

ються порушенням функції органів пищеварення с разной степенью поражения. Эти поражения становятся первыми в сложной цепи признаков, восстановление которых определяет направление ранней реабилитации.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, мутации мтДНК, пищеварительная система, полиморфизмы мтДНК.

THE VIOLATION OF THE DIGESTIVE SYSTEM AS A MANIFESTATION OF THE PLEIOTROPIC ACTION OF GENES IN MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION

E. Y. Grechanina^{1,2}, Y. B. Grechanina^{1,2}, V. A. Gusar², L. V. Molodan^{1,2} (Kharkiv, Ukraine)

¹Ukrainian Institute of Clinical Genetics of KNMU; ²Kharkiv Specialized Medical Genetic Center

Defined involvement lesions of the digestive system of clinical manifestations of mitochondrial dysfunction associated with both point mutations and polymorphism of mitochondrial DNA. The nature of the clinical signs of mtDNA polymorphisms carriers – multi organical, a progressive, clinical polymorphism, genetic heterogeneity with predominant involvement of energotropic bodies (cerebrum, cordis, hepatic). Set individual nosological forms of mitochondrial dysfunctions – syndromes Leia, Leber, Cairns, Sarah, MERRF, MELAS, NARP, MNGIE confirmed by clinical and genetic, morphological, biochemical, enzymatic, molecular genetics methods. It was found that 84–88 % of these syndromes involving the violation of the digestive system with varying degrees of injury. This damage will be the first in the complex chain signs recovery which determines the direction of early rehabilitation.

Key words: mitochondrial dysfunction, mtDNA mutations, the digestive system, mtDNA polymorphisms.

УДК 61.616–3–06–085

Надійшла 08.10.2014

В. О. МОЙСЕЄНКО, Е. Г. МАНЖАЛІЙ, О. С. СОЛОНОВИЧ., Т. Д. НИКУЛА (Київ)

ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ НА ФОНІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <mednyca@mail.ru>, <elinam@ukr.net>

Наведено дані про позитивний досвід застосування при печінковій енцефалопатії на фоні цирозу печінки L-орнітин-L-аспартату (ларнамін), ефективність якого зумовлена його компонентами (амінокислоти, орнітин та аспартат) та механізмом детоксикації аміаку: біосинтезом сечовини і глутаміну, що покращують метаболізм, збільшують продукування енергії в циклі Кребса, сприяють відновленню клітинної мембрани, здійснюють протизапальний та дезінтоксикаційний ефекти.

Ключові слова: цироз печінки, енцефалопатія, орнітин, аспартат, ларнамін.

Вступ. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є одним із найчастіших ускладнень захворювань печінки, яке різко погіршує якість життя хворих. Поява когнітивних порушень, пов'язаних з розвитком цирозу печінки (ЦП) та ПЕ, потребує використання додаткових ресурсів як охорони здоров'я, так і значних затрат на лікування сім'ї хворих. Патогенез ПЕ складний, до кінця не з'ясований [1–8]. Немає загальновизнаних стандартів визначення, діагностики, лікування ПЕ. Тактика ведення, як правило, залежить від локальних стандартів та знань лікаря у кожному конкретному випадку. Це створює несприятливу ситуацію для хворих і контрастує з тяжкістю стану і високим рівнем стандартизації при інших ускладненнях ЦП. Відсутність узгодженості в номенклатурі, класифікації і загальних стандартах лікування унеможливорює якісне порівняння отриманих результатів та перешкоджає прогресу клінічних досліджень з проблем розвитку і прогресування ПЕ.

Останні спроби стандартизувати номенклатуру опубліковано в 2002 р., а пропозиції з покращання проведення клінічних випробувань – у 2011 р. Оскільки існує потреба в рекомендаціях з клінічного ведення хворих з ПЕ, міжнародні гепатологічні асоціації (EASL і AASLD) вивчають питання про створення спільних клінічних рекомендацій.

ПЕ виявляють у 60–70 % хворих з хронічними захворюваннями печінки. Серед хворих на фоні ЦП ПЕ зустрічають у 50–80 %, з них виражені клінічні ознаки неврологічних і психічних розладів – тільки у 40–46 % хворих, а у 70–78 % виявляють латентну (клінічно приховану) форму перебігу ПЕ [2,4]. Частота латентної ПЕ у хворих на ЦП досягає 50–80 % і є найчастішим ускладненням захворювання печінки незалежно від його етіології.

Зважаючи на високу частоту поширення ЦП, збільшення захворюваності серед осіб молодого працездатного віку, кількість ускладнень, а також визнання його найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань органів травлення свідчать про низьку ефективність стандартних методів діагностики, диференціальної діагностики ПЕ, її профілактики та лікування.

