

Цирроз печени: особенности клиники, патогенеза, лечения и наблюдения за пациентами

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цирроз печени, патогенез, клиника, печеночная энцефалопатия, лечение

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число 6 основных причин смертности у пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Считается, что цирроз печени — это конечная стадия хронической болезни печени. По определению Международного общества по изучению болезней печени, цирроз характеризуется диффузным процессом с фиброзом и нарушением архитектоники печеночной дольки, сосудистой сети, формирующих структурно-аномальные узлы. Таким образом, он рассматривается как заболевание коллоидного характера, обусловленное не только фиброзом печени, но и обструкцией сосудов. Следует подчеркнуть, что подобный цирроз способен регрессировать, особенно на ранних стадиях, когда еще нет перестройки citoархитектоники портального тракта и обширного сосудистого тромбоза. Такой подход важен для клиницистов, поскольку основной задачей при этом становится контроль активности заболевания и обеспечение венозного оттока, обуславливающего более низкое тканевое давление.

Регресс фиброза подтверждается клиническими и гистологическими данными. В пользу перенесенного цирроза могут свидетельствовать венозная обструкция, артериализация и узловатая гиперплазия. При циррозе печени в узлах изменяется структура дольки, дольки окружены фиброзной тканью. Эти узлы называют регенераторными, тем не менее, полного восстановления ткани печени не происходит. Узлы в печени без фиброза (синдром Фелти), врожденный диффузный фиброз печени не относят к циррозу печени, поскольку при данных заболеваниях дольковая структура не нарушена [1, 3, 6].

Основные причины заболевания разделяют на часто, редко и очень редко встречающиеся. К часто встречающимся причинам отнесены хронические вирусные гепатиты В, С, D (около 25%), алкогольная болезнь печени (около 20%), криптогенные — неизвестной этиологии циррозы (около 20–40%). Редко среди причин фиксируют аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, применение лекарственных средств и гепатотоксических веществ (около 5%). В свою очередь, гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, недостаточность альфа-1-антитрипсина, вторичный билиарный цирроз (вне- и внутрипеченочная обструкция билиарных путей), синдром Бадда — Киари, тяжелую правожелудочковую недостаточность относят к группе очень редко встречающихся причин развития цирроза печени. Наиболее частыми причинами считаются вирусный гепатит С и хронический алкоголизм, при которых часто развиваются портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Следовательно, с точки зрения этиологии, клинических проявлений, а также гистологических особенностей изменения структуры печени, заболевание рассматривается как гетерогенное состояние [3].

При обследовании пациентов можно пропальпировать левую долю печени (твердую и узловатую) и уменьшенную правую, что свидетельствует о циррозе. Спленомегалия также является признаком портальной гипертензии. Она может быть установлена пальпаторно и подтверждена при УЗИ/КТ (наличие сочетания с узловатой поверхностью, коллатеральями), при радионуклидном сканировании печени и селезенки выявляется преимущественное накопление радиоизотопа в селезенке. Даже незначительное снижение количества тромбоцитов (менее $175 \times 10^9/\text{л}$) учитывается в качестве важного диагностического признака. Кроме того, уровень альбумина менее 38 г/л или международное нормализованное отношение менее 1,3, являющиеся малыми специфическими признаками, могут говорить о наличии цирроза печени.

Различают компенсированный и декомпенсированный цирроз печени. Считается, что компенсированное течение длится много лет (9–12) до момента декомпенсации, и его необходимо рассматривать в качестве состояния, не зависящего от цирроза, с отличающимся лечением, прогнозом и причинами смерти. У больных при этом отсутствует желтуха и еще не развился асцит, энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Целями медицинского наблюдения в таких случаях является лечение основного заболевания и предупреждение или ранняя диагностика осложнений. На данном этапе развития цирроза печени важна профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, поскольку их наличие и частота кровотечений коррелируют с тяжестью течения заболевания. Проводя эндоскопию пищевода, необходимо определять степень варикозного расширения вен: если при нажатии эндоскопом размер вен уменьшается, можно думать о первой степени, в случае отсутствия уменьшения размера вен следует думать о второй степени, и тогда, когда вены сливаются, окружая пищевод, можно верифицировать третью степень варикозного расширения вен пищевода. Первое кровотечение всегда является неожиданным для больного, а от врача требуется решение вопроса о прогнозе, где основную роль играют факторы риска. К ним относят большие размеры варикозных узлов, темно-вишневый цвет стенок узлов, класс В/С цирроза печени по Чайлд — Пью, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе тромбоза воротной вены. Кровотечение из варикозно расширенных вен относится к ургентным состояниям, и лечат пациентов в отделении интенсивной терапии [6].

