

О. Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА,
Г. П. САМОЙЛОВА,
М. С. ЧЕРНЯЄВ,
О. В. МАРКОВСЬКА,
А. С. ШАПКІН

Харківський національний
медичний університет

© Колектив авторів

ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПЕЧІНКОВИХ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Резюме. Печінкова енцефалопатія є серйозним ускладненням тяжкої гострої або хронічної печінкової недостатності, яка характеризується переважно змінами особистості, свідомості, когнітивних і моторних функцій. В свою чергу когнітивні порушення, пов'язані із захворюваннями печінки, призводять до використання більшої кількості ресурсів охорони здоров'я у пацієнтів, ніж інші прояви захворювань гепатобіліарної системи.

Метою даної статті є огляд сучасної літератури, основних принципів та положень, передбачені політикою про спільну розробку та використання Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD)/Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) з метою покращення лікування та профілактики печінкових енцефалопатій.

Ключові слова: печінкова енцефалопатія, печінкова недостатність, трансплантація печінки

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є серйозним ускладненням тяжкої гострої або хронічної печінкової недостатності, яка характеризується переважно змінами особистості, свідомості, когнітивних і моторних функцій. В свою чергу когнітивні порушення, пов'язані із захворюваннями печінки, призводять до використання більшої кількості ресурсів охорони здоров'я у пацієнтів, ніж інші прояви захворювань гепатобіліарної системи [1-4].

Прогресу у визначення оптимальної тактики лікування та профілактики ПЕ заважає її складний патогенез, який ще повністю не з'ясований. Крім того, існує проблема, пов'язана з відсутністю загальноприйнятих стандартів для визначення, діагностики та лікування ПЕ, здебільшого через недостатню кількість клінічних досліджень. Метою даної статті є узагальнення існуючих рекомендацій, протоколів та даних клінічних досліджень [1-4].

Дослідження останніх десятиліть виявили різні порушення на молекулярному та клітинному рівнях при ПЕ. Ці основні досягнення та результати репрезентативних досліджень підсумовано в Таблиця 1. Проте повний і детальний патогенез ПЕ ще достеменно не з'ясований [3].

Таким чином, на сьогоднішній день переважна більшість методів лікування ПЕ зосереджені на усуненні провокуючих факторів [3], з особливим акцентом на зниженні рівня аміаку, але методи лікування, які безпосередньо спрямовані на патофізіологічні процеси в мозку, досі не існують.

Клінічна картина. Печінкова енцефалопатія викликає широкий спектр неспецифічних неврологічних і психіатричних проявів. При мінімальних проявах, ПЕ погіршуються лише

показники психометричних тестів, орієнтовані на увагу, оперативну пам'ять, психомоторну швидкість і зорово-просторову здатність, а також електрофізіологічні та інші функціональні показники мозку [1, 5].

Таблиця 1

Огляд основних молекулярних і клітинних механізмів патогенезу печінкової енцефалопатії

Механізми	Модель in vitro	Модель in vivo	Пацієнтські/посмертні зразки
Токсичність аміаку	√	√	√
Токсичність марганцю	√	√	√
Набряк астроцитів і мозку	√	√	√
Посилення регуляції AQ4 у плазматичній мембрані	√	√	NA
Окислювальний/нітрозативний стрес	√	√	√
Нітрування тирозину	√	√	√
Фосфорилування білків	√	√	NA
Глікозилювання білків	√	√	NA
Карбонілювання білків	√	√	NA
Убіквітування білка	√	√	NA
Окислення РНК	√	√	√
Зміни в експресії генів/сигнальних шляхах	√	√	√
Аутофагія та пошкодження лізосом	√	√	√
Мітохондріальні біоенергетичні зміни	√	√	√
Перехід мітохондріальної проникності	√	NA	NA
Фрагментація та збільшення мітохондрій	√	√	NA
Старіння	√	√	√
Активация мікрогалії/запалення	√	√	√

Примітка. √ — наявні докази; NA — відсутні докази

У результаті прогресування ПЕ, родина пацієнта може повідомляти про такі зміни, як апа-



тія, дратівливість [1], і відбуваються явні зміни свідомості та рухових функцій.