Тому багатофакторний механізм розвитку ПЕ передбачає комплексний підхід до вибору схеми лікування, що зумовлює доцільність використання не тільки препаратів, які регулюють механізми знешкодження аміаку та зменшують його продукування у кишечнику, але й покращують проведення нервових імпульсів. Останні стимулюють синтез нейромедіаторів, підвищують стійкість нейронів до гіпоксії, сприяють відновленню клітинної мембрани, активують метаболічні процеси в тканинах мозку та призводять до відновлення свідомості і мислення у хворих з ПЕ при хронічних захворюваннях печінки різної етіології.

Одним з основних положень патогенезу ПЕ є те, що азотовмісні речовини, які утворюються в кишечнику, негативно впливають на мозкову функцію. Механізм токсичної дії аміаку на мозок і організм в цілому, очевидно, пов'язаний з пригніченням обміну амінокислот (реакція трансамінування), а значить і синтезу з них нейромедіаторів (ацетилхолін, дофамін тощо), алкалозом, гіпоксією і гіпоенергетичним станом, внаслідок чого головним чином уражається головний мозок [5].

Крім того, дослідження останніх років указують на вплив й інших ендогенних ендотоксинів, до яких належать меркаптани, коротко- та середньоланцюгові жирні кислоти, похідні фенолу, індолу. Меркаптани є продуктами бактеріального гідролізу амінокислот, що містять сірководень (метіонін, цистеїн, цистин), і переважно локалізуються в товстій кишці. В нормі їх знешкодження відбувається в печінці [7]. Підвищення концентрації аміаку збільшує чутливість серотонінових рецепторів, які беруть участь в регуляції сну і поведінки, не виключено його прямої дії на функціонування нервової тканини.

Детоксикація аміаку в організмі відбувається таким чином: біосинтез сечовини в печінці в орнітиновому циклі і утворення глютаміну. Остання реакція відбувається як в печінці, так і в м'язах. Орнітиновий цикл є основним механізмом зв'язування аміаку. На противагу синтезу глютаміну знешкодження аміаку в орнітиновому циклі є кінцевим, оскільки сечовина є продуктом, що виділяється нирками. Аміак в неіонізованій формі (1–3 %) легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, акумулюється в структурах центральної нервової системи, активізує транспорт ароматичних амінокислот в клітини головного мозку.

Результати сучасних наукових досліджень свідчать про те, що при гепатиті та цирозі збільшується рівень багатьох цитокінів, серед яких особливо виділяється сімейство фактора некрозу пухлини, інтерлейкіни (ІЛ) 6 і 10, вміст їх корелює із ступенем фіброзу [5, 6]. Разом з тим питання розвитку цитокінової реакції при ПЕ різного ступеня до кінця не вивчено. Це потребує подальшого дослідження механізмів патогенезу ПЕ у хворих на ЦП різної етіології і пошуку нових методів діагностики, диференціальної діагностики та вибору оптимальних способів профілактики й лікування.

Важливою невирішеною медичною проблемою є пошук ефективного методу лікування ПЕ. Стандартні застосовувані схеми нерезультативні. Вживаність хво-

рих з ПЕ 0–I ступенем тяжкості при своєчасній госпіталізації і терапії досягає 100 %, але при II ступені тяжкості знижується до 60–75 %, а при III–IV ступенях – до 30 %; лише 10–20 % хворих не вмирають після першого епізоду печінкової коми [4, 9]. Диференціація між мінімальними та явними проявами ПЕ утруднена.

Тактика лікування ПЕ полягає в усуненні провокуючих факторів, проведенні заходів, спрямованих на зниження утворення аміаку в кишечнику (дієта із зниженням вмісту тваринного білка, призначення антибіотиків, препаратів лактулози) та стимуляцію процесів знешкодження аміаку. Застосування препаратів, що стимулюють процеси детоксикації в організмі, найбільш ефективно. Одним з таких препаратів є ларнамін, діючою речовиною якого є L-орнітин-L-аспартат. Дія L-орнітину-L-аспартату зумовлена амінокислотами, орнітином та аспартатом за допомогою двох ключових методів детоксикації аміаку: синтезу сечовини і синтезу глутаміну.

Синтез сечовини відбувається в навколопортальних гепатоцитах, в яких орнітин є активізатором двох ферментів: орнітин-карбамоїлтрансферази й карбамоїлфосфатсинтетази, а також субстратом для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається в навколівенозних гепатоцитах. Зокрема, при патологічних станах аспартат і декарбоксилат, включаючи продукти метаболізму орнітину, абсорбуються в клітинах і використовуються для зв'язування аміаку в формі глутаміну. Глутамат – амінокислота, що зв'язує аміак як при фізіологічних, так і патологічних умовах. Отримана амінокислота глутамін є не лише нетоксичною формою для виведення аміаку, але й активує важливий цикл сечовини (внутрішньоклітинний обмін глутаміну). У разі фізіологічних умов орнітин і аспартат не лімітують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що властивість L-орнітину-L-аспартату знижувати рівень аміаку зумовлена прискореним синтезом глутаміну.