Декомпенсированный цирроз печени характеризуется развитием желтухи, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцитом или энцефалопатией. Желтуха возникает вследствие печеночной недостаточности. В качестве профилактических мер

при этом выступает устранение или лечение сопутствующих факторов риска (к примеру, алкогольного гепатита, сепсиса, приема гепатотоксических лекарственных препаратов). Причинами других осложнений чаще всего является портальная гипертензия и гипердинамическое кровообращение, что требует назначения симптоматической терапии [1]. Так, варикозное расширение вен пищевода является следствием портальной гипертензии, а гипердинамическое кровообращение способствует увеличению варикозных узлов и кровотечению. При увеличении объема циркулирующей крови назначаются диуретики (спиронолактон, фуросемид, торасемид). При увеличении сердечного выброса вводят неселективные бета-блокаторы (пропранолол), в случае висцеральной артериальной вазодилатации целесообразно назначение вазоконстрикторов (вазопрессина, соматостатина, октреотида), при констрикции портальной и коллатеральных вен назначаются нитраты, молсидомин и блокаторы кальциевых каналов. Прокинетики, повышающие тонус нижнего пищеводного сфинктера, применяют при увеличении тока крови по варикозно расширенным венам пищевода.

Асцит развивается в результате синусоидной гипертензии и задержки натрия, в связи с чем необходимо соблюдение низкосолевой диеты, назначение спиронолактона (как антагониста альдостерона) в комбинации с петлевыми диуретиками.

Гепаторенальный синдром является следствием тяжелой периферической вазодилатации, которая вызывает вазоконстрикцию в почках вплоть до развития острой функциональной почечной недостаточности (поскольку считается, что структура почек при этом не страдает). Важную роль в патогенезе играет снижение почечного (клубочкового) кровотока вследствие сужения сосудов почек на фоне расширения сосудов брюшной полости. Кроме того, значение имеют и аутоиммунные механизмы, повреждающие почечные канальцы. Выделяют два типа гепаторенального состояния: первый тип характеризуется быстрым течением почечной недостаточности (менее чем за 2 недели). Он характерен для пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным циррозом печени и его прогноз неблагоприятный. Второй тип в большинстве случаев возникает у больных с менее выраженными нарушениями функции печени, может быть следствием рефрактерного асцита. Почечная недостаточность при этом развивается медленно [1].

Редко встречается, но крайне тяжело протекает гепатопульмональный синдром. Он характеризуется наличием патологических изменений в легких, которые могут обусловить развитие дыхательной недостаточности. Компонентами клинической триады гепаторенального синдрома являются хроническое заболевание печени (чаще цирроз), ремоделирование (расширение) внутрилегочных сосудов и снижение парциального давления кислорода в артериальной крови. Первостепенной задачей параллельно с терапией основного заболевания является применение препаратов, ингибирующих синтез оксида азота. Однако перспективным методом лечения в отношении жизни считается трансплантация печени.

Гепатоцеллюлярная карцинома может обуславливать декомпенсацию при циррозе, а он, в свою очередь, считается независимым предиктором смерти при гепатоцеллюлярной карциноме. Следовательно, гепатоцеллюлярную карциному необходимо рассматривать в качестве прогностического индикатора на любой стадии

болезни, а не как стадию цирроза печени, предопределяющую декомпенсацию.

Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ), с которой врачу приходится встречаться довольно часто, является, в первую очередь, результатом шунтирования крови через портосистемные коллатерали, развившиеся благодаря портальной гипертензии, результатом отека мозга (вследствие вазодилатации) и печеночной недостаточности [7]. Следует подчеркнуть, что термин «энцефалопатия» означает, что изменения со стороны нервной системы имеют невоспалительное происхождение. Она наиболее часто встречается у пациентов, страдающих циррозом печени, и при фульминантной печеночной недостаточности, при отравлениях парацетамолом, гепатотропными ядами. Однако может развиваться и при заболеваниях, исходно не сопровождающихся клинически явными признаками декомпенсации функции печени, — хроническом гепатите, жировой дистрофии печени [5]. Важно знать, что проявления ПЭ потенциально обратимы (за исключением случаев терминальной печеночной недостаточности). При правильной тактике ведения больного симптомы ПЭ претерпевают обратное развитие в течение нескольких часов или дней.

Провоцирующие факторы, как правило, в 70–80% случаев способствуют появлению ПЭ, хотя ее эпизоды могут возникать и спонтанно. К таким факторам относят:

- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени;
- присоединившуюся бактериальную инфекцию (например, пневмония, пиелонефрит, спонтанный бактериальный перитонит);
- любые операции и травмы, наркоз, эпизоды падения артериального давления;
- запор (сопровождается накоплением аммиака и других продуктов кишечной микрофлоры в организме);
- чрезмерное употребление белка, в особенности животного происхождения (приводит к нарастанию выработки аммиака);
- прием снотворных и транквилизаторов, алкоголя (оказывает чрезмерный эффект в условиях выработки эндогенных бензодиазепиноподобных веществ);
- передозировку мочегонных, что приводит к электролитным сдвигам и усугублению нарушений функций нервной системы. Следует отметить, что доза мочегонных препаратов, на фоне которой могут развиваться нарушения электролитного равновесия, может не обязательно превышать терапевтическую.

Важно понимать, что ПЭ представляет собой континуум от минимальных (субклинических) нарушений до явной печеночной недостаточности, проявляющейся комой различной степени тяжести.

В зависимости от причин, приводящих к развитию ПЭ, различают ее типы. О типе А (Acute) можно думать, когда ПЭ связана с печеночной недостаточностью, тип В (Bypass) свидетельствует о том, что ПЭ связана с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует. Когда выставляется тип С (Cirrhosis), то имеется в виду, что ПЭ связана с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

ПЭ принято подразделять на эпизодическую (острый эпизод с установленным или не установленным (спонтанным) провоцирующим фактором); рекуррентную (2 эпизода в течение года); персистирующую (с когнитивным дефицитом, нарушающим социальную и

профессиональную деятельность) или рецидивирующую после прерывания лечения.

Кроме того, в клинической картине ПЭ выделяют 5 стадий. Основным критерием при определении стадии является состояние сознания. При минимальной (латентной) стадии неврологические симптомы не проявляются, но когнитивный дефицит очевиден при психометрических тестах. При I (легкой) стадии выявляется нарушение ритма сна, снижение внимания, трудность ориентирования, забывчивость, изменение почерка, мелкокоразмашистый тремор. При II стадии (средней тяжести) появляется апатия, возможна летаргия, дезориентация, неадекватное поведение, атаксия, астериксис. III (тяжелая) стадия характеризуется дезориентацией, сомноленцией, агрессией, глубокой амнезией, астериксисом, повышением рефлексов, спастичностью. IV стадия (кома) включает в себя отсутствие сознания и реакции на боль, наличие арефлексии и потерю тонуса.

На сегодняшний день принято считать, что ПЭ имеет сложное происхождение. Некоторые вопросы патогенеза остаются недостаточно ясными. При хронических заболеваниях печени, таких как цирроз или активный гепатит, в патогенезе ПЭ преобладает механизм шунтирования крови из системы воротной вены в системную циркуляцию. Важную роль в шунтировании играют не только образующиеся анатомические портосистемные шунты (в области нижней трети пищевода, прямокишечного венозного сплетения и т. д.), но и нарушение обмена крови в синусоидах за счет изменения их стенок (т. н. функциональное шунтирование).

Одним из основных механизмов развития ПЭ считается токсическое воздействие аммиака на мозг и организм в целом, по-видимому, обусловленное угнетением реакции трансаминирования аминокислот, что нарушает процесс детоксикации аммиака и других субстанций, вызывающих нарушение функций мозга.