Порушення циклу сон-неспаннн з надмірною денною сонливістю є частими проявами ПЕ [6], тоді як повна зміна циклу сон-неспаннн спостерігається доволі рідко [1,7]. У пацієнтів може розвинути прогресуюча дезорієнтація в часі та просторі, неадекватна поведінка, гостра сплутаність свідомості зі збудженням або сонливістю, ступор і, в решті решт, кома [1].

Недавній консенсус ISHEN (Міжнародного товариства з печінкової енцефалопатії та азотистого обміну) визначив, що початок дезорієнтації або астериксису є першими проявами мінімальної ПЕ [1, 4].

У некомаєтосних пацієнтів з ПЕ можуть спостерігатися аномалії пірамідної системи, такі як гіпертонус, гіперрефлексія та позитивний симптом Бабінського. Хоча при цьому глибокі сухожильні рефлекси можуть зменшуватися і навіть зникати. Рідко може виникати транзиторний вогнищевий неврологічний дефіцит [1, 4, 6, 10]. Дуже рідко повідомляють про епілептичні напади при ПЕ [1].

Екстрапірамідна дисфункція, така як гіпомімія, м'язова ригідність, брадикінезія, гіпокінезія, монотонність і сповільненість мовлення, тремор і дискінезія зі зменшенням довільних рухів є загальними ознаками для ПЕ; і навпаки, наявність мимовільних рухів, подібних до тиків або хорей, трапляються при ПЕ рідко [1, 4, 6].

Астеріксис часто спостерігається на ранніх і середніх стадіях ПЕ, які передують ступору або комі, і насправді це не тремор, а негативний міоклонус, що складається з втрати постурального тонусу. Однак астеріксис не є патогномнічним для ПЕ, так як він може спостерігатися при інших захворюваннях (наприклад, уремія) [1, 4, 6].

Слід зазначити, що психічні (когнітивні чи поведінкові) та моторні ознаки ПЕ можуть по різному прогресувати у кожного пацієнта, що створює труднощі у визначенні ступеня тяжкості ПЕ [1, 4].

Печінкова мієлопатія (ПМ) — це особлива картина ПЕ, яка, ймовірно, пов'язана з вираженим тривалим портокавальним шунтуванням, що характеризується серйозними руховими аномаліями, які перевищують психічну дисфункцію. Повідомлялося про випадки паралегії з прогресуючою спастичністю та слабкістю нижніх кінцівок з гіперрефлексією та відносно помірними стійкими або рецидивуючими психічними змінами, які не реагували на стандартну терапію, включаючи зниження рівня аміаку, але зникали після трансплантації печінки (ПТ) [1].

Стійка ПЕ може проявлятися яскраво вираженими екстрапірамідними та/або пірамідни-

ми ознаками, частково перекриваючими ПМ, у яких посмертне дослідження мозку виявляє атрофію мозку [1, 6]. Цей стан раніше називали набутою гепатолентикулярною дегенерацією, цей термін наразі вважається застарілим. Однак паркінсонізм, асоційований з цирозом печінки, не реагує на терапію, що направлена на зниження аміаку та може бути більш поширеним, ніж вважалося спочатку, у пацієнтів із пізнім захворюванням печінки, виявляючись приблизно у 4% випадків [1, 6].

У клінічній практиці широко визнано, що всі форми ПЕ та їхні прояви є повністю оборотними, і це визначення є основою для стратегій лікування. Однак дослідження пацієнтів із трансплантованою печінкою у поєднанні з ПЕ ставлять під сумнів повну оборотність клінічних симптомів. Деякі психічні розлади, окрім тих, що пов'язані з іншими причинами, пов'язаними з трансплантацією, можуть зберігатися тривало [1].

Традиційно розрізняють три типи ПЕ відповідно до основної причини її виникнення:

- тип А — це ПЕ, пов'язана з гострою печінковою недостатністю;
- тип В — ПЕ, пов'язана з портосистемним шунтуванням крові за відсутності захворювань печінки;
- тип С — ПЕ, пов'язана з цирозом печінки, портальною гіпертензією і портосистемним шунтуванням. ПЕ типу С підрозділяється на підтипи (епізодична, персистуюча, мінімальна) і варіанти перебігу (викликана провокуючими факторами, спонтанна, рецидивуюча, помірна, тяжка, залежна від лікування).