Орнітин і аспартат внаслідок їх метаболічних перетворень підвищують вміст ряду амінокислот, необхідних для синтезу білка: аспартату, глутаміну, глутамату, проліну, аланіну, аспарагіну, треоніну, метіоніну тощо, збільшують біосинтез нуклеїнових кислот. Складні метаболічні шляхи аспартату приводять до збільшення продукування нуклеїнових кислот (РНК та ДНК). Внаслідок цього підвищується білково-синтетична функція як у хворих, так і у здорових. Орнітиновий цикл пов'язаний з циклом Кребса, який є основним джерелом енергії для людини. Тому при підвищенні вмісту орнітину та аспартату в організмі збільшується продукування енергії в циклі Кребса. Крім того, аспартат приводить до зниження залежності клітин від отримання енергії шляхом гліколізу і збільшення отримання енергії шляхом окислення жирних кислот. При цьому знижується утворення молочної кислоти і потреба організму в кисні за рахунок посилення анаеробного окислення. Аспартат, який входить до складу препарату ларнамін, підвищує проникність біологічних мембран для іонів калію та магнію, що приводить до стабілізації заряду мембран та підвищує стійкість клітин до різного роду пошкоджувальних та руйнівних факторів, які включають й активні форми кисню.

Препарат для лікування ПЕ повинен відповідати певним вимогам: проникати через гематоенцефалічний бар'єр, стимулювати синтез нейромедіаторів, підвищувати стійкість нейронів до гіпоксії, сприяти відновленню клітинної мембрани, покращувати проведення нервових імпульсів, мати безпечний профіль.

Мета дослідження – вивчення ефективності застосування L-орнітин-L-аспартату у хворих з ПЕ на фоні ЦП.

Матеріали і методи. Обстежено 51 хворого віком від 34 до 69 років, середній вік – $(49,4 \pm 5,8)$ року, більшість чоловіків (78 %), які перебували на стаціонарному лікуванні, а потім під спостереженням у гастроентерологічному відділенні клінічної бази Національного медичного університету – КМКЛ № 3 та консультативно-діагностичному центрі Подільського району Києва. Давність захворювання становила від 5 до 12 років. В обстеження включено дорослих з ЦП та гепатитом з переходом в ЦП з двома і більше документованими епізодами ПЕ I–II ступеня тяжкості за критеріями West Haven протягом останніх 6 міс, крім

того, не менше одного епізоду – впродовж останніх 3 міс. Серед обстежених 49 % хворих на ЦП HCV-етіології, з них у 34 % виявлено зв'язок з токсичним ураженням печінки, викликаним супутнім алкоголізмом чи наркоманією та 45 % – з алкогольним ЦП. Функцію печінки оцінювали за шкалою Child-Pugh: I стадія – у 34 %, II стадія – у 45 %, III стадія – у 11 %. Діагноз ЦП встановлено через $(7,9 \pm 0,5)$ року від моменту виявлення хронічного гепатиту вірусної етіології, а при поєднанні з токсичним ураженням – через $(5,4 \pm 1,7)$ року.

Верифікували діагноз на основі розширеного біохімічного аналізу крові, розгорнутого аналізу крові, езофагогастродуоденоскопії, маркерів вірусного гепатиту, консультації невропатолога, нарколога, комплексу нейропсихологічного обстеження (шкали депресії Бека, тривожності Спілберґера – Ханіна, Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій – MoCA), імунологічного дослідження (ІЛ-6). Хворим проведена еластометрія печінки та електроенцефалографія (ЕЕГ) за методикою когнітивно викликаних потенціалів (КВП) Р300, дихальний тест з лактулозою. Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням стандартизованого пакета статистичних програм SPSS 13.0, Excel for Windows. В комплексному алгоритмі дослідження визначали еластичність та ступінь фіброзу печінки з використанням методики соноеластографії на ультразвуковому сканері Ultima PA® (фірма «Радмир», Україна) та мультичастотного датчика 3,5–7 МГц й оцінкою ступеня фіброзу паренхіми печінки за шкалою Metavir, оснащених модулем еластографії на новому принципі реєстрації поперекових зсувних хвиль (Shear Wave). Вони відкривають нові перспективи кількісної оцінки еластичності тканини печінки в УЗ-діагностиці при рутинному скануванні в реальному часі. Соноеластографію проводили посегментарним вивченням кількісних та якісних показників еластичності печінкової тканини, яку вимірювали в кілопаскалях і кольоровим кодуванням. При цьому для отримання більш достовірних результатів еластографії, після оптимізації сірошкального зображення досліджуваного сегмента печінки проводили легку компресію ультразвуковим датчиком вздовж ультразвукового променя. В результаті цього зменшувалась кількість артефактів та шумів.

