с длительным наличием портокавального шунта и характеризуется серьезными моторными нарушениями, клинические проявления которых значительно превосходят по выраженности таковые при психическом расстройстве. Были зарегистрированы случаи паралегии с прогрессирующей спастичностью и слабостью в нижних конечностях в сочетании с гиперрефлексией и относительно маловыраженными устойчивыми или рецидивирующими изменениями психики. Такие симптомы трудно поддаются стандартной терапии, включая мероприятия, направленные на купирование аммониемии, но могут быть устранены при проведении трансплантации печени (ТП) [59].

Персистирующая ПЭ может вызывать значительно выраженную экстрапирамидальную и/или пирамидальную симптоматику, частично накладывающуюся на симптомы печеночной миелопатии. В этих случаях на вскрытии выявляется атрофия головного мозга [60]. Это состояние ранее называлось приобретенной гепатолентикулярной дегенерацией, этот термин в настоящее время считается устаревшим. Тем не менее, такая паркинсоническая симптоматика, связанная с циррозом печени, не поддается терапии, направленной на купирование аммониемии, и может быть более распространенной, чем это предполагалось первоначально, среди пациентов с поздними стадиями заболеваний печени, проявляясь приблизительно в 4 % случаев [61].

За исключением случаев таких необычных проявлений ПЭ, в клинической практике широко признается, что все формы ПЭ и их проявления являются полностью обратимыми. Это предположение по-прежнему является обоснованным с точки зрения различных стратегий лечения. Однако результаты исследований по проблематике ПЭ у пациентов, перенесших трансплантацию печени, и пациентов в состоянии ремиссии после повторных рецидивов явной ПЭ заставляют усомниться в полной обратимости таких нарушений. Некоторые психические нарушения, помимо тех, которые приписываются другим факторам, связанным с трансплантацией печени, могут сохраняться. Они приводятся ниже в разделе «Трансплантация печени» [135]. Кроме того, эпизоды явной ПЭ могут быть связаны со стойкими кумулятивными нарушениями кратковременной памяти и способностей к обучению [14].

Классификация

Классификация печеночной энцефалопатии должна учитывать все четыре фактора, приведенные ниже [10].

Клинические рекомендации

Таблица 2. Критерии West-Haven и клиническое описание.

Критерии West-Haven, включая МПЭ	ISHEN	Описание	Предлагаемые критерии	Комментарий
Без нарушений		Без каких-либо признаков энцефалопатии, без ПЭ в анамнезе.	На исследованиях норма.	
С минимальными нарушениями (минимальная)	Латентная	Психометрические или нейропсихологические изменения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики.	Отклонения, полученные в результате проведения стандартных психометрических или нейропсихологических тестов среди пациентов, не имеющих клинических проявлений ПЭ.	Нет универсальных критериев для диагностики. Используются местные стандарты медицинской помощи и опыт лечащего врача.
		<ul style="list-style-type: none"> Небольшие нарушения ориентирования. Эйфория или тревога. Снижение концентрации внимания. Сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию. Изменения ритма сна. 	Несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве (см. ниже), при клиническом осмотре пациентов или при их осмотре опекунами выявляются некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций.	Клиническая картина различается от случая к случаю.
	Явная	<ul style="list-style-type: none"> Летаргия или апатия. Дезориентация во времени. Очевидные изменения личности. Неадекватное поведение. Диспраксия. Астериксис. 	Дезориентация во времени (по крайней мере три из нижеперечисленных временных параметров пациенты указывают неправильно: дата, день недели, месяц, время года или год) ± другие упомянутые симптомы.	Клиническая картина различна, но в определенной степени воспроизводима.
		<ul style="list-style-type: none"> Сонливость, вплоть до ступора. Реакция на раздражители. Спутанность сознания. Выраженная дезориентация. Неадекватность поведения. 	Дезориентация также в пространстве (по крайней мере три из нижеперечисленных места пациенты указывают неправильно: страна, штат [или регион], город или место пребывания) ± другие упомянутые симптомы.	Клиническая картина в определенной степени воспроизводима.
Стадия IV		Кома	Пациент не реагирует даже на болевые раздражители.	Коматозное состояние, как правило, воспроизводимо.

Все патологические состояния должны иметь связь с печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтом.

- (1) **В соответствии с основным заболеванием** ПЭ подразделяется на
- тип А, вызванный ОПН;
 - тип В, вызванный преимущественно портосистемным шунтом;
 - тип С, вызванный циррозом печени.

Клинические проявления типов В и С похожи, в то же время тип А имеет свои отличительные особенности и, в частности, может быть связан с повышением внутричерепного давления и риском дислокации структур мозга. Терапия ПЭ типа А описана в последних рекомендациях по ОПН [62,63] и не рассматривается в контексте этого документа.

- (2) **В соответствии с тяжестью проявлений.** Патологический процесс ПЭ был условно разделен на категории. Для клинических и научно-исследовательских целей классификация ПЭ представлена на схеме (Таблица 2). По возможности должны использоваться функциональные классификации, которые опираются на выявление определенных функциональных расстройств и направлены на повышение надежности внутриэкспертных и межэкспертных оценок.
- (3) **Согласно динамике заболевания,** ПЭ подразделяется на
- эпизодическую ПЭ;
 - рецидивирующую ПЭ. В эту категорию входит ПЭ, рецидивы которой происходят с интервалом в 6 месяцев или чаще;
 - персистирующую ПЭ. При этом типе отмечается комплекс персистирующих поведенческих изменений, перемежающихся с эпизодами явной ПЭ.

Таблица 3. Факторы, провоцирующие развитие явной ПЭ, приведенные в порядке уменьшения частоты.

Эпизодическая	Рецидивирующая
Инфекции*	Электролитные нарушения
ЖКТ-кровотечения	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неустановленные факторы
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неустановленные факторы	ЖКТ-кровотечения

Адаптировано по Strauss E, da Costa MF The importance of bacterial infections as precipitating factors of chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. Hepatogastroenterology 1998; 45: 900-904.

* Более поздние готовящиеся к публикации исследования подтверждают доминирующую роль инфекции.

- (4) **В соответствии с наличием провоцирующих факторов** ПЭ подразделяется на
- непровоцированную или
 - спровоцированную, в этом случае следует указать провоцирующие факторы. Провоцирующие факторы могут быть определены во всех случаях рецидивов эпизодической ПЭ типа С. Врачу следует активно выявлять такие факторы и назначать соответствующую терапию (Таблица 3).

Недавно была предложена пятая классификация, основанная на выявлении факта наличия или отсутствия у пациента рецидивирующей печеночной недостаточности (ACLF, РПН) [64]. Несмотря на то, что ведение пациента, механизм и прогностические последствия заболевания будут отличаться, эта классификация по-прежнему представляет интерес для исследований.

Таблица 4. Дифференциальная диагностика ПЭ.

Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабет	(гипогликемия, кетоацидоз, гиперосмолярность, молочнокислый ацидоз)
Алкогольное отравление	(интоксикация, синдром отмены, энцефалопатия Вернике)
Лекарственные вещества	(бензодиазепины, нейролептики, опиоиды)
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	(гипонатриемия и гиперкальцемиа)
Неконвульсивные эпилептические приступы	
Психические расстройства	
Внутричерепные кровоизлияния и инсульты	
Тяжелый шок	(полиорганная недостаточность, воспаление)
Другие проявления	
Деменция	(первичная и вторичная)
Поражения головного мозга	(травматические, новообразования, нормотензивная гидроцефалия)
Синдром обструктивного апноэ сна	

Гипонатриемия и сепсис могут приводить к развитию энцефалопатии *per se* и провоцировать ПЭ путем запуска патофизиологических механизмов. На терминальной стадии заболеваний печени клиническая картина уремической энцефалопатии и ПЭ могут накладываться друг на друга.

Таблица 5. Описание ПЭ и клинический пример.

Тип	Стадия		Форма	Спонтанная или спровоцированная
A	Минимальная ПЭ	Латентная	Эпизодическая	Спонтанная
B	2	Явная	Рецидивирующая	Спровоцированная (указать причину)
C	4		Персистирующая	

Каждый пациент с ПЭ должен быть охарактеризован с помощью одного из признаков из каждой колонки. Пример рекомендованной формы описания пациента с ПЭ: «Пациент с ПЭ, тип С, стадия 3, рецидивирующая форма, спровоцированная инфекцией мочевыводящих путей». Описание может быть дополнено другой классификацией (например, баллы по шкале комы Глазго или психометрические показатели).

Дифференциальная диагностика

Постановка диагноза требует выявления признаков, позволяющих предположить ПЭ у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и/или ПСШ при отсутствии других очевидных причин нарушения мозговых функций. Выявление факторов, провоцирующих развитие ПЭ (например, инфекций, кровотечений и запоров), свидетельствует в пользу постановки диагноза ПЭ. При проведении дифференциальной диагностики следует также исключить другие общие расстройства, приводящие к нарушению сознания (Таблица 4).

Рекомендации

1. Печеночную энцефалопатию следует классифицировать в зависимости от типа основного заболевания, выраженности проявлений, формы и провоцирующих факторов (**УРОВЕНЬ III, A, 1**)
2. Требуется проведение диагностического обследования, поскольку существуют другие типы расстройств, которые могут приводить к нарушениям работы мозга и имитировать клиническую картину ПЭ (**УРОВЕНЬ II-2, A, 1**)

Каждый случай и рецидив ПЭ должен описываться и классифицироваться по всем четырем параметрам. Такую процедуру следует повторять периодически, в зависимости от клинического состояния. Рекомендации приводятся в Таблице 5.

Диагностика и исследования

Клиническая оценка

Оценку тяжести ПЭ следует проводить комплексно [65]. Применяемые стратегии исследований варьируются от простой

оценки с использованием клинических шкал до анализа с привлечением сложных психометрических и нейрофизиологических инструментов. Тем не менее, ни одна из принятых в настоящий момент методик не является стандартной для оценки патологического процесса в целом [11,66]. Выбор подходящих исследований и диагностических инструментов зависит от выраженности заболевания и нарушения физиологических функций [67].

Диагностика и исследования с целью выявления явной ПЭ

Диагноз явной ПЭ ставят на основании клинического обследования и клинического решения. Для анализа тяжести заболевания применяются различные типы клинических шкал. Специальные количественные тесты необходимы только при проведении исследований. Золотым стандартом является использование критериев West-Haven (Таблица 2, включая клиническое описание). Тем не менее, они являются достаточно субъективным инструментом. Поэтому медицинские заключения, подготовленные несколькими специалистами, могут существенно различаться, особенно при диагностике ПЭ стадии I, так как при клиническом осмотре врач может упустить из виду наличие у пациента небольшой гипокинезии, замедления психомоторных реакций и нарушения внимания. Напротив, дезориентация и астериксис являются более надежными симптомами-маркерами явной ПЭ и определяются различными экспертами с достаточной степенью уверенности [67]. Для установления тяжести ПЭ проводится оценка ориентации пациента во времени и пространстве. Также может использоваться комплексная оценка по нескольким клиническим шкалам [68,69]. Для оценки состояния пациентов с тяжелыми нарушениями сознания широко используется шкала комы Глазго (ШКГ; Таблица 6), которая позволяет получить четкую картину неврологических нарушений.