Поточна дискусія стосується того, чи слід розглядати ПЕ у пацієнтів з гострою або хронічною печінковою недостатністю окремо (як тип D), оскільки він клінічно, патофізіологічно та прогностично відрізняється від типів А–С [4].

Для визначення ступеня тяжкості ПЕ використовують критерії West-Haven, представлені в табл. 2. [1]

Встановлення діагнозу ПЕ вимагає виявлення ознак, що на неї вказують, у пацієнта з тяжкою печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням, а також відсутність очевидних альтернативних причин мозкової дисфункції. Розпізнавання факторів, що провокують ПЕ (наприклад, інфекція, кровотеча та запор), підтверджує діагноз ПЕ [1, 2, 4]

Лікування. На сьогодні тільки явна ПЕ піддається методам стандартного лікування [1, 4]. Незважаючи на низький ризик для життя пацієнта мінімальна ПЕ та прихована ПЕ впливають на повсякденну активність пацієнта. Можуть виникнути певні обставини, за яких пацієнт вимагатиме лікування (наприклад, по-

Критерії West-Haven та клінічний опис

Критерії West-Haven, у тому числі мінімальної ПЕ	Класифікація Міжнародного товариства печінкових енцефалопатій і метаболізму азоту	Опис	Запропоновані критерії	Коментарі
Печінкової енцефалопатії немає		Відсутність енцефалопатії та історії хвороби	Відсутність хвороби у пацієнта	-
Мінімальна	Прихована	Зміни психометричних або нейрофізіологічних тестів, що оцінюють психомоторну швидкість/виконавчі функції або нейрофізіологічні зміни без клінічних проявів когнітивних змін	Ненормальні результати психометричних або нейропсихологічних тестів без клінічних проявів	Відсутність універсальних критеріїв для діагнозу. Необхідні місцеві стандарти та проведення експертизи
Клас I		Недостатньо інформації; Ейфорія чи тривога; Зниження концентрації уваги; Помилки у простих арифметичних операціях; Порушення сну.	Незважаючи на орієнтацію у просторі та часі (див. визначення нижче), у пацієнта спостерігаються поведінкові відхилення від стандартів клінічного обстеження	Клінічні симптоми зазвичай не регресують
Клас II	Явна	Летаргія чи апатія; Дезорієнтація у часі; Очевидна зміна особистості; Неналежна поведінка; Порушення координації; Астеріксис.	Пацієнт дезорієнтований у часі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: число, день тижня, місяць, сезон року) з іншими симптомами ПЕ або без них	Клінічні симптоми змінюються, проте регрес симптомів частковий
Клас III		Сонливість до півсопору; Відповідь на подразники; Збентеження; Сильна дезорієнтація; Дивна поведінка.	Пацієнт дезорієнтований у просторі (як мінімум 3 з наведених нижче показників неправильні: країна, регіон, місто та адреса) з іншими симптомами чи без них	Клінічні симптоми регресують частково
Клас IV		Кома	Не відповідає навіть на больові подразники	Коматозний стан

рушення навичок керування автомобілем чи скарги на когнітивні порушення, що погіршують якість життя). Рекомендації щодо лікування включають також трансплантацію печінки.

Пацієнтам з тяжкою ПЕ та/або патологією верхніх дихальних шляхів необхідно проводити лікування у реанімаційному відділенні. Контроль провокуючих факторів має важливе значення, оскільки 90% пацієнтів виживають лише при усуненні провокуючого фактора [1, 4].

Епізодичні	Ті, що повторюються
<ul style="list-style-type: none"> • Інфекції* • Шлунково-кишкові кровотечі • Перевищення дози діуретиків • Електролітні порушення • Запори • Невизначені 	<ul style="list-style-type: none"> • Електролітні порушення • Інфекції • Невизначені • Запор • Перевищення дози діуретиків • Шлунково-кишкові кровотечі

Рис 1. Провокуючі фактори явної печінкової енцефалопатії:

* - Останні неопубліковані серії випадків підтверджують домінуючу роль інфекцій

Ефективність більшості препаратів, що використовуються для лікування пацієнтів з ПЕ, не була підтверджена результатами контрольованих досліджень, тому лікарські засоби використовують тільки на основі досвіду та клінічних спостережень. До таких препаратів відносяться дисахариди, що не абсорбуються (наприклад, лактулоза) та антибіотики (наприклад, рифаксимін). Також застосовують амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, внутрішньовенне введення L-орнітин L-аспартату (LOLA) і пробіотики. Для пацієнтів з порушенням ковтання та високим аспіраційним ризиком у стаціонарних умовах можливе встановлення назогастрального зонда [1, 4, 6, 7].