Рівень цитокінів визначали за ІФА-наборами фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). Сироватку крові отримували згідно із стандартним протоколом, шляхом центрифугування при 1500 об./хв протягом 15 хв. Зразки сироватки крові переносили в пластикові пробірки типу епендорф і зберігали при $t\ 20\ ^\circ\text{C}$ в холодильній камері не більше 3 міс. Розморожені зразки вносили в планшет для імуноферментного аналізу із сорбованими антигенами проти визначеного цитокіну та інкубували його. Після відмивання і внесення вторинних антитіл реакцію завершали шляхом внесення субстратної суміші. Реакцію враховували на спектрофотометрі – immunochem при довжині хвилі 540 нм.

Комп'ютерну ЕЕГ виконували за стандартною методикою з фотостимуляцією, гіпервентиляційною пробою і реєстрацією КВП. Комп'ютерний аналіз ЕЕГ здійснювали з використанням спектрального аналізу, картуванням потужності. У разі можливості, за даними ЕЕГ, намагалися констатувати, чи є ознаки ураження головного мозку, визначити характер і локалізацію патологічних змін, оцінити динаміку цих змін при повторних дослідженнях.

При дослідженні Р300 піддослідний знаходився в положенні сидючи у кріслі із заплющеними очима, правою рукою натискав на кнопку джойстика, якщо чув «значимий стимул». Скальпові електроди розміщували за Міжнародною системою «10–20 %», референтний електрод – на мастоїдальному відростку, заземлюючий електрод – в точці Fpz. Методика КВП Р300 ґрунтувалася на подачі у випадковій послідовності «odd-ball paradigm» серії двох стимулів (слухова невербальна стимуляція), серед яких були значущі (з частотою подачі 1000 Гц та достовірністю 30 %) та незначущі (2000 Гц, достовірність 70 %) стимули. Тривалість стимулу – 30–50 мс, інтенсивність – 75–85 дБ, період між стимулами – 1с, стимуляція бінауральна, частота – 0,5–50 Гц, тривалість аналізу – 500 мс, кількість усереднень для значущого стимулу – 25.

Всім хворим проводили клінічне неврологічне обстеження, в процесі якого звертали увагу на скарги, анамнез, органічну мікросимптоматику і помірні неврологічні синдроми. Когнітивні порушення визначали за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій. Для оцінки депресивних розладів використовували шкалу Бека, тривожності – шкалу Спілбергера – Ханіна. Для оцінки ступеня тяжкості ПЕ використовували критерії West Haven (WH).

Ступінь I – незначна відсутність усвідомленості власних дій, ейфорія або тривога, неухважність, порушення рахунку (складання).

Ступінь II – заторможеність або апатія, мінімальна дезорієнтація в часі і просторі, легкі зміни особистості, неадекватна поведінка, порушення рахунку (віднімання).

Ступінь III – від сонливості до ступорозного стану, але зберігання відповіді на вербальні стимули, стан сплутаності, значна дезорієнтація.

Ступінь IV – кома (відсутність відповіді на вербальні або шкідливо діючі стимули).

Хворих з ПЕ I ступеня та частину хворих з ПЕ II ступеня лікували в денному стаціонарі, а потім амбулаторно.

Критерієм виключення хворих був регулярний прийом седативних засобів, в тому числі бензодіазепінів, наркотиків або барбітуратів.

Ефективність лікування оцінювали з урахуванням відновлення неврологічних і когнітивних функцій, регресії проявів енцефалопатії, безпечності лікування. Контрольну еластографію проводили через 6 міс. Статистичну обробку виконували за системою SPSS13.

Хворих рандомізовано на дві групи. Пацієнти I (основної) групи ($n = 34$) отримували базисну терапію: ларнамін (L-орнітин-L-аспартат) по 10 мл внутрішньовенно краплинно 14 днів, лактулозу (індивідуальне дозування), рифаксимін по 800 мг/доба з подальшим прийомом по 2 капсули 2 рази на день протягом 6 міс. Хворі II (контрольної) групи ($n = 17$) з аналогічними за тяжкістю проявами ПЕ отримували внутрішньовенно крапельно 10 % розчин аміноплазмаль гепа (максимальна швидкість введення – 20 крапель, що відповідає 1 мл чи 0,1 г/кг маси тіла за 1 год при добовій дозі не більше 2 г/кг маси тіла протягом 14 днів). Цей препарат містить 20 амінокислот (незамінних – 8, замінних – 12), високу складову з яких становлять амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (ізолейцин, лейцин і валін) та зниженою концентрацією ароматичних амінокислот (фенілаланін і тирозин) й лактулозу (індивідуальне дозування), рифаксимін 800 мг/доба протягом 6 міс.