Диагностика нарушений когнитивных функций не представляет особой трудности. Они определяются на основании клинических наблюдений, а также при проведении нейропсихологических или нейрофизиологических тестов. Трудность заключается в соотнесении полученных результатов с ПЭ. По этой причине диагноз явной ПЭ по-прежнему ставится методом «исключения», так как пациенты данной группы часто подвержены изменениям психики, обусловленным приемом лекарств, злоупотреблением алкоголем, употреблением наркотиков, гипонатриемией и наличием психиатрических заболеваний (Таблица 4). Поэтому, с клинической точки зрения,

Клинические рекомендации

Таблица 6. ШКГ [169].

	ШКГ					
	1	2	3	4	5	6
Открытие глаз	Отсутствует	Как реакция на болевое раздражение	Открывает при речевом контакте	Произвольно	-	-
Речь	Отсутствует	Нечленораздельные звуки	Грамматически бессвязная речь	Спутанная речь, пациент дезориентирован	Пациент ориентирован, беседует обычно	-
Двигательная реакция	Отсутствует	Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение (децеребрационная ригидность)	Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение (декортикационная ригидность)	Отдергивание конечности в ответ на болевое раздражение	Определяет место болевого раздражения	Выполнение движений по команде

Шкала состоит из трех тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, речевых и двигательных реакций. Врач оценивает каждый показатель в отдельности, а затем подсчитывает общий балл. Минимально возможное количество баллов (в сумме) – 3 (глубокая кома или смерть мозга), максимальное – 15 (ясное сознание).

необходимо исключить другие причины, которые могли бы привести к изменению психического состояния у пациентов с подозрением на ПЭ при помощи лабораторных и радиологических методов.

Исследования для выявления МПЭ и ЛПЭ

МПЭ и ЛПЭ определяются как наличие лабораторных или клинических признаков нарушения работы мозга у пациентов с ХЗП без симптомов дезориентации или астериксиса. Термин «минимальная» означает отсутствие клинических признаков ПЭ или нарушения когнитивных функций. Термин «латентная» обобщает в себе понятия минимальной ПЭ и ПЭ стадии I. Методы исследований можно разделить на два основных типа: психометрические и нейрофизиологические [70,71]. Так как это состояние затрагивает целый ряд когнитивных функций, степень нарушения которых может быть различной, эксперты ISHEN предлагают проводить минимум два вида исследований (в зависимости от возможности их проведения и действующих региональных стандартов). При этом желательно подобрать один из тестов таким образом, чтобы его можно было использовать в качестве эталона для оценки результатов.

Исследования на предмет выявления МПЭ и ЛПЭ имеют большое значение, так как их результаты позволяют прогнозировать развитие явной ПЭ, помогают оценить качество жизни пациента и его социально-экономический потенциал, а также подготовить рекомендации для пациентов и опекунов. По оценкам специалистов, частота случаев МПЭ и ЛПЭ у пациентов с ХЗП составляет до 50 % [72]. Таким образом, рекомендуется обследовать каждого пациента, входящего в группу риска. Однако реализация такой стратегии может привести к значительным издержкам [73], при этом последствия процедуры скрининга не всегда очевидны, а лечение в некоторых случаях не рекомендуется. Для исследования пациентов с нарушениями качества жизни или другими жалобами можно использовать функциональный подход [74]. Положительные результаты исследований на МПЭ и ЛПЭ, полученные на фоне проведения медикаментозной терапии ПЭ, позволят выявить пациентов, имеющих риск развития рецидивирующей формы ПЭ [33,75]. Вместе с тем, ни один из доступных вариантов исследований не является специфичным для данного состояния [76], при этом исследование должны проходить только те пациенты, которые не подвержены воздействию отягчающих факторов, таких как наличие нейропсихиатрических расстройств, прием психоактивных препаратов или употребление алкоголя.

Исследования должны проводиться подготовленным специалистом при строгом соблюдении методик. Если полученный результат является нормой (то есть МПЭ и ЛПЭ не подтверждаются), то рекомендуется повторить исследование через 6 месяцев [77]. Диагноз МПЭ или ЛПЭ не означает, что пациент теряет возможность выполнять сложные действия, например, водить автомобиль [78]. Медицинские работники не компетентны давать официальное заключение по вопросу возможности безопасного управления транспортным средством и не являются представителями уполномоченной организации. Таким образом, медицинские работники должны действовать в интересах пациента и общества, соблюдая действующее законодательство [78].

Тем не менее, врачебный персонал не имеет права пренебрегать своей обязанностью по консультированию пациентов с ПЭ о возможных опасных последствиях вождения. Зачастую оптимальным вариантом является отказ от вождения до получения официального разрешения от соответствующей

организации. В сложных случаях врачу следует проконсультироваться с соответствующими организациями, которые имеют полномочия для оценки способностей к управлению автомобилем и для отзыва водительских прав.

Ниже приводится перечень наиболее распространенных стратегий проведения исследований. Рекомендации по проведению исследований могут изменяться в зависимости от материально-технического обеспечения, доступности необходимого оборудования, действующих стандартов и возможных расходов [65, 66, 71].

- 1) Выявление синдрома портосистемной энцефалопатии (ПСЭ). Данный набор тестов включает в себя пять бланков, позволяющих оценить скорость когнитивных и психомоторных процессов и координацию движений. Эти тесты выполняются относительно легко и имеют высокий уровень достоверности [76]. Этот метод исследования часто встречается под названием «Психометрическая шкала оценки выраженности печеночной энцефалопатии» (PHES), его результат представляет собой сумму баллов, полученных при выполнении всех подтестов. Бланки могут быть получены при обращении в Институт медицинского образования Ганновера (Ганновер, Германия), который является владельцем авторских прав на данную методику (Weissenborn.karin@mh-hannover.de). Изначально тест разрабатывался для клиник Германии, но затем был переведен на многие другие языки. Для неграмотных пациентов вместо арифметического теста проводится тест с графическими фигурами [79].
- 2) Исследование критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) является инструментом оценки психофизиологического состояния. Оно заключается в определении частоты, при которой отдельные мерцания источника света начинают восприниматься как непрерывное свечение. В ходе исследований было установлено, что порог восприятия снижается при ухудшении когнитивных функций и повышается после проведения терапии. КЧСМ-тест проводится в несколько этапов. Он не применяется у пациентов с нарушениями стереоскопического и цветового зрения (нечувствительность к красному и зеленому цвету) и требует специализированного оборудования [80, 81].
- 3) Продолжительное измерение времени реакции (CRT). Методика продолжительного измерения времени реакции опирается на многократную регистрацию времени реакции (нажатия на кнопку) при поступлении звукового сигнала (через наушники). Наиболее важным результатом теста является CRT-индекс, который измеряет стабильность времени реакции. Результат теста позволяет различать нарушения работы мозга, вызванные органическими или метаболическими факторами. Его точность не зависит от возраста или пола пациента. При проведении теста не отмечается эффект обучения или утомления. Для проведения теста необходимо довольно простое программное и аппаратное обеспечение [82].
- 4) Тест ингибиторного контроля (ICT) является компьютеризированным тестом для оценки замедления ответных реакций и кратковременной памяти [83]. Необходимое ПО можно загрузить с сайта <http://www.hecme.tv>. Тест ингибиторного контроля имеет достаточно высокую достоверность, однако его могут проходить только те пациенты, которые не имеют серьезных нарушений когнитивных функций. Нормативные показатели для теста должны быть более детально

- проработаны при участии большого количества исследовательских центров.
- (5) Тест Струпа используется для оценки скорости психомоторной реакции и гибкости когнитивных функций и основан на противопоставлении зрительного и логического восприятия цвета. Недавно выпущенное мобильное приложение (для смартфона или планшетного компьютера), основанное на тесте Струпа, продемонстрировало эффективность при выявлении нарушения когнитивных функций при циррозе по сравнению с тестами, в которых используются карандаш и бумага [84]. Проводятся дальнейшие исследования по оценке возможности использования данного исследования для скрининга при выявлении МПЭ и ЛПЭ.
 - (6) Тест SCAN является компьютеризированным тестом, который измеряет скорость и точность запоминания рядов цифр с нарастающей сложностью заданий. Тест SCAN имеет прогностическую ценность [85].
 - (7) При помощи ЭЭГ-обследования можно обнаружить изменения в кортикальной мозговой активности у пациентов с любыми формами ПЭ. Этот метод подходит для пациентов даже с тяжелыми нарушениями сознания, а его результаты не подвержены влиянию ошибок, связанных с накоплением пациентом опыта решения однотипных задач [70]. Тем не менее, следует отметить неспецифичность этого метода и возможное влияние различных метаболических нарушений, таких как гипонатриемия или прием ЛП, на точность полученных результатов. Возможно, точность этого метода можно повысить с помощью количественного анализа. Исследование должно проводиться в режиме фоновой записи с определением средней доминирующей частоты или анализом спектрального диапазона [60]. Следует учитывать, что в большинстве ситуаций проведение ЭЭГ требует наличия дорогостоящего оборудования и опытного штатного невролога для точной оценки результатов. Стоимость проведения ЭЭГ может быть различной.

Несмотря на то, что описанные выше методы исследования используются для выявления МПЭ и ЛПЭ, полученные результаты зачастую плохо коррелируют между собой. Это связано с тем, что ПЭ является многомерным расстройством [86]. При проведении психометрических тестов часто наблюдается эффект обучения, при этом неизвестно, влияет ли проводимая терапия на результат исследования. Таким образом, при интерпретации результатов тестов и их оценке с точки зрения возможной коррекции терапии следует учитывать анамнез пациента, особенности проводимой терапии и влияние симптоматики ПЭ на повседневную деятельность пациента. В контексте многоцентровых исследований диагноз МПЭ или ЛПЭ, ставящийся консенсусом специалистов, должен основываться на результатах минимум двух исследований: заполнения бланков (PHES) и одного из следующих: компьютеризированных (CRT, ICT, SCAN или тест Струпа) или нейрофизиологических (КЧСМ или ЭЭГ) [66]. В повседневной клинической практике или при проведении исследований в рамках одного лечебного учреждения эксперты могут использовать тесты для оценки ПЭ такой формы и тяжести, с которой они чаще встречаются в клинической практике, при условии, что они обладают доступом к нормативным справочным данным, а методики тестирования были утверждены для использования в этой группе пациентов [66].