Аммиак образуется в организме в процессе естественного катаболизма, дезаминирования аминокислот в печени, а также в процессе бактериального разложения белка в кишечнике. В физиологических условиях основное количество аммиака подвергается детоксикации в перипортальных гепатоцитах, где протекают биохимические реакции орнитинового цикла. В орнитиновом цикле ядовитый аммиак связывается с аминокислотами с образованием нетоксичной мочевины. В обезвреживании аммиака также принимают участие гепатоциты, расположенные в центральных отделах печеночных долек, скелетные мышцы и клетки нейроглии. Здесь аммиак связывается с глутаматом. Конечным продуктом реакции является малотоксичный глутамин. В условиях печеночной недостаточности мышечная масса отчасти компенсирует функцию детоксикации аммиака [5].

Вследствие поражения печени интенсивность работы орнитинового цикла (основного процесса детоксикации аммиака) существенно снижается. При циррозе печени вследствие утолщения (капилляризации) стенки синусоидов и развития портокавальных анастомозов (портосистемного шунтирования) также происходит прямая утечка аммиака в системный кровоток. В результате этих патофизиологических изменений развивается гипераммониемия.

Об увеличенном содержании аммиака при печеночной недостаточности свидетельствуют отрицательный азотистый баланс (преобладание процессов катаболиз-

ма); гипотрофия мышц, характерная для тяжелых заболеваний печени; гиперглокагонемия (способствует повышению скорости дезаминирования аминокислот); повышенные реабсорбции аммиака в почках (при сопутствующей гипокалиемии); недостаточное питание пациента (энергетический дефицит).

Высокие концентрации аммиака могут оказывать как прямое, так и опосредованное повреждающее действие на клетки нервной системы, способствуя преобладанию процессов торможения. Чрезмерное накопление глутамина, особенно при отсутствии витамина B₆, препятствует образованию гамма-аминомасляной кислоты и служит причиной повышения осмотического давления в цитоплазме, внутриклеточного отека и дисфункции астроцитов, нарушения выработки молекул АТФ. Клинически это проявляется бессонницей, угнетенностью, приступами паники, тревоги, тремором, тахикардией. Данные особенности взаимосвязи гипераммониемии с нарушением аминокислотного (а значит и белкового) обмена следует учитывать при лечении таких пациентов.

Функции белков в организме разнообразны, они участвуют в построении всего организма от клеточной мембраны до сосудов, благодаря им функционируют иммунная и эндокринная системы. Известно, что печень синтезирует транспортные белки для большого количества микроэлементов и веществ (к примеру, железа, липидов). Составной частью белков являются аминокислоты, многие из которых синтезируются в печени (аланин, серин, аргинин, цистеин, тирозин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, пролин, глицин). Часть аминокислот поступает с пищей. Аминокислоты подразделяют на заменимые и незаменимые. К абсолютно незаменимым относят лизин и треонин, к условно заменимым — тирозин, аргинин, пролин, глицин, цистеин. Абсолютно заменимой является глутаминовая кислота и серин, они могут в случае необходимости синтезироваться из кетокислот. Каждая из аминокислот имеет важное значение для жизнедеятельности человека.

Такие аминокислоты, как валин, изолейцин, лейцин, защищают ткани от распада при физических нагрузках, стрессе, дефиците белка в пище. Изолейцин участвует в синтезе гемоглобина, регулирует уровень глюкозы в крови. Лейцин участвует в восстановлении костной ткани, кожи и стимулирует синтез гормона роста. Треонин принимает участие в синтезе антител, эластина, коллагена, в формировании тканей сердечно-сосудистой, нервной и мышечной систем. Триптофан незаменим в синтезе альбумина, карнитина, гемоглобина, серотонина, витамина PP. Глицин занимает особое место в синтезе коллагена, эластина, гема, креатина, участвует в конъюгации желчных кислот и обладает антидепрессивным и липотропным действием. Гистидин способствует восстановлению миелиновых волокон, росту и обновлению тканей, синтезу эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина. Метионин и активная форма метионина (адеметионин) играют большую роль в обмене аминокислот и традиционно используются в лечении заболеваний печени. Адеметионин благодаря превращению в печени в холин участвует в синтезе фосфатидилхолина и глутатиона, играющих роль «защитников» клетки от токсического, в т. ч. ксенобиотического воздействия. Холин же является источником синтеза ацетилхолина — одного из важных медиаторов синапсов нервной системы. Адеметионин выступает в роли антидепрессанта в случае высокого уровня гистамина, тем не менее, он противопоказан больным

с депрессией и шизофренией, которые возникают при низком содержании гистидина, и при гипергомоцистеинемии [2].