Епізод ПЕ визначали як появу одного із симптомів:

- ступінь II WH або вище;
- ступінь I WH та збільшення ступеня астериксу («хлопаючий» тремор) на 1, якщо ступінь WH при базовій оцінці 0.

У всіх випадках ми визначали наявність епізоду ПЕ. Якщо епізод розвивався між запланованим зверненням до лікаря, стан хворого ми оцінювали, і провокуючі фактори та відповідні дані, що призводили до розвитку епізоду, було зафіксовано.

Крім того, стан хворого щодня оцінювала особа, яка постійно доглядала за хворим вдома (наприклад, член сім'ї) після стаціонарного лікування з метою визначення можливих порушень ментального статусу. Така оцінка складалася з дев'яти питань, на які потрібно було відповідати «так» або «ні». Цим особам було роздано анкети та інструкції з їх заповнення, в яких було вказано зміни ментального статусу в домашніх умовах.

Результати та їх обговорення. ПЕ I ступеня виявлено у 39 %, II ступеня – у 52 %, латентну – у 9 % хворих. Показники еластичності паренхіми печінки при еластографії становили $(18,7 \pm 1,3)$ кПА у хворих I групи, $(18,2 \pm 1,1)$ кПА – у хворих II групи, що відповідає стадії фіброзних змін F3–F4 за шкалою Metavir. Після лікування показники еластичності паренхіми печінки становили в I групі – $(14,9 \pm 0,9)$ кПа, що достовірно нижче показників до лікування ($P < 0,001$), а в II групі – $(16,7 \pm 1,1)$ кПа.

Хворі I групи на 10-ту добу лікування почали виконувати тест на цифрову послідовність швидше на $(26,1 \pm 1,2)$ с, II групи – на $(12,5 \pm 1,4)$ с ($P < 0,05$). Тривалість виконання теста ліній скоротилась в I групі на $(27,7 \pm 2,3)$ с, в II – на $(11,2 \pm 1,1)$ с.

В I групі відмічалось достовірне покращання, яке корелювало із змінами на ЕЕГ. До лікування зниження α -ритму виявлено в I групі у 87 % хворих, після лікування – у 42 % ($P < 0,05$), в II групі – відповідно у 79 і 69 % ($P < 0,05$). Наявність θ -хвиль відмічали в I групі до лікування у 51 % хворих, після лікування – у 24 %; в II групі – відповідно у 53 і 47 % ($P < 0,05$). Критерієм якості підвищення ефективності терапії, за даними ЕЕГ, є збільшення частоти α -ритму та зменшення спалахів θ -хвиль, що вказувало на нормалізацію функцій мозку.

Зниження рівня аміаку в сироватці крові в обох групах корелювало з покращанням клінічних та психометричних показників ($P < 0,05$).

Наводимо приклад запису комп'ютерної томографії (рис. 1), КЕЕГ (рис. 2) та КВП Р-300 (рис. 3) хворого К., 45 років. Як видно на рис. 2, на КЕЕГ відмічалися: помірні дифузні зміни біоелектричної активності головного мозку у вигляді сповільнення α -ритму (домінантна частота 8 Гц). Також відмічалось зниження його індексу (в зоні максимальної вираженості – 21,4 %), порушені зональні відмінності. Чіткої вогнищевої патологічної повільно-хвильової активності та епілептиформних патернів не виявлено. За даними обстеження КВП Р-300 в умовах розпізнавання та виділення значущих стимулів – чітко виділяється тільки слуховий комплекс. Когнітивний компонент нечіткий (змазаний), відмічається значне зниження його амплітуди з двох сторін та підвищення латентних періодів: С4 – 376 мс, С3 – 375 мс (при віковій нормі до 344 мс).

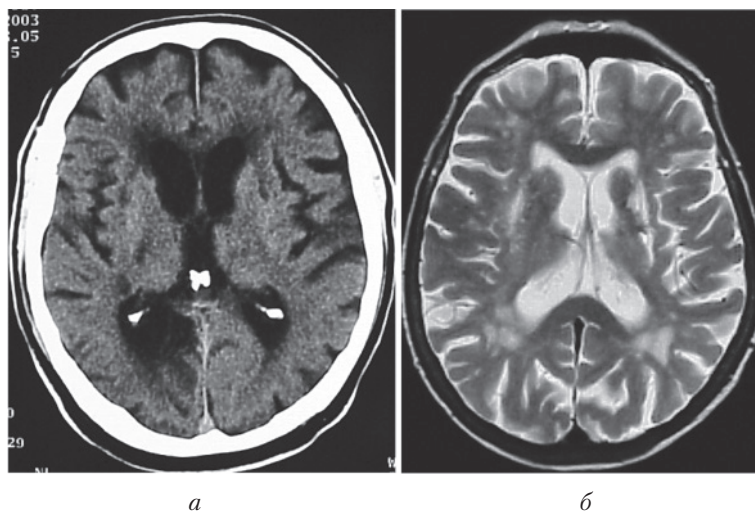


Рис. 1. Комп'ютерна томографія хворого К. з печінковою енцефалопатією II стадії до (а) і після (б) лікування