Лабораторные исследования

Высокое содержание аммиака в крови не представляет особой ценности для диагностики, определения стадии заболевания или прогнозирования исхода у пациентов с ПЭ, имеющих ХЗП [87]. Однако в том случае, если у пациента с явной ПЭ уровень аммиака в крови находится в пределах нормы, то диагноз ПЭ ставится под сомнение. При применении ЛП, снижающих уровень аммиака, проведение повторных анализов может быть оправданным для оценки эффективности терапии. Измерение уровня аммиака в крови может быть сопряжено с необходимостью решения логистических проблем, которые также должны быть приняты во внимание при организации исследования. Уровень аммиака может измеряться в венозной

или артериальной крови, а также в плазме. При оценке результата следует использовать соответствующий диапазон нормальных значений. Для лабораторной диагностики могут применяться несколько методов, однако измерение следует проводить только в том случае, если лабораторное оборудование позволяет выполнить анализ с высокой достоверностью.

Томография мозга

Компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и другие средства визуализации не представляют ценности для диагностики или определения степени тяжести заболевания. Однако риск внутримозгового кровоизлияния в этой группе пациентов повышен по крайней мере в 5 раз [88]. При этом симптоматика такого состояния может совпадать с клинической картиной ПЭ, поэтому сканирование мозга обычно является частью комплекса диагностики при первичном выявлении ПЭ и подозрении на другие патологические состояния.

Рекомендации

3. Печеночную энцефалопатию следует рассматривать как патологический процесс, не имеющий четкой структуры, который может как протекать без нарушения когнитивных функций, так и приводить к коме. **(УРОВЕНЬ III, A, 1)**
4. Диагноз ПЭ ставится путем исключения других причин нарушения функций мозга. **(УРОВЕНЬ II-2, A, 1)**
5. В зависимости от тяжести заболевания печеночная энцефалопатия подразделяется на несколько стадий, отражающих степень самостоятельности пациента и потребность в уходе за ним. **(УРОВЕНЬ III, B, 1)**
6. Явная печеночная энцефалопатия диагностируется с учетом клинических критериев и может классифицироваться согласно шкалам West-Haven и ШКГ. **(УРОВЕНЬ II-2, B, 1)**
7. Диагностика и классификация МПЭ и ЛПЭ выполняются при помощи нескольких нейрофизиологических и психометрических тестов, которые должны проводиться опытным персоналом. **(УРОВЕНЬ II-2, B, 1)**
8. Диагностика МПЭ и ЛПЭ может проводиться у тех пациентов, которым это принесет пользу, например, если у пациентов снижено качество жизни, а также в случаях, когда заболевание препятствует профессиональной деятельности или может представлять опасность для окружающих. **(УРОВЕНЬ III, B, 2)**
9. Повышенное содержание аммиака в крови само по себе не представляет ценности для диагностики, определения стадии заболевания или прогнозирования исхода у пациентов с ПЭ на фоне ХЗП. Нормальный уровень аммиака в крови требует повторного проведения диагностических мероприятий. **(УРОВЕНЬ II-3, A, 1)**

Лечение

Общие принципы

На данный момент терапии подлежат только явные формы ПЭ [10]. Диагностика минимальной печеночной энцефалопатии и ЛПЭ, как понятно из названия этих нозологических единиц, представляет трудность при обычном клиническом исследовании и преимущественно диагностируется согласно методикам, изложенным в предыдущем разделе.

Несмотря на трудность при диагностике, МПЭ и ЛПЭ могут оказывать значительное влияние на повседневную деятельность пациента. В особых случаях могут возникать показания для лечения таких пациентов (например, при нарушении навыков

Клинические рекомендации

вождения автомобиля, снижении производительности труда, качества жизни или появлении жалоб на расстройства когнитивных функций). Трансплантация печени является одним из рекомендованных методов лечения.

Рекомендации

Общие рекомендации для лечения эпизодической явной ПЭ типа С:

10. Эпизод явной ПЭ (спонтанный или спровоцированный) требует активного лечения. **(УРОВЕНЬ II-2, A, 1)**
11. Рекомендуется вторичная профилактика после эпизода явной ПЭ. **(УРОВЕНЬ I, A, 1)**
12. Первичная профилактика для предупреждения эпизодов явной ПЭ не является обязательной, за исключением пациентов с циррозом печени, имеющих высокий риск развития ПЭ. **(УРОВЕНЬ II-3, C, 2)**
13. Рецидивирующая, резистентная к терапии явная ПЭ в сочетании с печеночной недостаточностью является показанием для трансплантации печени. **(УРОВЕНЬ I)**

Специальный подход к лечению явной ПЭ

Для терапии пациентов с ПЭ рекомендуется четырехсторонний подход. **(УРОВЕНЬ II-2, A, 1)**

14. Начало терапии у пациентов с нарушениями сознания.
15. Следует установить, имеются ли иные сопутствующие заболевания, приводящие к изменению психического статуса, и, если да, то их следует лечить.
16. Идентификация провоцирующих факторов и их коррекция.
17. Начало эмпирической терапии ПЭ.

Комментарии по стратегии ведения пациентов

Пациентам с более тяжелыми проявлениями ПЭ, которые составляют группу риска или имеют нарушения дыхания, требуется более интенсивный мониторинг. Идеальным решением является наблюдение за пациентом в условиях интенсивной терапии. Нередко у пациентов на поздней стадии цирроза печени энцефалопатия может быть вызвана другими причинами. Формально, если энцефалопатия вызвана другими причинами, то прилагательное «печеночная» не используют. В клинических условиях проводят терапию энцефалопатии как печеночного, так и непеченочного генеза.

Устранение провоцирующих факторов в ходе терапии явной ПЭ имеет огромное значение, так как почти 90 % случаев ПЭ поддаются лечению только за счет коррекции провоцирующих факторов [89]. Пристальное внимание к этой проблеме по-прежнему является краеугольным камнем терапии ПЭ.

Терапия эпизодов явной ПЭ

Помимо других элементов четырехстороннего подхода к лечению ПЭ, одним из аспектов ведения пациентов является специфическая медикаментозная терапия. Большинство лекарственных препаратов не прошло строгих рандомизированных и контролируемых испытаний, и, таким образом, они используются лишь на основании косвенных наблюдений. Медикаментозная терапия проводится с помощью невосасывающихся в кишечнике дисахаридов, например, лактулозы, и антибиотиков, таких как рифаксимин. Другие виды терапии основываются на пероральном приеме аминокислот с разветвленной цепью (BCAA), внутривенном введении L-орнитин-L-аспартата (LOLA), приеме пробиотиков или других антибиотиков. В условиях лечебного учреждения пероральный прием препаратов может быть организован через

назогастральный зонд. Такой подход используется для пациентов с нарушением глотания или риском аспирации.

Невосасывающиеся дисахариды

Лактулоза обычно используется в качестве препарата первого выбора для лечения явной ПЭ. Расширенный метаанализ данных, полученных в ходе клинических испытаний, не полностью подтверждает терапевтическую эффективность лактулозы в качестве средства для лечения явной ПЭ. Однако, по техническим причинам в рамках анализа не рассматривались результаты наиболее масштабных испытаний, поэтому эта группа препаратов продолжает широко использоваться в клинической практике [90]. Следующим шагом при отсутствии ответа на лактулозу является выявление неустановленных провоцирующих факторов и сопутствующих патологий, также приводящих к нарушениям работы мозга. Было выдвинуто предположение, что пребиотический эффект (препарат является неусваиваемым и способствует росту полезной микрофлоры в кишечнике) и подкисляющий эффект усиливают терапевтический эффект лактулозы в дополнение к ее слабительному действию. Тем не менее, исследования, проводимые в отношении нескольких культур микроорганизмов, не подтверждают данное предположение [75,91]. Кроме того, недавние испытания эффективности лактулозы проводились в рамках открытых исследований. Низкая стоимость препарата является аргументом в пользу использования лактулозы [92]. В некоторых центрах препаратом выбора является лактитол. Такая практика основана на проведении небольшого метаанализа еще менее крупных исследований [93, 94].

В популяциях с высокой распространенностью непереносимости лактозы было предложено использование лактозы [95]. Однако мощностное единственное исследование, демонстрирующее эффективность подкисляющих стул клизм (с лактозой и лактулозой) по сравнению с водой, является слабой [96]. Использование полиэтиленгликоля [97] требует дальнейшего изучения.

Прием лактулозы следует начинать [98] после выполнения первых трех пунктов четырехстороннего подхода. Сироп лактулозы принимают по 25 мл каждые 12 ч до появления по крайней мере 2 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата подбирается индивидуально для поддержания 2- или 3-кратного опорожнения кишечника в течение суток. Затем дозировка препарата должна постепенно снижаться. Мнение, что эффект лактулозы повышается при применении больших доз препарата, является ошибочным. Прием чрезмерно высоких доз лактулозы может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перинальных кожных покровов, а в некоторых случаях – даже к усугублению ПЭ [99].

Рифаксимин

В ряде исследований [100] для лечения ПЭ использовался препарат рифаксимин, который сравнивали с плацебо, другими антибиотиками и невосасывающимися дисахаридами. Также изучалась эффективность различных доз рифаксимины. Результаты исследований показали, что эффективность рифаксимины сопоставима с таковой перечисленных препаратов сравнения или превосходит ее, при этом рифаксимин переносится хорошо. По данным 3 сравнительных исследований (в двух сравнивали рифаксимин с невосасывающимися дисахаридами, в одном – с неомицином), длительная циклическая 3–6-месячная терапия пациентов с ЯПЭ рифаксимином способствовала улучшению когнитивной функции и снижению уровня аммониемии. Международное исследование [101] в группе пациентов с двумя рецидивами явной ПЭ, направленное на изучение возможности по поддержанию ремиссии, показало превосходство рифаксимины в сравнении с плацебо (на фоне приема лактулозы в 91 % случаев). Преимущества монотерапии рифаксимином не получили клинического подтверждения.

Другие виды терапии

Для терапии ПЭ используется ряд различных препаратов, однако данные, подтверждающие их эффективность, малочисленны и предварительны или отсутствуют. Однако большинство этих препаратов могут безопасно использоваться в медицинской практике, несмотря на ограниченные доказательства эффективности.

Аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA)

Обновленные результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют об уменьшении выраженности клинических проявлений эпизодической ПЭ (явной или минимальной) на фоне перорального приема ВСАА [102,130]. Внутривенное назначение ВСАА не оказывает влияния на частоту эпизодов ПЭ [127].