Следовательно, исходя из вышесказанного, нарушение аминокислотного равновесия сыворотки крови вносит определенный вклад в патогенез ПЭ. Изменение аминокислотного состава сыворотки крови весьма характерно для декомпенсированных заболеваний печени. Печеночную недостаточность характеризуют процессы катаболизма с преобладанием реакций дезаминирования, в которых из аминокислот с разветвленной боковой цепью образуются карбоновые кислоты. В результате чрезмерного расходования аминокислот с разветвленной боковой цепью (формула их строения может быть выражена как СОН-СН-R-СН_3) отмечается относительное преобладание ароматических аминокислот (СОН-СН-). Количественное соотношение аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин) и ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) выражается коэффициентом Фишера. В норме коэффициент Фишера составляет 3,0–3,5. При печеночной недостаточности он снижается до 1,5 и менее.

В физиологических условиях фенилаланин и тирозин в центральной нервной системе являются источниками синтеза преимущественно возбуждающих нейромедиаторов — диоксифенилаланина, дофамина и катехоламинов. В условиях преобладания ароматических аминокислот их проникновение через гематоэнцефалический барьер существенно облегчается [2]. В условиях избытка ароматических соединений их метаболизм протекает альтернативным путем: происходит накопление т. н. ложных нейротрансмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин), угнетающих нейронную активность. Роль ложных нейротрансмиттеров при печеночной недостаточности выполняют также эндогенные субстанции, образующиеся под действием кишечной микрофлоры, — меркаптаны, производные метионина, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, амины. Эти вещества являются продуктами не только бактериальной переработки серосодержащих аминокислот, но и пищевых жиров в толстой кишке.

Следует помнить, что вследствие патологических изменений состава микрофлоры развивается эндотоксемия. Проникновению токсинов в общий кровоток способствуют энтеро- и колонопатии, развивающиеся вследствие дефицита желчных кислот, холестаза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии. Стенка этих отделов кишечника становится проницаемой, что еще в большей степени повышает вероятность транслокации кишечных бактерий в русло портальной вены, приводя к многочисленным системным эффектам, в т. ч. может стать причиной кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, рефрактерного асцита, гепаторенального синдрома и ПЭ. Косвенным свидетельством попадания бактерий кишечной группы в кровь больного может служить обнаружение энтерококков и эшерихий в моче. Степень выраженности дисбиоза варьирует в зависимости от этиологии и класса цирроза печени. Нарушенная функция кишечника требует восстановления и поддержания нормального состава кишечной микрофлоры, что и предполагает назначение антибактериального препарата рифаксимина. Это полусинтетический антибиотик, который подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу, угнетает синтез РНК и белков бактерий, обладая широким спектром действия. Он не вступает

во взаимодействие с системой P450, что делает его препаратом выбора для лечения контаминации патологической микрофлорой с целью предупреждения спонтанного бактериального перитонита [3, 6].

Кроме того, показано, что при печеночной недостаточности повышается восприимчивость бензодиазепиновых рецепторов головного мозга к воздействию тормозных медиаторов. Причины этого явления недостаточно изучены. Предполагается, что при печеночной недостаточности накапливаются эндогенные бензодиазепиноподобные вещества, что усугубляет клиническое течение ПЭ.

Медикаментозное лечение ПЭ проводится по нескольким патогенетическим направлениям. Это, в первую очередь, уменьшение продукции и всасывания аммиака, увеличение метаболизма аммиака в тканях, уменьшение продукции ложных нейротрансмиттеров, блокада ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Если возможно, устраняется влияние разрешающих факторов, что позволяет стабилизировать состояние больного [5].