Після проходження курсу лікування тривалістю 6 міс відмічається позитивна динаміка у вигляді збільшення домінантної частоти (до 8,5 Гц) та індексу (до 65,1 %) α -ритму; зональні відмінності збережені (зона максимальної вираженості в потиличних відділах). За даними КВП (рис. 3) також спостерігається позитивна динаміка у вигляді відновлення показників латентності комплексу Р-300 до нормативних значень і збільшення амплітуди.

У 67 % обстежених в неврологічному статусі відмічались псевдобульбарні розлади у вигляді рефлексів орального автоматизму, у 35 % – пірамідної недостатності у вигляді поживавлення сухожильних рефлексів і анізорефлексії; у 56 % – симптоми статико-локомоторної атаксії, у 42 % хворих зафіксовані порушення чутливості у вигляді дистальної полінейропатії. Дані лабораторних досліджень хворих з ПЕ наведено в табл. 1.

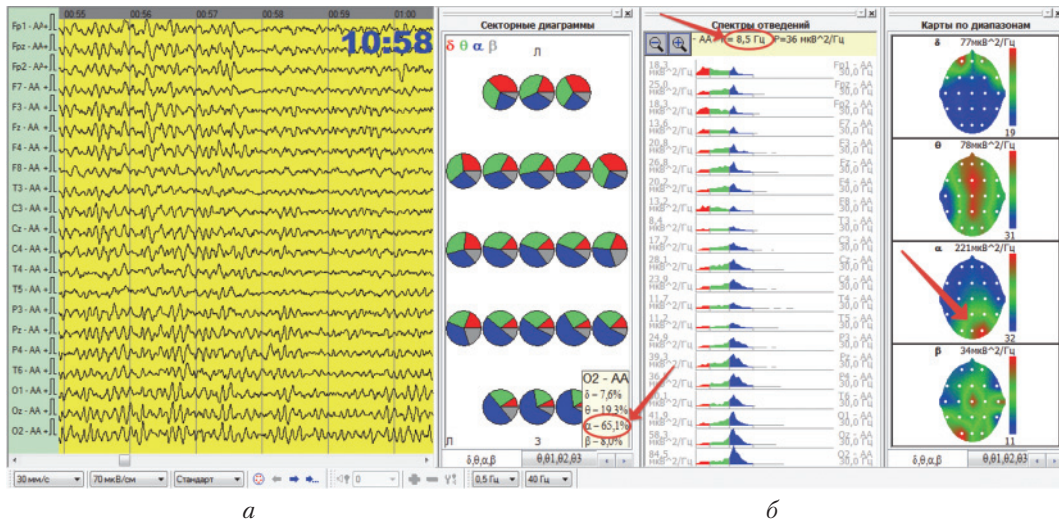
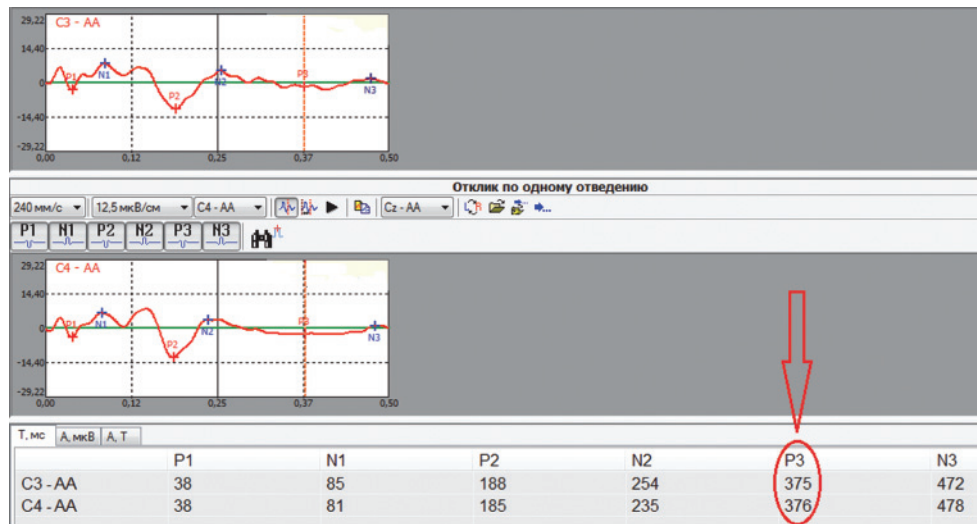
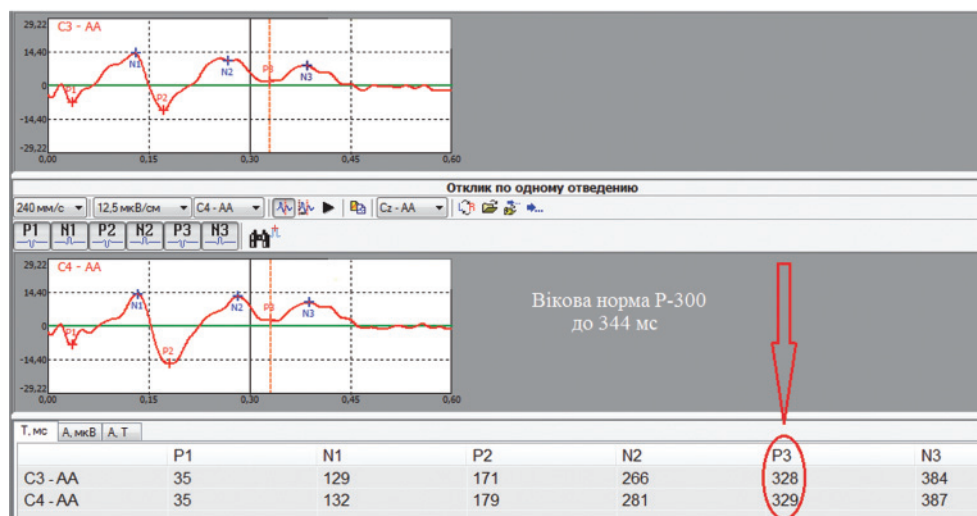