Препараты, влияющие на метаболизм аммиака

Метаболизируясь в организме, эти препараты выступают в качестве заменителей мочевины и экскретируются с мочой. Такие препараты используются для коррекции врожденных нарушений цикла образования мочевины на протяжении многих лет. В настоящее время доступны различные формы препаратов, которые представляют значительный интерес для исследований. Была изучена активность орнитин фенилацетата при терапии ПЭ, клинические отчеты ожидаются [103]. В рамках недавнего РКИ изучалась эффективность глицерил фенилбутирата (ГФБ) [104] у пациентов, которые на протяжении последних 6 мес. перенесли ≥2 эпизода ПЭ и получали стандартную терапию (лактuloза ± рифаксимин). В группе пациентов, получавших ГФБ, отмечалось уменьшение эпизодов ПЭ и частоты госпитализации, а также увеличение срока наступления первого рецидива. В настоящий момент проводятся дополнительные клинические исследования, основанные на этом принципе, и при получении удовлетворительных результатов данная терапия может быть рекомендована для использования в клинической практике.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA)

В РКИ с участием пациентов с персистирующей ПЭ было продемонстрировано ослабление клинической симптоматики в ответ на внутривенное введение LOLA. Оценка проводилась на основании психометрических тестов и измерения уровня аммиака в венозной крови после приема пищи [105]. Пероральный прием LOLA является неэффективным.

Пробиотики

В недавно проведенном открытом исследовании, в котором сравнивали эффективность терапии с применением лактулозы, пробиотиков или плацебо у пациентов с циррозом печени в восстановительном периоде после ПЭ, было отмечено снижение частоты рецидивов ПЭ при применении лактулозы или пробиотиков в сравнении с плацебо. Однако различий в эффективности двух групп препаратов выявлено не было. Частота повторных госпитализаций во всех группах была одинаковой. [106].

Ингибиторы глутаминазы

Наличие портосистемного шунта приводит к увеличению экспрессии гена интестинальной глутаминазы, поэтому применение ингибиторов этого фермента может снизить образование аммиака в кишечнике.

Неомицин

Этот антибиотик широко использовался в прошлом и до сих пор используется для лечения ПЭ. Известно, что он является ингибитором глутаминазы [107].

Метронидазол

Иногда для терапии используют короткий курс метронидазола [108]. Однако ото-, нефро- и нейротоксичность препарата не делает его перспективным для долгосрочного использования.

Флумазенил

Этот препарат назначается довольно редко. Флумазенил способствует транзиторному улучшению психического состояния, но не влияет на выздоровление и показатели выживаемости. Такой эффект может иметь важное значение в тяжелых ситуациях, помогая избежать перевода пациента на искусственную вентиляцию легких. Его применение целесообразно в сложных дифференциально-диагностических случаях для подтверждения обратимости ПЭ (например, при неожиданной неэффективности стандартного лечения или подозрении на токсический эффект бензодиазепинов).

Слабительные средства

Монотерапия простыми слабительными не позволяет добиться пребиотического эффекта, который свойственен дисахаридам. Данная методика терапии не рассматривалась в оцененных нами публикациях.

Альбумин

По данным недавнего проведенного РКИ, ежедневное внутривенное введение альбумина или изотонического раствора пациентам с явной ПЭ, получавшим рифаксимин, не способствовало разрешению ПЭ, но было связано с улучшением выживаемости пациентов по выписке из стационара [109].

Рекомендации

- 18. Следует выявлять и устранять факторы, провоцирующие развитие ПЭ. **(УРОВЕНЬ II-2, A, 1)**
- 19. Лактулоза является препаратом первого выбора для лечения эпизодической явной ПЭ. **(УРОВЕНЬ II-1, B, 1)**
- 20. Рифаксимин является эффективным средством вспомогательной терапии при назначении лактулозы для профилактики рецидива явной ПЭ. **(УРОВЕНЬ I, A, 1)**
- 21. Пероральный прием ВСАА может использоваться в качестве альтернативной или дополнительной терапии для лечения пациентов, тяжесть состояния которых не поддается коррекции при обычной терапии. **(УРОВЕНЬ I, B, 2)**
- 22. Внутривенное введение LOLA может использоваться в качестве альтернативной или дополнительной терапии для лечения пациентов, тяжесть состояния которых не поддается коррекции при обычной терапии. **(УРОВЕНЬ I, B, 2)**
- 23. Неомицин является альтернативным препаратом для лечения явной ПЭ. **(УРОВЕНЬ II-1, B, 2)**
- 24. Метронидазол является альтернативным препаратом для лечения явной ПЭ. **(УРОВЕНЬ II-3, B, 2)**

Профилактика явной ПЭ после эпизода явной ПЭ

Рандомизированные исследования с плацебо-контролем, целью которых было изучение эффективности лактулозы в поддержании ремиссии явной ПЭ, не проводились. Тем не менее, такая стратегия терапии широко применяется и рекомендована многими экспертами. Данная рекомендация основывается на результатах одноцентрового открытого РКИ, в котором применение лактулозы у пациентов с циррозом позволило уменьшить частоту рецидивов ПЭ [33]. В другом недавно проведенном РКИ была продемонстрирована эффективность лактулозы для профилактики ПЭ у лиц, перенесших кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [110].

Клинические рекомендации

По имеющимся данным, комбинация рифаксимины и лактулозы – лучшее сочетание для поддержания ремиссии у пациентов, которые уже перенесли несколько эпизодов явной ПЭ и принимали лактулозу после первого эпизода явной ПЭ [101].

Печеночная энцефалопатия после TIPS

Трансгепатическое внутривенное портосистемное шунтирование (TIPS) применяется для лечения осложнений портальной гипертензии, однако TIPS может провоцировать развитие ПЭ, а в редких случаях и персистирующей ПЭ, резистентной к терапии. Возникновение тяжелой формы ПЭ после проведения TIPS поставило перед специалистами сложную дилемму. Первоначально для профилактики ПЭ, возникшей после TIPS, использовалось стандартное лечение. Однако результаты одного из исследований продемонстрировали, что ни рифаксимин, ни лактулоза не превосходили по эффективности плацебо в качестве средства профилактики ПЭ у пациентов с TIPS [111]. Тщательный отбор пациентов позволил сократить число случаев тяжелой ПЭ после проведения TIPS. При возникновении такого состояния уменьшение диаметра шунта может обратить развитие ПЭ [112]. Однако это может привести к рецидиву заболевания, терапия которого предполагала постановку TIPS.

Еще одним важным моментом в TIPS является уровень портального давления, достигнутый после установки стентов. Чрезмерно низкое давление из-за большого диаметра стента может привести к возникновению резистентной ПЭ. Единого мнения по вопросу снижения портального давления на 50 % или ниже 12 мм рт. ст. достигнуто не было. Последнее приводит к учащению эпизодов энцефалопатии [113]. Методика широко используется для лечения рецидивирующей ПЭ после TIPS, включая другие случаи рецидивирующей ПЭ, в которых отсутствует эффект при уменьшении диаметра шунта.

Вторичная печеночная энцефалопатия, связанная с портосистемным шунтом

Рецидивы явной ПЭ у пациентов без нарушений функции печени позволяют заподозрить наличие крупного самопроизвольно образовавшегося портосистемного шунта. Определенные типы шунтов, такие как спленоренальный шунт, могут быть успешно эмболизированы при быстром устранении симптоматики явной ПЭ у пациентов с сохранившейся функцией печени, несмотря на риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен [114].

Рекомендации

25. Лактулоза рекомендуется для предотвращения рецидивов ПЭ после купирования первого эпизода. **(УРОВЕНЬ II-1, А, 1)**
26. Рифаксимин в качестве вспомогательной терапии при применении лактулозы рекомендуется для предотвращения рецидивов ПЭ после купирования второго эпизода. **(УРОВЕНЬ I, А, 1)**
27. Проведение стандартной профилактической терапии (лактюлоза или рифаксимин) не рекомендуется для профилактики ПЭ после TIPS. **(УРОВЕНЬ III, В, 1)**

Прекращение профилактических мероприятий

Среди врачей распространено мнение, что терапия должна проводиться беспрерывно, если выбранная тактика лечения позволила успешно купировать эпизод явной ПЭ. Считается, что если пациент перенес один эпизод явной ПЭ, то вероятность рецидива очень высока. Риск возникновения повторного эпизода ПЭ возрастает по мере ухудшения функций печени. Однако рецидивы явной ПЭ часто обуславливаются известными провоцирующими факторами. Таким образом, если устранить один из факторов, провоцирующих рецидив ПЭ, например рецидивирующий инфекционный процесс или кровотечение из варикозно расширенных вен, то риск повторного эпизода может

исчезнуть, и терапия может быть прекращена. Еще большее влияние на вероятность рецидива явной ПЭ оказывают функциональное состояние печени и конституциональные особенности. Если функции печени были в значительной степени восстановлены, а пациент набрал необходимую мышечную массу с момента последнего эпизода явной ПЭ, то стандартная терапия ПЭ может быть прекращена. По данной проблеме доступно ограниченное количество информации, однако положительные результаты исследований на МПЭ и ЛПЭ, полученные на фоне проведения медикаментозной терапии ПЭ, позволяют выявить пациентов, имеющих риск развития рецидивирующей формы ПЭ.

Рекомендация

28. При устранении провоцирующих факторов (т. е. инфекций и кровотечения из варикозно расширенных вен) или улучшении функционального состояния печени или восстановлении диетарного статуса профилактическая терапия может быть прекращена. **(УРОВЕНЬ III, С, 2)**

Лечение минимальной и латентной ПЭ

Несмотря на то, что предлагать терапию МПЭ и ЛПЭ не является стандартным подходом, в ряде исследований была проанализирована эффективность нескольких методик лечения. Большинство исследований проводилось в течение менее 6 месяцев и не отражают общий ход развития этого состояния. Дизайн проведенных исследований был разнообразным – от небольших открытых исследований до крупных РКИ, в рамках которых проводилась терапия с применением пробиотиков, лактулозы и рифаксимины. В большинстве исследований было отмечено улучшение базовых когнитивных функций, однако характер заболевания значительно различался. В меньшей части исследований использовали клинически значимые конечные точки. В одном открытом исследовании [115] было показано, что лактулоза может предотвратить развитие первого эпизода явной ПЭ, однако результаты данного исследования необходимо воспроизвести в условиях более масштабного исследования с использованием слепого метода, что позволит уверенно рекомендовать такой метод профилактики. Исследования с использованием лактулозы и рифаксимины продемонстрировали улучшение качества жизни [34,116] и более уверенные навыки вождения автомобиля при использовании программ-симуляторов [117]. Также в исследованиях оценивалась эффективность пробиотиков, но открытый дизайн исследований, различие микрофлоры и непоследовательность полученных результатов не позволяют в настоящий момент рекомендовать эту опцию для терапии [118–121].