Однако для успешного и быстрого выведения больного из ПЭ необходимо также назначение специальных немедикаментозных мер и лекарственных препаратов. Говоря о питании больного в состоянии ПЭ, следует подчеркнуть необходимость обеспечения достаточной калорийности суточного рациона (2000 ккал). Это требуется для поддержания энергоемких естественных реакций детоксикации аммиака в печени и мышечной ткани. В последнее время признано нецелесообразным резкое и продолжительное ограничение содержания белка в пище, поскольку это способствует развитию дефицита аминокислот — субстратов для связывания аммиака, а также атрофии мышечной ткани. В период нарастания симптомов ПЭ целесообразно ограничение потребления белка до 10–20 г в сутки в течение 1–2 дней. В состоянии комы предпочтительно зондовое и парентеральное питание [4].

Если рассматривать принципы лечения с точки зрения клинических форм, то их можно подразделить на общее лечение, специфическую и альтернативную терапию. Так, общий подход к лечению эпизодической ПЭ состоит в устранении провоцирующих факторов, среди которых значение имеет желудочно-кишечное кровотечение, инфекции, азотемия, запор, использование снотворных средств. При тяжелой ПЭ необходимо кратковременное (менее 72 часов) ограничение употребления белков. Безусловным положительным эффектом в лечении ПЭ обладают меры, которые способствуют выведению продуктов белкового распада из кишечника: высокие очистительные клизмы, которые целесообразно сочетать с приемом осмотических слабительных, в частности лактулозы, обладающей свойством понижать продукцию и всасывание аммиака в кишечнике. Подобные меры в особенности показаны в течение нескольких дней после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. При хронической рецидивирующей ПЭ желательнее добиться кашицеобразного стула частотой 2–3 раза в сутки.

В качестве специфической терапии больным, которые не в состоянии принимать препарат перорально, необходимо назначать клизмы с лактулозой (300 мл в 1 л воды). В других случаях лактулозу в дозе 30 мл назначают перорально каждые 1–2 часа до опорожнения кишки, затем применяют дозу, вызывающую 2–3 опорожнения в сутки (обычно это 15–30 мл 2 раза в сутки). Использование препарата прекращается при устранении провоцирующего фактора.

Общие принципы лечения *персистирующей* ПЭ заключаются в рекомендации потребления белка растительного или молочного происхождения и не прибегать к длительному ограничению белка, бороться с запорами, не принимать успокоительных и снотворных средств. Применение лактулозы в дозе, способствующей 2–3-кратному опорожнению кишечника (15–30 мл 2 раза в сутки) относят к *специфической* терапии. Больным, которые не переносят лактулозу, назначается рифаксимин по 400 мг перорально 3 раза в сутки до 14 и более дней под наблюдением врача (*альтернативная* терапия). Назначение антибактериальных препаратов, подавляющих рост кишечной микрофлоры, способствует угнетению процессов белкового распада в кишечнике — одного из источников образования аммиака. К подобным препаратам относятся неомицин, цiproфлораксацин, метронидазол, ванкомицин, рифампицин. Назначение антибиотиков в обязательном порядке показано при ПЭ III–IV стадии.

К *специальным* симптоматическим средствам для лечения ПЭ относятся препараты L-орнитина-L-аспартата, препараты аминокислот с разветвленной боковой цепью и антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. Препараты L-орнитина-L-аспартата выпускаются в формах для перорального и внутривенного введения. Механизм действия L-орнитина-L-аспартата основан на стимуляции связывания аммиака в биохимическом цикле синтеза мочевины, который протекает в перипортальных гепатоцитах. Высокая эффективность в коррекции гипераммониемии и лечении ПЭ доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. L-орнитин-L-аспартат — надежное средство в лечении тяжелых проявлений ПЭ — прекомы и комы, поскольку улучшает белково-синтетическую функцию печени, усиливает продукцию энергии в цикле Кребса, снижает продукцию молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления анаэробного окисления [2]. Пероральный прием L-орнитина-L-аспартата в особенности показан при хроническом волнообразном течении ПЭ; прием поддерживающей дозы позволяет улучшить функциональные резервы гепатоцитов по детоксикации аммиака и предотвратить нарастание неврологических проявлений. L-орнитин-L-аспартат хорошо переносится даже при многомесячном приеме.