На даний момент тривають дослідження щодо ефективності пробіотиків, інгібіторів глутамінази, метаболічних фагоцитів аміака, комбінованих препаратів, що містять амінокислоти. На основі їх результатів можуть бути підготовлені оновлені клінічні рекомендації.

Загальні рекомендації з лікування явної епізодичної ПЕ типу С включають наступне [1]:

1. Випадки явної ПЕ (спонтанної чи спровокованої) повинні активно лікуватись (Клас II-2, А, 1).



Таблиця 3

Лікування печінкової енцефалопатії з позиції доказової медицини

Препарат	Лікування
Лактулоза	Препарат першої лінії у лікуванні пацієнтів ПЕ. Лактулоза дозволяє видалити азотисті сполучення (аміак із товстої кишки і вміст аміаку із крові). Її застосовують у вторинній профілактиці печінкової енцефалопатії при цирозі печінки. Деякі медичні установи надають перевагу використанню лактітола замість лактулози [1].
Рифаксимін	Ефективність використання рифаксими́ну для лікування ПЕ була оцінена в ряді досліджень [1, 4]. в яких його ефект порівнювали з ефектом плацебо, антибіотиків, неабсорбуючих дисахаридів. Згідно результатів останніх досліджень, рифаксимін діє аналогічно або ефективніше, ніж інші агенти, і має хорошу переносимість. Встановлено покращення функціонування мозку та зниження рівня аміаку у крові пацієнтів, які приймали рифаксимін. Немає даних, що підтверджують ефективність використання рифаксими́ну як монотерапію [1].
Метронідазол	Може бути використаним як препарат другої лінії у якості короткострокової терапії при печінковій енцефалопатії і має своїх прихильників. Однак ото-, нефро- та нейротоксичність метронідазолу не дозволяють використовувати його як тривалу терапію [1].
L-орнитин-L-аспартат (LOLA)	Дослідження ефективності LOLA у пацієнтів з ПЕ показало поліпшення психометричних тестів та зниження рівня аміаку в крові [1]. Оральний прийом LOLA не є ефективним [1, 8].
Альбумін	Внутрішньовенне введення альбуміну у пацієнтів з явною ПЕ не підтвердило його ефективності, проте сприяло збільшенню кількості пацієнтів, які вижили після розвитку цього загострення [7].
Неоміцин	Широко використовували у минулому для лікування ПЕ. Його ще називають інгібітором глутаміназ [1].

2. Слід провести вторинну профілактику після явної ПЕ (клас I, A, 1).

3. Первинна профілактика для запобігання нападу явної ПЕ не потрібна, за винятком пацієнтів із цирозом, який може ускладнитись розвитком ПЕ (клас II-3, C, 2).

4. Повторна явна ПЕ, поряд з печінковою недостатністю, є показанням для трансплантації печінки (клас I).

Специфічний підхід до лікування ПЕ:

1. Ініціювання догляду за пацієнтами зі зміненою свідомістю (клас II-2, A, 1).

2. Пошук та лікування причин когнітивних порушень.

3. Ідентифікація та усунення провокуючих факторів (клас II-2, A, 1).

4. Початок емпіричного лікування ПЕ.

5. Лактулоза — препарат першої лінії для лікування епізодичної ПЕ (клас II-1, B, 1). Лактулоза рекомендована для попередження повторних епізодів ПЕ після першого її епізоду (клас II-1, A, 1).

6. Рифаксимін - ефективний препарат в комбінації з препаратами лактулози для запобігання розвитку рецидиву ПЕ (клас I, A, 1).

7. Пероральні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом можна використовувати як альтернативного чи додаткового засобу у терапії пацієнтів, у яких неефективна стандартна терапія (клас I, B, 2).

8. LOLA можна використовувати як альтернативного чи додаткового засобу у пацієнтів з неефективною базовою терапією (клас I, B, 2).