По причине различия методик выявления МПЭ и ЛПЭ, разнообразия полученных результатов, кратковременности проведенных исследований и назначения различных лекарственных средств невозможно рекомендовать стандартное лечение минимальной и латентной ПЭ. Применение терапии (методами, одобренными для лечения ЯПЭ) может быть оправдано лишь в исключительных случаях, в первую очередь для пациентов с ЛПЭ, тяжесть состояния которых описывается стадией I в соответствии с критериями West-Haven.

Рекомендация

29. Лечение МПЭ и ЛПЭ обычно не рекомендуется, за исключением определенных случаев. **(УРОВЕНЬ II-2, В, 1)**

Диета

Коррекция азотистого метаболизма имеет решающее значение в лечении всех стадий ПЭ, поэтому разработка различных вариантов рациона пациента является необходимым условием для успешной терапии. Подробные рекомендации по питанию пациентов с ПЭ приводятся в других источниках [122]. Неправильное питание часто недооценивают, поэтому у 75 % пациентов с ПЭ имеет место белково-калорийная недостаточность средней/тяжелой степени, сопровождающаяся потерей мышечной массы и истощением энергетических депо. Длительное ограничение потребления белка негативно сказывается на состоянии пациентов с ПЭ, так как потребность в белке у этих пациентов выше, чем у здоровых лиц. Кроме того, наблюдается повышенный риск увеличения основного обмена веществ. Нарушения питания и потеря мышечной массы являются факторами риска ПЭ и других осложнений цирроза печени. Исследования показывают, что появление саркопении у пациентов с циррозом печени является важным отрицательным прогностическим фактором [123,124]. Оценка пищевого статуса должна проводиться у всех пациентов с ПЭ. Для этого необходимо получить данные о питании пациента, провести антропометрические измерения и определить мышечную силу пациента. Особое внимание следует уделить состоянию мышц плеча и ягодиц. Задержка воды в организме и ожирение представляют серьезную опасность. Оценка индекса массы тела редко имеет большое диагностическое значение, измерение необходимых показателей рекомендуется проводить с помощью биоимпедансометрии или с установлением индекса креатинина по росту. Более передовые методы, такие как двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия/КТ/ЯМР, имеют ограниченную диагностическую ценность. Рекомендуется проведение структурированной оценки питания пациента, предпочтительно с привлечением диетолога или других специалистов. Большинство пациентов с ПЭ удовлетворяют критериям для назначения лечебного питания. Терапия заключается в частом дробном питании с повышением калорийности. Рекомендуется прием небольших объемов пищи в течение дня и легкий перекус перед сном [125]. Следует избегать появления чувства голода. Из всех питательных веществ глюкоза является наиболее легкоусвояемой, однако она не должна использоваться в качестве единственного источника калорий. Пациентам назначают усиленное питание в случаях, когда они не могут принимать необходимые объемы пищи. Его вводят через желудочный зонд или парентерально. Пищевая терапия назначается незамедлительно, а ее эффективность устанавливается при обследовании. Как правило, пациентам рекомендуют назначать прием мультивитаминов, однако достоверные данные о пользе витаминов и минеральных добавок отсутствуют. Назначение специфических микроэлементов рекомендуется при документально подтвержденном снижении массы тела. При лечении ПЭ также можно рекомендовать назначение препаратов цинка. При подозрении на энцефалопатию Вернике необходимо парентеральное введение больших доз тиамина. Аналогичная тактика применяется и до парентерального введения глюкозы. Введение больших доз бессолевых растворов должно быть скорректировано с учетом предотвращения гипонатриемии, в первую очередь у пациентов с поздней стадией цирроза печени. Устранение выраженной гипонатриемии должно выполняться постепенно.

Существует консенсус, что для пациентов с ПЭ не рекомендуется низкопротеиновая диета. Определенное ограничение белка может быть необходимо в первые несколько дней лечения явной ПЭ, но в дальнейшем необходимо нормализовать поступление белка. С целью уменьшения общего поступления белка рекомендуется заменять белок молочного или растительного происхождения белком иного происхождения или дополнительно принимать ВСАА. Питание, обогащенное пероральным приемом ВСАА, может использоваться для лечения ПЭ и в целом улучшает состояние питания пациентов с циррозом печени [126], но внутривенное введение ВСАА на фоне эпизода ПЭ не имеет положительного эффекта [127]. Результаты исследований влияния перорального приема ВСАА были более обнадеживающими [128, 129] что было подтверждено метаанализом 11 испытаний [130]. В конечном итоге, прием этих аминокислот может иметь большее

значение с точки зрения поддержания сухой мышечной массы по сравнению с положительным влиянием на исход ПЭ.

Рекомендации

30. Суточное потребление калорий следует поддерживать на уровне 35–40 ккал/кг «идеальной» массы тела. **(УРОВЕНЬ I, A, 1)**
31. Ежедневное потребление белка должно составлять 1,2–1,5 г/кг/день. **(УРОВЕНЬ I, A, 1)**
32. Прием небольших порций пищи или жидких пищевых добавок должен быть равномерно распределен в течение дня. Перед сном пациенту следует предложить небольшую порцию пищи. **(УРОВЕНЬ I, A, 1)**
33. У пациентов с непереносимостью белка из пищи пероральный прием аминокислот ВСАА позволит достичь рекомендуемого уровня потребления азота и в дальнейшем поддерживать его. **(УРОВЕНЬ II-2, B, 2)**

Трансплантация печени

Трансплантация печени остается единственным вариантом терапии тяжелых форм ПЭ, не поддающихся лечению. Тем не менее, она влечет за собой определенные риски. Терапия потенциальных кандидатов на трансплантацию в соответствии с рекомендациями США приводится в других источниках [131, 132], рекомендации для стран ЕС в настоящий момент находятся в разработке. Печеночная энцефалопатия сама по себе не считается показанием для трансплантации печени, кроме тех случаев, когда этот орган утрачивает свои функции. Однако существуют случаи, когда ПЭ серьезно ухудшает качество жизни пациента, и это состояние не может быть купировано независимо от объема терапии. В этих случаях пациентам может быть показана трансплантация печени, несмотря на удовлетворительное состояние этого органа. Крупные портосистемные шунты могут вызывать неврологические расстройства и приводить к развитию персистирующей ПЭ даже после трансплантации печени. Таким образом, выявление шунтов и их эмболизацию следует проводить до или во время трансплантации [133]. Кроме того, во время пересадки печени компенсация тяжелой гипонатриемии должна проводиться постепенно.

Тяжесть течения печеночной энцефалопатии снижается после проведения трансплантации, в то время как течение нейродегенеративных расстройств ухудшается. Поэтому необходимо провести дифференциальную диагностику ПЭ и других расстройств, таких как болезнь Альцгеймера и нарушение кровообращения малых сосудов головного мозга. Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии и спектроскопии мозга, а также консультации специалиста по нейропсихологии и нейродегенеративным заболеваниям [134]. Пациент, опекуны и медицинские работники должны понимать, что трансплантация печени может привести к ухудшению функций мозга и не приводит к купированию всех проявлений ПЭ [135].

Одним из сложных и сравнительно частых осложнений является развитие спутанности сознания в послеоперационном периоде. Поиск причины часто бывает затруднен, при этом проблема может иметь множественную этиологию. Пациенты с алкогольной болезнью печени (АБП) или рецидивирующей ПЭ подвержены более высокому риску при проведении трансплантации. Частой причиной риска становятся токсические эффекты иммуносупрессантов, которые проявляются в виде тремора и повышения концентрации этих препаратов в крови. Другие мозговые нарушения могут быть труднодиагностируемыми. Спутанность сознания, ассоциированная с лихорадкой, требует систематического поиска бактериальной или вирусной инфекции (например, цитомегаловирус). Наличие нескольких этиологических

Клинические рекомендации

факторов является относительно распространенным явлением. Таким образом, необходим комплексный подход к терапии [136].

Экономические последствия/издержки

В разделе «Эпидемиология» отмечается, что количество случаев ПЭ значительно растет. Это в свою очередь приведет к существенному увеличению прямых и косвенных издержек, связанных с госпитализацией. Расходы на госпитальное лечение пациентов с ПЭ в клиниках США в 2003 году составили примерно 1 миллиард долларов [40, 137]. Уход за пациентами этой группы требует использования значительного объема медицинских ресурсов вследствие более длительного срока пребывания в стационаре и потребности в более сложных и дорогостоящих процедурах. Смертность среди госпитализированных пациентов составляет 15 %. Аналогичные данные по ситуации в ЕС отсутствуют. Однако исходя из эпидемиологических данных, частота случаев госпитализации и объемы затрат должны быть примерно сопоставимыми, несмотря на определенные различия между программами финансирования больниц в США и ЕС. В целом, приведенные расходы являются в некоторой степени заниженными, так как оценка стоимости амбулаторно-поликлинической помощи, влияния инвалидности и негативного воздействия на благосостояние семьи пациента не проводилась [138].

При проведении анализа стоимость лекарственной терапии не учитывалась, так как в разных странах она может существенно варьироваться. Как правило, она определяется финансовыми интересами фармацевтических компаний, обусловленными возможностями рынка. Если говорить об использовании рифаксимины, то экономический анализ текущих цен на лекарственные препараты говорит, скорее, в пользу терапии на базе лактулозы [92, 139]. Это подтверждается и данными, полученными в ходе анализа несчастных случаев, смертности/заболеваемости и времени нетрудоспособности [73] среди пациентов с МПЭ или ЛПЭ. Таким образом, до снижения цен на другие ЛП применение лактулозы останется наиболее дешевым и экономически выгодным методом лечения.

Иные причины изменения психического статуса

Дифференциальная диагностика других расстройств

Неврологические проявления ПЭ неспецифичны. Поэтому сопутствующие расстройства являются дополнительными факторами нарушения функций центральной нервной системы у всех пациентов с ХЗП. Наиболее важными являются нарушения функции почек, гипонатриемия, сахарный диабет, сепсис и дефицит тиамина (энцефалопатия Вернике). Среди таких расстройств следует также выделить внутречерепные кровотечения (хронические субдуральные гематомы и паренхиматозные кровотечения).

Влияние сопутствующих расстройств и заболеваний печени на функции мозга

Гипонатриемия является независимым фактором риска развития ПЭ у пациентов с циррозом печени [140, 141]. Заболеваемость ПЭ увеличивается [142], при этом уменьшение концентрации натрия в сыворотке крови приводит к уменьшению эффективности терапии лактулозой [143].