Рис. 2. Комп'ютерна електроенцефалографія хворого К., 45 років, до (а) і після (б) лікування



а



б

Рис. 3. Когнітивно викликані потенціали Р-300 хворого К., 45 років, до (а) і після (б) лікування

Таблиця 1. Порівняльна оцінка динаміки біохімічних показників під впливом лікування ($M \pm m$)

Показник	Група			
	I ($n = 34$)		II (контрольна) ($n = 17$)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	59,7 \pm 2,9	24,5 \pm 2,6*	49,0 \pm 2,4	26,0 \pm 2,1*
АлАТ, ОД/л	109,0 \pm 3,7	51,0 \pm 2,4*	94,0 \pm 2,7	58,0 \pm 3,2*
АсАТ, ОД/л	87,0 \pm 3,1	44,0 \pm 2,3*/**	82,0 \pm 1,4	66,0 \pm 2,9
ГГТП, ОД/л	112,8 \pm 2,3	49,1 \pm 2,5*/**	99,1 \pm 2,9	77,6 \pm 2,8
Холестерин, мкмоль/л	6,1 \pm 0,7	5,9 \pm 0,8	6,4 \pm 0,6	6,5 \pm 0,4
Загальний білок, г/л	54 \pm 3	65 \pm 4	55 \pm 5	62 \pm 3
Альбуміни, %	37,8 \pm 2,8	45,0 \pm 2,4	33,0 \pm 2,7	43,1 \pm 2,5

*Різниця між групами до та після лікування статистично достовірна ($P < 0,05$). **Різниця достовірна порівняно з групою контролю.

Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів у хворих основної групи (табл. 2) свідчить про достовірне зменшення пірамідних, атактичних, чутливих порушень, але зберігались псевдобульбарні, екстрапірамідні порушення, що, імовірно, можна пояснити стійкими морфологічними змінами речовини головного мозку під впливом гіпоксії.

Таблиця 2. Динаміка об'єктивних неврологічних симптомів в обстежених хворих

Неврологічний симптом	Група							
	I ($n = 34$)				II (контрольна) ($n = 17$)			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Центральний парез мимічної мускулатури	3	9	2**	6	2	12	2	12
Рефлекс Маринеску – Радовичи	17	50	10*/**	29	10	59	10	59
Парези кінцівок	4	12	3	9	2	12	3*	8
Анізорефлексія	12	35	5*	15	7	29	5	15
Патологічні стопні знаки	11	32	9**	26	16	80	15	75
Порушення чутливості	10	29	3*/**	9	6	35	5	15
Атаксія	25	74	7*/**	21	12	71	11	65
Екстрапірамідні порушення	5	15	4**	12	1	6	1	6

*Різниця між групами до та після лікування статистично достовірна ($P < 0,05$). **Різниця достовірна порівняно з групою контролю.