23. Неоміцин — альтернативний препарат для лікування явної ПЕ (клас II-1, B, 2).

24. Метронідазол — альтернативний препарат для лікування явної ПЕ (клас II-3, B, 2).

25. Профілактична терапія (лактюлоза або рифаксимін) не рекомендується для попередження розвитку епізодів ПЕ після трансярем-

ного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування (клас III, B, 1).

26. Після встановлення контролю над провокуючими факторами (інфекції та кровотечі з варикозно-розширених вен) або поліпшення функціонування печінки або харчового статусу, профілактична терапія може бути припинена (клас III, C, 2)

Трансплантація печінки. Трансплантація печінки залишається єдиним способом лікування ПЕ, яка не піддається іншим методам терапії та зумовлює інші ризики для пацієнта. Наразі чітко визначено показання для проведення трансплантації печінки пацієнтам цієї категорії у США, тоді як у Європі вони перебувають на стадії розробки [1, 9].

ПЕ не є показанням для проведення трансплантації печінки у разі, якщо вона не асоційована із порушенням функції печінки. Портосистемне шунтування може стати причиною розвитку неврологічних порушень та постійної ПЕ навіть після трансплантації печінки. Шунти необхідно виявляти та емболізувати до або під час трансплантації [1, 9]. Необхідно поступово коригувати гіпонатріємію під час трансплантації. Явища ПЕ після трансплантації зменшуються, а нейродегенеративні порушення загострюються.

Для виявлення причини порушення стану свідомості у пацієнтів після трансплантації печінки необхідно провести магнітно-резонансну томографію та спектроскопію головного мозку, пацієнт повинен бути оглянутий невропатологом [1, 9, 10].

Пацієнт, опікуни та медичні працівники повинні пам'ятати про те, що трансплантація може призвести до порушення функції мозку та не всі прояви ПЕ регресують після її проведення [1, 9].

Харчування пацієнтів з ПЕ. Модуляція метаболізму азоту займає важливе місце у процесі

лікування ПЕ всіх класів. Неповноцінне харчування часто не діагностується. В результаті чого до 70% пацієнтів з ПЕ страждають від білково-калорійної недостатності із втратою м'язової маси [1].

Хронічне обмеження прийому протеїнів шкідливо, оскільки потреба пацієнтів з ПЕ у білку значно вище, ніж потреба здорових осіб. Неповноцінне харчування та втрата м'язової маси можуть стати факторами, що провокують розвиток ПЕ [1].

Саркопенія є важливим несприятливим прогностичним індикатором для пацієнтів із цирозом печінки [10, 11]. Більшості пацієнтів з ПЕ показано проведення дієтотерапії та консультація дієтолога. Показано посилене повноцінне харчування без переїдання. Протягом дня необхідно вживати їжу малими порціями та пізно ввечері показані легкі прийоми їжі без переїдання [1].

Існує однозначна думка про те, що пацієнти з ПЕ повинні уникати раціону з низьким вмістом білка. Необхідно обмежити вживання протеїнів лише протягом перших днів лікування явної ПЕ. Заміна протеїнів, що містяться в молоці чи овочах, або їх доповнення амінокислотами показують кращі результати, ніж обмеження вживання білків. Можливе застосування суміші амінокислот для терапії ПЕ та поліпшення стану пацієнтів з цирозом печінки [8, 12], водночас внутрішньовенне введення амінокислот не впливає на перебіг ПЕ [1, 13].

Рекомендації [1].

1. Калорійність добового раціону має становити 35 - 40 ккал/кг у перерахунку на ідеальну масу тіла пацієнта (клас I, A, 1).

2. Добова кількість білка в раціоні має становити 1,2 - 1,5 г/кг маси тіла добу (клас I, A, 1).

3. Перевагу слід надавати прийому їжі малими порціями або харчовими добавками у рідких формах протягом дня та перекус ввечері (клас I, A, 1).

4. Пероральне використання амінокислот з розгалуженим ланцюгом можна призначати па-

цієнтам з непереносимістю харчових протеїнів (клас II-2, B, 2).