Эксперты предлагают рассматривать сахарный диабет в качестве фактора риска развития ПЭ, особенно у пациентов с циррозом, вызванным вирусом гепатита С (ВГС) [144], однако такая связь может также присутствовать в случае цирроза другой этиологии [145].

Повышенный риск развития ПЭ был также продемонстрирован у пациентов с циррозом печени на фоне нарушения функции почек [146], независимо от тяжести цирроза.

Неврологические симптомы наблюдаются у 21–33 % пациентов с циррозом печени и сепсисом. У пациентов с септическим шоком неврологическая симптоматика развивается в 60–68 % случаев [147]. С точки зрения нарушения мозговых функций при сепсисе пациенты с циррозом печени не отличаются

от пациентов без цирроза [148], однако предполагается, что системный воспалительный процесс и гипераммониемия действуют синергически с точки зрения развития ПЭ.

Дефицит тиамина преимущественно встречается у пациентов с алкогольной болезнью печени, но также может возникать вследствие нарушения питания на терминальной стадии цирроза печени, вызванного любыми другими причинами. При клиническом осмотре такие церебральные симптомы, как дезориентация, нарушения сознания, атаксия, дизартрия не могут быть однозначно соотнесены с дефицитом тиамина или гипераммониемией [149]. В случае сомнений внутривенное введение тиамина следует выполнять до введения растворов на основе глюкозы.

Влияние этиологии заболевания печени на функции мозга

Данные по нарушениям работы мозга, обусловленным основным заболеванием печени, немногочисленны. Исключение составляют такие заболевания, как алкоголизм и гепатит С. Редкие, трудно поддающиеся терапии случаи могут быть проявлением болезни Вильсона.

Нарушения эпизодической памяти [150], кратковременной памяти и исполнительных функций [151], снижение визуально-исполнительных способностей [152] и моторики верхних и нижних конечностей [153] выявляются на фоне алкоголизма даже у пациентов, не имеющих каких-либо заболеваний. Нарушения когнитивных функций является более выраженным у пациентов с алкоголизмом, которые подвержены риску энцефалопатии Вернике в результате нарушений питания, или у пациентов, у которых уже имеются признаки этой проблемы [154]. Таким образом, нарушение мозговых функций у пациентов с АБП может иметь неясную этиологию и являться результатом ПЭ, алкогольной интоксикации или дефицита тиамина.

Все больше данных указывает на то, что ВГС присутствует и реплицируется в головном мозге [155–158]. Примерно половина ВГС-инфицированных пациентов предъявляют жалобы на хроническую усталость независимо от стадии заболевания печени [159, 160], при этом нарушения когнитивных функций наблюдаются даже у пациентов с легкой формой заболеваний печени [161, 162], что в первую очередь затрагивает их способности к вербальному обучению, концентрации внимания, исполнительным функциям и запоминанию. Аналогично, пациенты с первичным билиарным циррозом и первичным склерозирующим холангитом могут предъявлять жалобы на сильную усталость и расстройство внимания, нарушение концентрации и психомоторных функций независимо от стадии болезни печени [163–168].

Дифференциация ПЭ и церебральных дисфункций, обусловленных другими причинами

Так как симптоматика ПЭ аналогична симптоматике прочих сопутствующих расстройств и заболеваний, то дифференцирование проявлений ПЭ и клинической картины других заболеваний может представлять определенную трудность. В некоторых случаях лучшим способом диагностики ПЭ является динамика состояния пациента и его реакция на проводимую терапию. Как уже упоминалось ранее, нормальный уровень аммиака в крови пациента с подозрением на ПЭ требует особого внимания. Ни одна из диагностических методик, используемых в настоящее время, не оценивалась с точки зрения возможности по дифференцированию ПЭ от других состояний, приводящих к нарушению функций мозга. Сахарный диабет или алкоголизм не приводят к заметным нарушениям на ЭЭГ, однако картина таких состояний может быть аналогична ПЭ при нарушении функции почек, гипонатриемии или септической энцефалопатии. Психометрические тесты могут использоваться для выявления функциональных нарушений, однако они не позволяют установить их точную причину. Оценка эффективности различных методов визуализации мозга при диагностике ПЭ показала неудовлетворительные результаты. Тем не менее, томография мозга должна проводиться в отношении каждого пациента с ХЗП и нарушениями функций мозга неясного генеза для исключения органических повреждений. В редких случаях может быть показана терапия флуменазолом.

Наблюдение

По поступлению в стационар по причине ПЭ необходимо решить следующие вопросы.

Выписка из стационара

- (1) Перед выпиской из стационара следует оценить неврологический статус пациента и определить, являются ли имеющиеся неврологические нарушения следствием ПЭ или же это проявление сопутствующей неврологической патологии. Эксперты советуют информировать лиц, осуществляющих уход за пациентами, о возможном изменении неврологического статуса после стабилизации заболевания и необходимости коррекции медикаментозной терапии в этом случае.
- (2) Необходимо выявлять провоцирующие факторы ПЭ, а также планировать будущее лечение в соответствии с (1) потенциалом к восстановлению функции печени (у пациентов с острым алкогольным гепатитом, аутоиммунным гепатитом, гепатитом В), (2) наличием крупных портосистемных шунтов (вероятно, с возможностью окклюзии) и (3) характерными особенностями провоцирующих факторов (профилактика инфекций, рецидива ЖКТ-кровотечения, передозировки диуретиков, запора).
- (3) Консультирование амбулаторных пациентов должно быть направлено на коррекцию лечения и профилактику повторного появления провоцирующих факторов. Рекомендуется поддерживать тесную связь между родственниками пациента, врачом общей практики и ухаживающим персоналом, чтобы все лица, вовлеченные в уход за пациентом, понимали принципы лечения ПЭ у конкретного пациента и профилактики повторной госпитализации.

Профилактика после выписки

- (1) Обучение. Пациенту и его близким следует знать (1) особенности действия препаратов (лактюлозы, рифаксимина и др.) и их вероятные побочные эффекты (например, диарея), (2) принципы приверженности терапии, (3) уметь распознавать первые признаки рецидива ПЭ и (4) предпринимать правильные действия (провести терапию слабительными при легком рецидиве, обратиться к врачу общей практики или в стационар при появлении лихорадки на фоне ПЭ).
- (2) Профилактика рецидива. С течением времени у части пациентов могут улучшиться функции печени, нормализоваться пищевой статус, однако у большинства пациентов, перенесших эпизод явной ПЭ, заболевание печени прогрессирует, и улучшение функционального состояния печени маловероятно. Эти пациенты являются потенциальными кандидатами для трансплантации печени. Терапию других осложнений цирроза (спонтанный бактериальный перитонит, кровотечение из ЖКТ) рекомендуется проводить на основании соответствующих руководств. Принципы фармакологической вторичной профилактики приведены выше.
- (3) Мониторинг неврологических проявлений проводится у пациентов с персистирующей ПЭ с целью своевременной коррекции терапии, а также у пациентов, перенесших эпизод ПЭ, с целью выявления степени и тяжести минимальной или латентной ПЭ, а также признаков рецидива ПЭ. Эксперты рекомендуют проводить оценку когнитивных (при наличии нормативных данных и необходимых ресурсов) и двигательных функций (оценка походки и ходьбы, которая должна осуществляться с учетом риска падений).
- (4) Социально-экономические осложнения персистирующей ПЭ, МПЭ или ЛПЭ могут быть значительными. Они включают в себя снижение работоспособности, ухудшение качества жизни, увеличение риска несчастных случаев. Эти пациенты нуждаются в экономической поддержке и помощи системы социального обеспечения с привлечением

родственников. Все эти проблемы должны рассматриваться в рамках плана наблюдения за пациентом после выписки.

- (5) Ожидаемые результаты лечения зависят от применяемых средств контроля и клиники. Тем не менее, они должны включать в себя по крайней мере два аспекта: (1) восстановление когнитивных функций (улучшение по данным как минимум одного из общепринятых тестов) и (2) самостоятельность пациента в реализации своих ежедневных потребностей (базовые и трудовые способности).
- (6) Диета: снижение массы тела и саркопения могут усугубить течение ПЭ, поэтому основная задача диеты заключается в обеспечении организма достаточным количеством белка и энергии для достижения положительного азотистого баланса и увеличения мышечной массы.
- (7) Портосистемный шунт: окклюзия основного шунта может улучшить состояние пациентов с рецидивирующей формой ПЭ и нормальной функцией печени [114]. Так как клиническая информация по данному вопросу ограничена, следует тщательно взвесить все риски и преимущества перед использованием этой стратегии лечения.

Рекомендации по дальнейшим исследованиям

Этот раздел посвящен исследованию методик терапии ПЭ. Проведение таких исследований всегда должно основываться на изучении патофизиологии ПЭ. Необходимо более полное понимание того, какие функции печени отвечают за поддержание церебральной функции, какие изменения в работе кишечника и его микрофлоры приводят к критическим нарушениям функций печени, какие нарушения в работе мозга происходят при сочетанном воздействии вышеупомянутых причин и, наконец, какие факторы приводят к развитию ПЭ (например, воспаление, эндокринные изменения или нарушения питания). Таким образом, исследования по вопросам патофизиологии и лечения ПЭ тесно связаны. Такой комплексный подход позволит разработать новые стратегии этиологического и симптоматического лечения, которые нужно будет оценить в рамках клинических исследований.

В настоящий момент существует значительная потребность в проведении контролируемых клинических испытаний эффективности лечения различных форм ПЭ. Клинические исследования, в рамках которых были получены убедительные результаты, немногочисленны, несмотря на значительное число принявших в них участие пациентов и большой объем задействованных ресурсов. Определенные группы провоцирующих факторов приводят к значительным издержкам в ходе лечения пациентов, однако данные по этому вопросу отсутствуют. Необходимо проведение исследований по изучению влияния конкретных осложнений, связанных с циррозом печени. В настоящее время терапия ПЭ выполняется без достаточного обоснования распределения ресурсов и установления системы приоритетов медикаментозного обеспечения. Оценка эффективности многих препаратов в отношении ПЭ проводилась несколько десятилетий назад на основании устаревших стандартов. Любые исследования по проблеме лечения ПЭ должны быть пересмотрены или воспроизведены с соблюдением действующих стандартов медицинской помощи. Необходимо разработать протоколы для выявления провоцирующих факторов и рецидивирующей печеночной недостаточности. Преимущество новейших препаратов заключается в профилактике рецидивов. Поэтому существует большая потребность в проведении испытаний этих препаратов в группах пациентов с эпизодической ПЭ.