При дослідженні вираженості суб'єктивних симптомів на фоні прийому ларнаміну виявлено достовірне зменшення головного болю і втомлюваності ($P < 0,05$). Зменшення загального бала за МШОКФ також досягло достовірної різниці ($P < 0,05$) – спостерігалось достовірне покращання конструктивного праксису, мовної активності, а покращання пам'яті характеризувалось позитивною тенденцією ($P = 0,06$).

При порівнянні когнітивних порушень в обох групах до лікування не було виявлено достовірної різниці, тобто групи були порівнянні.

Після лікування відмічено достовірну різницю між обома групами за МШОКФ (загальний бал; $P < 0,05$), що проявлялось у покращанні виконання тесту за обсягом вільного запам'ятовування, зменшенні часу виконання тестів напам'ять як в зоровій, так і в слуховій рецепції, збільшенням мовної активності хворих, що істотно прискорило процес одужання.

У 82 % хворих з I та II ступенями тяжкості ПЕ через 10 днів від початку введення препарату відмічали позитивну динаміку у вигляді зменшення астеничного синдрому, емоційної лабільності, тоді як у II групі позитивну динаміку спостерігали тільки у 37 %.

У результаті дослідження виявлена добра переносимість ларнаміну. Побічних явищ протягом всього терміну прийому препарату не відмічалось.

Висновки. Включення до комплексної терапії хворих з ПЕ препарату ларнамін (L-орнітин-L-аспартату) сприяє зменшенню патологічної неврологічної симптоматики, покращує когнітивні функції – праксис, слухову, зорову пам'ять, збільшує мовну активність, поліпшує функціональний стан печінки порівняно з хворими ІІ (контрольної) групи, що дозволяє рекомендувати його застосування в комплексній терапії ПЕ. Рання діагностика, правильне та своєчасне лікування ПЕ можуть запобігти прогресуванню цього ускладнення.

Список літератури

1. Bajaj J. S., Heuman D. M., Hylemon P. B. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus GG modulates gut microbiome, metabolome and endotoxemia in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 39, N 10. – P. 1113–1125.
2. Bass N. M., Mullen K. D., Sigal S. et al. Rifaximin is Effective in Maintaining Remission in Hepatic Encephalopathy: results of a Large, Randomized, Placebo-Controlled // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (Suppl. 1). – P. 539.
3. Bass N. M., Mullen K. D. Rifaximin Treatment in Hepatic Encephalopathy // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1071–1081.
4. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. Encephalopathy – Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final Report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998 // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 716–721.
5. Hassanein T. I., Blei A. T., Perry W. et al. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 3 – P. 102.
6. Montagnese S., Amodio P., Morgan M. Y. Methods for diagnosing hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a multidimensional approach // *Metab. Brain Dis.* – 2004. – Vol. 19. – P. 281–312.
7. Randolph C., Hilsabeck R., Kato A. et al. Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines // *Liver International.* – 2009. – Vol. 29. – P. 629–635.
8. Sanjyal A. J., Freedman A. M., Shiffman M. L. et al. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. – P. 46–55.
9. Wong F., O'Leary J. G., Reddy K. R. et al. North American Consortium for Study of End-Stage Liver Disease. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145, N 6. – P. 1280–1288.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЁНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

В. А. Мойсеєнко, Э. Г. Манжалий, О. С. Солонович, Т. Д. Никула (Киев)

Приведены данные о положительном опыте применения при печёночной энцефалопатии на фоне цирроза печени L-орнитин-L-аспартата (препарат ларнамин), эффективность которого обусловлена его компонентами (аминокислоты, орнитин и аспартат) и механизмом детоксикации аммиака: синтезом мочевины и глутамина, которые улучшают метаболизм, увеличивают продукцию энергии в цикле Кребса, способствуют восстановлению клеточной мембраны, обуславливают противовоспалительное и дезинтоксикационное действие.

Ключевые слова: цирроз печени, энцефалопатия, орнитин, аспартат, ларнамин.

FEATURES PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT HEPATIC ENCEPHALOPATHIES IN PATIENTS WITH HEPAR CIRRHOSIS

V. O. Moyseyenko, E. G. Manzhaliy, A. S. Solonovych, T. D. Nykula (Kyiv, Ukraine)

Bohomolets National Medical University

The data on the positive experience with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis liver L-ornithine-L-aspartate (drug larnamyn), the effectiveness of which is provided by its components (amino acids, ornithine and aspartate) which improve metabolism, ammonia detoxification mechanism, production of energy in the Krebs cycle, promote restoration of the cell membrane, and carried out anti-inflammatory and detoxicative effect.

Key words: hepar cirrhosis, encephalopathy, ornithine, aspartate, larnamyn.