Поскольку отмечается повышенный расход аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцина, изолейцина, валина) в катаболических процессах дезаминирования и относительное преобладание ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина), то препараты аминокислот с разветвленной боковой цепью относятся к *специальным* средствам для парентерального питания при печеночной недостаточности. В последнее время перспективам применения в гепатологии препаратов этого класса уделяется большое внимание, поскольку растворы для внутривенного введения, содержащие преимущественно аминокислоты с разветвленной боковой цепью и лишь незначительное количество аминокислот ароматического строения, служат поставщиками пластического и энергетического материала, дефицит которых, как было освещено выше, лежит в основе многих патофизиологических изменений при печеночной недостаточности, ПЭ, астеническом синдроме, мышечной гипотрофии и др.

К препаратам аминокислот с разветвленной боковой цепью относится Гепасол-Нео. Он содержит восемь

незаменимых, две условно заменимые и пять заменимых аминокислот: валин, изолейцин, L-лейцин, L-лизин в виде L-лизина ацетата, L-метионин, L-треонин, L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-пролин, L-серин, L-цистеин в форме N-ацетил-L-цистеина, L-фенилаланин, L-триптофан. Весьма важным является тот факт, что L-форма аминокислоты обеспечивает возможность прямого включения в биосинтез белков. При внутривенном введении аминокислотные компоненты Гепасола-Нео распределяются во всех тканях организма, где используются в процессе синтеза белка и служат для обеспечения энергетических затрат.

Концентрация раствора составляет 8%. Данное лекарственное средство не содержит углеводов и электролитов.

Препарат, по данным литературы, достоверно снижает уровень билирубина, активность трансаминаз, уменьшает мезенхимально-воспалительный синдром, синдром цитолиза [4].

Содержание в препарате условно заменимых аминокислот (L-аргинина и L-гистидина) обеспечивает устранение их дефицита, который нередко наблюдается при печеночной недостаточности. L-аргинин выступает как субстрат в цикле синтеза мочевины и способствует снижению выраженности гипераммониемии. Кроме того, его применение способствует уменьшению жировой дистрофии гепатоцитов, некроза, воспаления, что весьма существенно в лечении таких больных. Выбранная дозировка не вызывает выраженной вазодилатации.

Введение L-аланина и L-пролина способствует уменьшению потребности организма в глицине и косвенно способствует снижению выработки аммиака, т. к. глицин активно подвергается дезаминированию с высвобождением ионов аммония.

Введение L-изолейцина, L-лейцина и L-валина (незаменимых аминокислот с разветвленной боковой цепью) не только устраняет дефицит в периферических тканях, но снижает и поступление ароматических аминокислот в центральную нервную систему, уменьшая проявления ПЭ.

Введение аминокислот с разветвленной боковой цепью назначают в качестве компонента частичного или полного парентерального питания больным с печеночной недостаточностью, в т. ч. при синдроме ПЭ, при наличии трофологической недостаточности. Благодаря их применению повышается коэффициент Фишера, значительно улучшается переносимость белка при печеночной недостаточности, уменьшается выраженность энцефалопатии.

Если Гепасол-Нео используется в качестве компонента полного парентерального питания, его назначают вместе с растворами глюкозы и жиров (соотношение углеводов и жиров 70:30). Скорость инфузии составляет 10,5 мг азота на 1 кг массы тела в течение 1 часа. При введении Гепасола-Нео процент усвоения незаменимых кислот составляет 99%, а заменимых — 97%.

Необходимо соблюдать скорость капельной инфузии Гепасола-Нео 1–1,25 мл на 1 кг массы тела в течение 1 часа (соответственно 0,08–0,1 г аминокислот на 1 кг массы тела в 1 часа). Доза и продолжительность введения устанавливаются индивидуально в зависимости от уровня аммиака в крови, тяжести клинической картины и динамики неврологических проявлений. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 18,75 мл на 1 кг массы тела (1300 мл для больного с массой тела 70 кг).

Использование Гепасола-Нео противопоказано при нарушениях метаболизма аминокислот, выраженной

почечной недостаточности, в состоянии гипергидратации, гипонатриемии, гипокалиемии, декомпенсированной сердечной недостаточности.

В случае сочетания печеночной и почечной недостаточности, решая вопрос о введении Гепасола-Нео, следует ориентироваться на тяжесть почечной недостаточности, динамику уровня сывороточного креатинина.

Назначение препарата детям и подросткам до 18 лет, беременным и кормящим матерям не рекомендуется из-за недостаточного клинического опыта применения препарата у этого контингента больных.