Существует также необходимость проведения исследований методов диагностики, которые будут положены в основу клинических испытаний. Проблема диагностики МПЭ и ЛПЭ интересна большому числу исследователей, однако высокая погрешность полученных результатов не позволяет провести сравнительный анализ эффективности различных методик. Такой анализ может быть полезен с точки зрения разработки и внедрения шкал для оценки тяжести течения ПЭ, которые позволят объединить методики диагностики функциональной недостаточности печени и ПСШ с несколькими методами психометрической оценки.

Клинические рекомендации

Таблица 7. Предлагаемые направления будущих исследований по проблеме ПЭ.

Аспект	Потребность	Предложения
Влияние заболевания на жизнь пациента и общества	Продemonстрировать влияние ПЭ на жизнь пациентов и общества с целью содействия диагностике и терапии этого состояния	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследования проблем экономической и социальной нагрузки в различных социумах 2. Исследования в области культурных аспектов терапии и приверженности терапии 3. Долгосрочные исследования естественной динамики заболевания
Улучшение возможностей диагностики	Повысить точность диагностики	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследования проблем клинического использования высокочувствительных скрининговых тестов, которые позволят выявить пациентов, которым необходима специализированная диагностика 2. Разработка алгоритмов, позволяющих принять решение о том, когда и как проводить диагностику 3. Исследования конкурирующих факторов (влияние ВГС, делирии, депрессий и потребления наркотиков на постановку диагноза) 4. Исследования биомаркеров, свидетельствующих о наличии и прогрессировании неврологических нарушений
Цели лечения	Обеспечить надлежащее использование терапевтических средств в различных клинических ситуациях	<ol style="list-style-type: none"> 1. Исследования, направленные на выявление пациентов, для которых польза профилактики первого эпизода явной ПЭ будет наиболее выраженной 2. Исследования сроком более полугодом для оценки приверженности и продолжительного воздействия на улучшение когнитивных функций 3. Разработка протоколов диагностики и лечения провоцирующих факторов 4. Разработка стандартного протокола для оценки новых методов терапии 5. Определение методик терапии с достаточной доказательной базой, которые не требуют проведения дополнительных исследований

Существует некоторая неопределенность в связи с термином ЛПЭ, который используется для расширения понятия МПЭ и применяется в отношении ориентированных пациентов на стадии I. Следует оценить его информативность и клиническую ценность на основании результатов исследований. Аналогичным образом, на основании данных из независимых источников следует установить различие между понятиями изолированной печеночной недостаточности и ПЭ, ассоциированной с рецидивирующей печеночной недостаточностью.

Необходимо обеспечить более тесное научное сотрудничество между клиническими гепатологами и специалистами по исследованию головного мозга с привлечением экспертов по компьютерной диагностике. Нейропсихологи и психиатры должны дать объяснение широкому спектру нейропсихиатрических симптомов, которые могут наблюдаться у пациентов с заболеваниями печени. Диагнозы различных синдромов должны быть более точно классифицированы и структурированы на основе данных патофизиологии и в соответствии с требованиями клинической теории и практики.

Будущие исследования должны заполнить пробелы в знаниях. Они должны быть сосредоточены на оценке последствий ПЭ для отдельных лиц и общества в целом, вопросах надлежащего использования диагностических инструментов и определения терапевтических целей в рамках каждого клинического сценария (Таблица 7).

Рекомендации для будущих исследований по проблеме ПЭ

Очевидным недостатком доступной на сегодняшний день литературы является отсутствие стандартизации. Такая неоднородность усложняет сбор данных и делает его бессмысленным. Эксперты ISHEN опубликовали рекомендации по стандартизации протоколов исследований в данной области [66]. Ниже приводится краткое изложение данных рекомендаций.

Исследования в группах пациентов с эпизодической явной ПЭ

- (1) В исследовании не могут принимать участие терминальные пациенты. Также следует исключить участие неизлечимо больных пациентов или лиц, страдающих рецидивирующей печеночной недостаточностью.
- (2) Необходимо заранее согласовать подробный алгоритм стандартного лечения. Контроль его соблюдения должен проводиться на протяжении всего срока исследования.

- (3) Участие пациентов в исследовании возможно только после разработки стандарта лечения и только в случае наличия у них нарушений психического статуса.
- (4) При внедрении и соблюдении стандарта оптимального лечения допускается начинать исследования по оценке терапии раньше при использовании плацебо. Это позволит оценить эффективность экспериментального лечения в качестве дополнения к стандартной терапии.
- (5) Крупномасштабные, многоцентровые исследования по эффективности экспериментальных методик лечения должны оцениваться по надежным клиническим показателям, таким как выживаемость в течение срока госпитализации и после выписки, число летальных исходов, вызванных нарушениями работы печени и другими причинами, полнота и скорость восстановления после ПЭ, количество дней, проведенных в реанимации, общая продолжительность пребывания в стационаре и соответствующие издержки. Использование стандартизированных и валидированных инструментов для диагностики ПЭ, таких как психометрические тесты, допустимо только при их наличии во всех центрах, принимающих участие в исследовании. По желанию в отдельных центрах могут применяться дополнительные, одобренные протоколом исследования средства диагностики.
- (6) Результаты, полученные в ходе экспериментальных исследований, будут дополнительно контролироваться с помощью инструментов, которые позволят наиболее точно оценить достижение конечных точек. В этом случае может потребоваться проведение компьютерной диагностики или оценка конкретных биомаркеров.

Исследования в группах пациентов с МПЭ и ЛПЭ

Исследования в отношении этой группы пациентов должны быть рандомизированы и проводиться с использованием плацебо-контроля.

- (1) В исследовании не могут принимать участие пациенты, получающие терапию явной ПЭ, или лица, в анамнезе которых описаны эпизоды такого заболевания.
- (2) При проведении одноцентровых или экспериментальных исследований эксперты могут использовать тесты для оценки ПЭ такой формы и тяжести, с которой они чаще встречаются в клинической практике, при условии, что они обладают доступом к нормативным справочным данным, а

методики тестирования были утверждены для использования в этой группе пациентов.

- (3) Требуется дополнительная информация о взаимозаменяемости и стандартизации тестов для оценки тяжести ПЭ при их использовании в контексте многоцентровых исследований. В качестве временной меры рекомендуется оснастить все центры, участвующие в исследовании, инструментами, необходимыми для проведения двух или более утвержденных методик тестирования.

Заявление о конфликте интересов

Д-р Вонг (Dr. Wong). Является консультантом, экспертом и получал гранты от компании Gilead. Консультант и эксперт компании Roche. Является консультантом, экспертом и получал гранты от компании Vertex. Д-р Ференчи (Dr. Ferenci). Эксперт компаний Осера и Salix. Д-р Бахаж (Dr. Bajaj). Является консультантом и получал гранты от компании Otsuka и Grifols. Консультант компании Salix. Д-р Муллен (Dr. Mullen). Представитель компаний Salix и Abbott.

Список литературы

[1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coeillo P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.

[2] Rakoski MO, McCammon RJ, Piette JD, Iwashyna TJ, Marrero JA, Lok AS, et al. Burden of cirrhosis on older Americans and their families: analysis of the health and retirement study. *Hepatology* 2012;55:184-191.

[3] Sherlock S, Summerskill WHJ, White LP, Phear EA Portal-systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet* 1954;264:453-457.

[4] Fazekas JE, Ticktin HE, Shea JG. Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci* 1957;234:462-467.

[5] Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:233-251.

[6] Conn HO. Hepatic encephalopathy. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. p. 1036-1060.

[7] D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-475.

[8] 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.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Cordoba J. New assessment of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2011;54:1030-1040.

[12] Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology* 1978;75:462-469.

[13] Del Piccolo F, Sacerdoti D, Amodio P, Bombonato G, Bolognesi M, Mapelli D, et al. Central nervous system alterations in liver cirrhosis: the role of portal-systemic shunt and portal hypoperfusion. *Metab Brain Dis* 2002;17:347-358.

[14] Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Topaz A, et al. Persistence of cognitive impairment after resolution of overt hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010;138:2332-2340.

[15] 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.

[16] Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *BMJ* 1981;282:263-266.

[17] Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718-2723.

[18] Jepsen P, Ott P, Andersen PK, S0rensen HT, Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-1682.

[19] Coltori M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol* 1991;23:42-48.

[20] Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;30:612-622.

[21] Nolte W, Wiltfang J, Schindler C, Munke H, Unterberg K, Zumhasch U, et al. Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigations. *Hepatology* 1998;28:1215-1225.

[22] Amodio P, Del Piccolo F, Pettenu E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37-45.

[23] Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.

[24] Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:322-327.

[25] Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37-41.

[26] Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67-73.

[27] Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785-790.

[28] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-895.

[29] Hartmann JJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2029-2034.

[30] Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 1997;92:66-72.

[31] Benvegnou L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53:744-749.

[32] Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis* 2013;28:301-305.

[33] Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose vs. placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-891, [891.e1].

[34] Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-559.

[35] Amodio P, Pellegrini A, Ubiali E, Mathy I, Piccolo FD, Orsato R et al. The EEG assessment of low-grade hepatic encephalopathy: comparison of an artificial neural network-expert system (ANNES) based evaluation with visual EEG readings and EEG spectral analysis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2243-2251.

[36] Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension: update 2009. *Hepatology* 2010;51:306.

[37] Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2738-2746.