Тактика профілактичного лікування пацієнта із ПЕ після виписки зі стаціонару [1]:

1. Необхідно інформувати пацієнтів та їх родичів про вплив ліків (лактулоза, рифаксимін, тощо) та потенційні побічні ефекти (наприклад, діарея), важливість дотримання режиму харчування і відпочинку, ранні ознаки рецидиву ПЕ та дії, які необхідно вжити у випадку рецидиву (наприклад, заходи проти запору при легкому рецидиві та направлення до лікаря загальної практики або в лікарню, якщо ПЕ супроводжується лихоманкою).

2. Профілактика рецидивів: необхідність своєчасного лікування печінкової недостатності та застосування заходів вторинної профілактики.

3. Необхідний постійний моніторинг неврологічних проявів (когнітивних та рухових порушень) із застосуванням шкал та періодичного неврологічного огляду пацієнта.

4. Важливу роль має соціально-економічна підтримка пацієнтів з ПЕ у зв'язку з порушенням працездатності та якості життя.

5. Кінцеві точки лікування залежать від використовуюваного моніторингу та спеціалізованої клініки, але принаймні вони повинні охоплювати два аспекти: когнітивні показники (покращення як мінімум за одним із прийнятих тестів) і автономію повсякденного життя (базові та оперативні навички).

6. Харчові аспекти: втрата ваги із саркопенією може погіршити перебіг ПЕ, і, відповідно, харчовим пріоритетом є забезпечення достатньої кількості білка та енергії для сприяння позитивному балансу азоту та збільшенню м'язової маси, як рекомендовано вище.

7. Портосистемний шунт: оклюзія домінантного шунта може покращити перебіг ПЕ у пацієнтів із рецидивуючою ПЕ та нормальною функцією печінки. Оскільки поточний досвід обмежений, перед застосуванням цієї стратегії необхідно зважити всі ризики та переваги.

REFERENCES

1. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042. Epub 2014 Jul 8. Erratum in: *J Hepatol.* 2015 Oct;63(4):1055. PMID: 25015420.
2. González-Regueiro JA, Higuera-de la Tijera MF, Moreno-Alcántar R, Torre A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019 Apr-Jun;84(2):195-203. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.02.004. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31014748.
3. Lu K. Cellular Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy: An Update. *Biomolecules.* 2023 Feb 19;13(2):396. doi: 10.3390/biom13020396. PMID: 36830765; PMCID: PMC9953810.
4. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):5-9. doi: 10.1007/s40265-018-1018-z. PMID: 30706420; PMCID: PMC6416238.
5. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan M.Y. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004; 19: 253-267.
6. Tryc A.B, Goldbecker A, Berding G, Rymke S, Afshar K, Shahrezaei G.H. et al. Cirrhosis-related Parkinsonism:



- prevalence, mechanisms and response to treatments. *J Hepatol.* 2013; 58: 698-705.
7. Simyn-Talero M. Garcna-Martinez R. Torrens M. Augustin S. Gymez S. Pereira G. et al. Effects of intravenous albumin in patients with cirrhosis and episodic hepatic encephalopathy: a randomized double-blind study. *J Hepatol.* 2013; 59: 1184-1192.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Tandon P. Ney M. Irwin I. Ma M.M. Gramlich L. Bain V.G. 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.
 11. Montano-Loza A.J. Meza-Junco J. Prado C.M. Lieffers J.R. Baracos V.E. Bain V.G. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 166-173.
 12. 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.
 13. Montagnese S. Middleton B. Skene D.J. Morgan M.Y. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2009; 29: 1372-1382.

TREATMENT AND PREVENTION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHIES FROM THE STANDPOINT OF EVIDENCE-BASED MEDICINE (LITERATURE REVIEW)

O. L. Tovazhnyanska,
H. P. Samoiloa,
M. S. Chernyayev,
O. V. Markovska,
A. S. Shapkin

Summary. Hepatic encephalopathy is a serious complication of severe acute or chronic liver failure, which is characterized mainly by changes in personality, consciousness, cognitive and motor functions. Cognitive impairment associated with liver disease leads to the use of more health care resources in patients than other manifestations of diseases of the hepatobiliary system.

The purpose of this article is to review the current literature, basic principles, and provisions of the American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD)/European Association for the Study of the Liver (EASL) joint development and use policy to improve the treatment and prevention of hepatic encephalopathies.

Key words: *hepatic encephalopathy, liver failure, liver transplantation*