Побочные эффекты Гепасола-Нео не известны. Следует соблюдать медленную скорость инфузии, т. к. при быстром введении препарата может возникать тошнота, рвота, усиленное потоотделение, озноб, тахикар-

дия, а также повышение активности трансаминаз в крови. Эти побочные явления носят преходящий характер и разрешаются после прекращения инфузии. Чрезмерное количество раствора может приводить к появлению отеков и гипергидратации легких, в связи с чем необходимо контролировать состояние водного баланса. Также необходим периодический контроль электролитного и кислотно-щелочного состояния.

Следовательно, Гепасол-Нео корригирует стадии ПЭ, в т. ч. начальные, обладает комбинированным механизмом действия, оказывая дезинтоксикационный, гепатопротекторный и метаболический эффекты, что весьма важно для улучшения качества жизни пациентов, страдающих циррозом печени с наличием аминокислотного дисбаланса и гипераммониемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // *Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол.* — 2005. — № 1. — С. 25–30.
 2. Гепатопротекторы в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман [та ін.] // *Здоров'я України. Тематичний номер.* — 2013. — № 1. — С. 28–29.
 3. Губергриц Н. Б. Печеночная энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие для врачей / Н. Б. Губергриц. — Донецк, 2008. — С. 29.
 4. Звягинцева Т. Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т. Д. Звягинцева,

С. В. Глушенко // *Здоров'я України. Тематичний номер.* — 2010. — № 1. — С. 46–47.
 5. Особливості патогенезу, діагностики та лікування печінкової енцефалопатії на фоні цирозу печінки / В. О. Мойсеєнко, Е. Г. Манжалій, О. С. Солоневич, Т. Д. Никула // *Лік. справа.* — 2014. — № 11. — С. 39–47.
 6. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія : навчальний посібник / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. — Полтава : Дивосвіт, 2007. — 424 с.
 7. Шульпекова Ю. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции / Ю. О. Шульпекова // *Consilium medicum.* — 2005. — № 1, Прилож. — С. 26–31.

616.36–004–036–08–092

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ

*Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк
 Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина*

Ключевые слова: цирроз печени, патогенез, клиника, печеночная энцефалопатия, лечение
 В обзорной статье авторы останавливаются на особенностях течения клинических синдромов при циррозе печени с акцентом на печеночной энцефалопатии, принципах ведения таких больных. Подробно разбирается лечение печеночной энцефалопатии с использованием Гепасол-Нео, корригирующего стадии печеночной энцефалопатии, в том числе начальные, обладающего комбинированным механизмом действия (дезинтоксикационным, гепатопротекторным и метаболическим), улучшающего качество жизни пациентов, страдающих циррозом печени с наличием аминокислотного дисбаланса и гипераммониемией.

616.36–004–036–08–092

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ

*Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк
 Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

Ключові слова: цирроз печінки, патогенез, клініка, печінкова енцефалопатія, лікування
 В оглядовій статті автори висвітлюють особливості перебігу клінічних синдромів при циррозі печінки з акцентуацією на печінковій енцефалопатії, а також на принципах ведення таких хворих. Приділяється увага лікуванню печінкової енцефалопатії за використанням Гепасол-Нео, який коригує стадії печінкової енцефалопатії, у тому числі початкові, має комбінований механізм дії (детоксикаційний, гепатопротекторний та метаболічний), покращує якість життя пацієнтів із циррозом печінки за наявності амінокислотного дисбалансу і гіперамоніємії.

LIVER CIRRHOSIS: CLINICAL PICTURE, PATHOGENESIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS

*T. N. Hristich, D. A. Gontsaryuk
 Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine*

Key words: liver cirrhosis, pathogenesis, clinic, hepatic encephalopathy, treatment
 The authors highlight the course of a clinical syndrome in liver cirrhosis with a focus on a hepatic encephalopathy and the principles of management of such patients. This review examines the treatment of hepatic encephalopathy in detail with Hepasol-Neo correcting stages of hepatic encephalopathy, including primary, having a combined mechanism of action (detoxification, hepatoprotective and metabolic), improving the quality of life of patients suffering from liver cirrhosis with a presence of amino acid unbalances and hyperammonemia.