[38] Bai M, Qi X, Yang Z, Yin Z, Nie Y, Yuan S, et al. Predictors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:943-951

Клинические рекомендации

- [39] Spina G, Santambrogio R. The role of portosystemic shunting in the management of portal hypertension. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992;6:497-515.
- [40] Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034-1041.
- [41] Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-242.
- [42] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732-738.
- [43] 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.
- [44] Lockwood AH. "What's in a name?" Improving the care of cirrhotics. *J Hepatol* 2000;32:859-861.
- [45] Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:253-267.
- [46] McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol* 1996;53:758-763.
- [47] Wiltfang J, Nolte W, Weissenborn K, Kornhuber J, Ruther E. Psychiatric aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:379-389.
- [48] Montagnese S, De Pitta C, De Rui M, Corrias M, Turco M, Merkel C, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;59:705-712.
- [49] Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:339-345.
- [50] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1372-1382.
- [51] Weissenborn K. Diagnosis of encephalopathy. *Hepatology* 1998;29:22-24.
- [52] Adams RD, Foley JM. The neurological disorder associated with liver disease. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1953;32:198-237.
- [53] Cadranel JF, Lebiez E, Di Martino V, Bernard B, El Koury S, Tourbah A, et al. Focal neurological signs in hepatic encephalopathy in cirrhotic patients: an underestimated entity? *Am J Gastroenterol* 2001;96:515-518.
- [54] Delanty N, French JA, Labar DR, Pedley TA, Rowan AJ. Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients. *Seizure* 2001;10:116-119.
- [55] Eleftheriadis N, Fournala E, Eleftheriadis D, Karlovasitou A. Status epilepticus as a manifestation of hepatic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2003;107:142-144.
- [56] Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:S54-S58.
- [57] Weissenborn K, Bokemeyer M, Krause J, Ennen J, Ahl B. Neurological and neuropsychiatric syndromes associated with liver disease. *AIDS* 2005;19:S93-S98.
- [58] Read AE, Sherlock S, Laidlaw J, Walker JG. The neuro-psychiatric syndromes associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. *QJ Med* 1967;141:135-150.
- [59] Baccarani U, Zola E, Adani GL, Cavalletti M, Schiff S, Cagnin A, et al. Reversal of hepatic myelopathy after liver transplantation: fifteen plus one. *Liver Transpl* 2010;16:1336-1337.
- [60] Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine* 1965;44:345-396.
- [61] Tryc AB, Goldbecker A, Berding G, Rumke S, Afshar K, Shahrezaei GH, et al. Cirrhosis-related Parkinsonism: prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol* 2013;58:698-705.
- [62] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965-967.
- [63] American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Full text. Available at: www.aasld.org/practice-guidelines/Documents/AcuteLiverFailureUpdate2011.pdf.
- [64] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simon-Talero M, Amoros 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.
- [65] Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2009;50:2014-2021.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:515-525.
- [69] Hassanein TI, Hilsabeck RC, Perry W. Introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig Dis Sci* 2008;53:529-538.
- [70] Guert 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.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology* 2012;55:1164-1171.
- [74] Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005;42:S45-S53.
- [75] Bajaj JS, Gillevet PM, Patel NR, Ahluwalia V, Ridlon JM, Kettenmann B, et al. A longitudinal systems biology analysis of lactulose withdrawal in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2012;27:205-215.
- [76] Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-773.
- [77] Prakash RK, Brown TA, Mullen KD. Minimal hepatic encephalopathy and driving: is the genie out of the bottle? *Am J Gastroenterol* 2011;106:1415-1416.
- [78] Bajaj JS, Stein AC, Dubinsky RM. What is driving the legal interest in hepatic encephalopathy? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:97-98.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:231-234.
- [83] Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2008;135:1591-1600.
- [84] Bajaj JS, Thacker LR, Heumann DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2013;58:1122-1132.
- [85] Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with sub-clinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999;29:1662-1667.
- [86] Montagnese S, Biancardi A, Schiff S, Carraro P, Carla V, Mannaioni G, et al. Different biochemical correlates for different neuropsychiatric abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2010;53:558-566.
- [87] Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004;19:345-349.
- [88] 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.
- [89] Strauss E, Tramote R, Silva EP, Cally WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992;39:542-545.

- [90] Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
- [91] Riggio O, Varriale M, Testore GP, Di Rosa R, Di Rosa E, Merli M, et al. Effect of lactitol and lactulose administration on the fecal flora in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:433-436.
- [92] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy—a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1147-1161.
- [93] Camma C, Fiorello F, Tine F, Marchesini G, Fabbri A, Pagliaro L. Lactitol in treatment of chronic hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1993;38:916-922.
- [94] Morgan MY, Hawley KE, Stambuk D. Lactitol vs. lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised, cross-over study. *J Hepatol* 1987;4:236-244.
- [95] Uribe M, Berthier JM, Lewis H, Mata JM, Sierra JG, Garcia-Ramos G, et al. Lactose enemas plus placebo tablets vs. neomycin tablets plus starch enemas in acute portal systemic encephalopathy. A double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology* 1981;81:101-106.
- [96] Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, et al. Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. *Hepatology* 1987;7:639-643.
- [97] Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, Rockey DG. A randomized trial of polyethylene glycol 3350-electrolyte solution (PEG) and lactulose for patients hospitalized with acute hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2012;56:915A-916A [abstr. 1546].
- [98] Conn HO, Lieberthal MM. The hepatic coma syndromes and lactulose. Baltimore, MA: Williams and Wilkins; 1979.
- [99] 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.
- [100] Patidar KR, Bajaj JS. Antibiotics for the treatment of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2013;28:307-312.
- [101] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordaf F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-1081.
- [102] Gluud 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.
- [103] Ventura-Cots M, Arranz JA, Simcin-Talero M, Torrens M, Blanco A, Riudor E, et al. Safety of ornithine phenylacetate in cirrhotic decompensated patients: an open-label, dose-escalating, single-cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:881-887.
- [104] Rockey DC, Vierling JM, Mantry P, Ghabril M, Brown Jr RS, Alexeeva O, et al. HALT-HE Study Group. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2014;59:1073-1083.
- [105] 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.
- [106] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1043-1050.
- [107] Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994;368:125-134.
- [108] Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982;23:1-7.
- [109] Simon-Talero M, Garcia-Martinez R, Torrens M, Augustin S, Gomez 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.
- [110] 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.
- [111] Riggio O, Masini A, Efrati C, Nicolao F, Angeloni S, Salvatori FM, et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study. *J Hepatol* 2005;42:674-679.
- [112] Fanelli F, Salvatori FM, Rabuffi P, Boatta E, Riggio O, Lucatelli P, et al. Management of refractory hepatic encephalopathy after insertion of TIPS: long-term results of shunt reduction with hourglass-shaped balloon-expandable stent-graft. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1696-1702.
- [113] Chung HH, Razavi MK, Sze DY, Frisoli JK, Kee ST, Dake MD, et al. Portosystemic pressure gradient during transjugular intrahepatic porto-systemic shunt with Viatorr stent graft: what is the critical low threshold to avoid medically uncontrolled low pressure gradient related complications? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:95-101.
- [114] Laleman W, Simon-Talero M, Maleux G, Perez M, Ameloot K, Soriano G, et al. on 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.
- [115] 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.
- [116] 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 J Gastroenterol* 2011;106:307-316.
- [117] Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, Gibson DP, Saeian K, Wegelin JA, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140:478-487.
- [118] Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707-1715.
- [119] Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:725-732.
- [120] 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.
- [121] Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:662-671.
- [122] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, Cordoba J, Kata A, Montagnese S, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: ISHEN practice guidelines. *Hepatology* 2013;58:325-336.
- [123] Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:166-173.
- [124] Tandon P, Ney M, Irwin I, Ma MM, Gramlich L, Bain VG, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl* 2012;18:1209-1216.
- [125] Tsieng CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:430-441.
- [126] Ndraha S, Hasan I, Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones* 2011;43:18-22.
- [127] Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-1042.
- [128] Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-1801.
- [129] Marchesini G, Marzocchi R, Noia M, Bianchi G. Branched-chain amino acid supplementation in patients with liver diseases. *J Nutr* 2005;135:1596S-1601S.
- [130] 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.
- [131] Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown Jr R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-1165.
- [132] Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3-26.
- [133] Herrero JJ, Bilbao JJ, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, et al. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009;15:111-114

Клинические рекомендации

- [134] Chavarria L, Alonso J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M, Ventura-Cots M, Ramirez C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:272-277.
- [135] Garcia-Martinez R, Rovira A, Alonso J, Jacas C, Simon-Talero M, Chavarria L, et al. Hepatic encephalopathy is associated with posttransplant cognitive function and brain volume. *Liver Transpl* 2011;17:38-46.
- [136] Amodio P, Biancardi A, Montagnese S, Angeli P, Iannizzi P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2007;39:740-747.
- [137] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-9.
- [138] Bajaj JS, Wade JB, Gibson DP, Heuman DM, Thacker LR, Sterling RK, et al. The multi-dimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1646-1653.
- [139] Neff GW, Kemmer N, Zacharias VC, Kaiser T, Duncan C, McHenry R et al. Analysis of hospitalizations comparing rifaximin vs. lactulose in the management of hepatic encephalopathy. *Transplant Proc* 2006;38:3552-3555.
- [140] Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gomez-Anson B, Rios J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1382-1389.
- [141] Guevara M, Baccaro ME, Rios J, Martin-Llahi M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137-1142.
- [142] Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
- [143] Sharma P, Sharma BC, Sarin SK. Predictors of nonresponse to lactulose for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1365-1371.
- [144] Sigal SH, Stanca CM, Kontorinis N, Bodian C, Ryan E. Diabetes mellitus is associated with hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1490-1496.
- [145] Kalaitzakis E, Olsson R, Henfridsson P, Hugosson I, Bengtsson M, Jalan R et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2007;27:1194-1201.
- [146] Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1238-1244.
- [147] Gustot T, Durand F, Lebre C, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-2032.
- [148] Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297-304.
- [149] Butterworth RF. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis* 2009;24:189-196.
- [150] Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1169-1178.
- [151] Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferazza R, Hanak C, Le Bon O, et al. Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1152-1158.
- [152] Dawson LK, Grant I. Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6:12-19.
- [153] Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:611-621.
- [154] Pitel AL, Zahr NM, Jackson K, Sassoon SA, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A, et al. Signs of preclinical Wernicke's encephalopathy and thiamine levels as predictors of neuropsychological deficits in alcoholism without Korsakoff's syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:580-588.
- [155] Laskus T, Radkowski M, Bednarska A, Wilkinson J, Adair D, Nowicki M, et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002;76:10064-10068.
- [156] Forton DM, Karayianni P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004;78:5170-5183.
- [157] Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis* 2008;197:597-607.
- [158] Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009;83:1312-1319.
- [159] Poynard T, Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. For the Multivir Group. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002;9:295-303.
- [160] Hassoun Z, Willems B, Deslauriers J, Nguyen BN, Huet PM. Assessment of fatigue in patients with chronic hepatitis C using the fatigue impact scale. *Dig Dis Sci* 2002;47:2674-2681.
- [161] Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-439.
- [162] Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schuler A, Ennen JC, et al. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41:845-851.
- [163] Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Edwards N, Schade RR. Neurobehavioral correlates of cholestatic and hepatocellular disease: differentiation according to disease specific characteristics and severity of the identified cerebral dysfunction. *Int J Neurosci* 1987;32:901-910.
- [164] Tarter RE, Hays AL, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH. Sjogren's syndrome. Its contribution to neuropsychiatric syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989;34:9-12.
- [165] Newton JL, Hollingsworth KG, Taylor R, El-Sharkawy AM, Khan ZU, Pearce R, et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541-549.
- [166] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OFW, et al. Development, validation and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622-1629.
- [167] Newton JL, Bhala N, Burt J, Jones DEJ. Characterisation of the associations and impact of symptoms in primary biliary cirrhosis using a disease specific quality of life measure. *J Hepatol* 2006;44:776-782.
- [168] Newton JL, Gibson JG, Tomlinson M, Wilton K, Jones DEJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006;44:91-98.
- [169] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.