

Л.Ю. Ильченко*^{1,2}, И.Г. Никитин¹

¹— Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения, Москва, Россия

²— Государственное учреждение здравоохранения «Городская больница имени В.М. Буянова» Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ?

L.Yu. Ilchenko*^{1,2}, I.G. Nikitin¹

¹Internal Medicine Department N 2 of the Russian National Research Medical University n.a. Pirogov, Moscow, Russia

²The City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

HYPERAMMONIUM IN PATIENTS WITH PRECIRRHOSIS STAGE: CLINICAL REALITY?

Резюме

Аммиак относится к основным нейро- и цитотоксическим метаболитам в организме человека. Установлены его гепатотоксические свойства. Аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы, дозозависимо снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звездчатых клеток, способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутриспеченочной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии. В статье рассматриваются причины гипераммониемии при патологических состояниях и нарушениях физиологических функций. Повышенное содержание аммиака ассоциировано не только с различными нейропсихическими нарушениями при циррозе печени, но и наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Отражением наличия минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими гепатитами являются когнитивные нарушения, которые проявляются снижением концентрации внимания, в частности, при управлении автомобилем. Воздействие на гипераммониемию становится мишенью для терапии при стеатогепатитах различной этиологии. У пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии применение пероральной формы L-орнитина-L-аспартата эффективно снижает уровень аммиака в крови, улучшает когнитивные функции и положительно влияет на функциональное состояние печени.

Ключевые слова: *стеатоз, стеатогепатит, хронический гепатит C, печеночная энцефалопатия, гипераммониемия, L-орнитина-L-аспартам*

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ? Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 186-193. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

Abstract

Ammonia belongs to the common neuro- and cytotoxic metabolites in the human. It is established that ammonia has hepatotoxic properties. Ammonia induces the formation of oxygen active forms, reduces the activity of endothelial NO synthase, dose-dependently decreases the cellular metabolism and proliferation of stellate cells, and promotes fibrogenesis, disturbance of intrahepatic hemodynamics and, accordingly, the formation of portal hypertension. The article demonstrates causes of hyperammonemia in pathological conditions and disturbance of physiological functions. The increased level of ammonia is associated not only with various neuropsychiatric disorders in liver cirrhosis, but also is shown in patients with chronic liver disease (CLD) at the precirrhosis stage. The presence of minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis is a cognitive impairment, which manifests as a decrease in concentration, in particular when driving. The effect on hyperammonemia becomes a target for therapy in steatohepatitis of various etiologies. The use of the oral form of L-ornithine-L-aspartate effectively reduces the level of ammonia in the blood, improves cognitive function and positively affects the functional state of the liver in patients with CLD at the precirrhosis stage.

Key words: *steatosis, steatohepatitis, chronic hepatitis C, hepatic encephalopathy; hyper-ammonemia, L-ornithine-L-aspartate*

For citation: Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. HYPERAMMONIUM IN PATIENTS WITH PRECIRRHOSIS STAGE: CLINICAL REALITY? The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 186-193. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

*Контакты/Contacts. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

eNOS — NO-синтаза, LOLA — L-орнитин-L-аспартат, NH_3 — аммиак, NH_4^+ — ион аммония, NO — оксид азота, АТФ -аденозинтрифосфат, ВЗП — вызванные зрительные потенциалы, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, КЧСМ — критическая частота слияния мельканий, МПЭ — минимальная печеночная энцефалопатия, НАДН — никотинамидадениндинуклеотид, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ПДД — правила дорожного движения, ПЭ — печеночная энцефалопатия, ТСЧ — тест связи чисел, ХГ — хронический гепатит, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ХЗП — хронические заболевания печени, ЦНС — центральная нервная система, ЦП — цирроз печени

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой спектр неврологических или психических (когнитивных или поведенческих) нарушений, которые наблюдаются у пациентов с печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием. Клиническая картина при ПЭ отличается многообразием — от минимальных, субклинических, до выраженных проявлений, которые могут завершиться комой [1, 2].

Патогенез ПЭ не совсем расшифрован, имеет в своей основе сложный многофакторный характер. Последние годы обсуждается несколько гипотез, но значительная часть доказательств указывает на аммиак в качестве главной причины нарушений функций мозга, а воздействие на гипераммониемию становится мишенью для терапии [3, 4]. Однако несмотря на понимание важности роли аммиака в патогенезе ПЭ, существенным для ее развития является не столько его повышенный уровень в крови, сколько величина аммиака, проникающего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [5].

Аммиак и его метаболизм

Аммиак — конечный продукт азотистого обмена в организме человека. В нормальных условиях постоянно поддерживается баланс азота и аммиака. До 60% аммиака образуется в печени при дезаминировании глутамина и других аминокислот, небольшое количество — при распаде глутамина в тонкой кишке и в мышцах при физических нагрузках. Кроме того, содержащаяся в желудочно-кишечном тракте микрофлора разлагает белок и мочевину, вследствие чего также образуется некоторое количество аммиака [6].

В крови здорового человека нормальный уровень аммиака (NH_3) изменяется от 15 до 60 мкг/100 мл (21–50 мкмоль/л). В тканях и межклеточных жидкостях в норме аммиак связывает протон и присутствует в виде ионизированной формы — иона аммония (NH_4^+). Концентрация неионизированного NH_3 незначительна (около 1%), и он не проникает через ГЭБ. Содержание иона аммония в свежей плазме составляет менее 20 мкг на 100 мл, что подтверждает чрезвычайную эффективность биохимических реакций освобождения от этого высокотоксичного вещества.

Известно несколько механизмов, участвующих в обезвреживании аммиака, основной из них реализуется в перипортальных гепатоцитах печени. Так, в орнитиновом цикле Кребса-Гензеляйта, из 100 г белка, поступающего с пищей, образуется около 30 г мочевины, которая выводится почками. Кроме того, аммиак метаболизируется при образовании глутамина из глутамата в перивенозных гепатоцитах печени, мышцах и в головном мозге (в астроцитах), а также при аминировании альфа-кетокислот в синтезе аминокислот [3, 6].

Причины гипераммониемии

Повышение содержания аммиака в крови определяется как гипераммониемия. Являясь токсичным соединением, аммиак у здорового человека присутствует в крови в относительно невысоких концентрациях, однако даже небольшое повышение оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего, на центральную нервную систему (ЦНС). Симптомы отравления проявляются при превышении содержания аммиака в 2–3 раза.

В реальной клинической практике выделяют 2 основных варианта гипераммониемий:

1. приобретенные гипераммониемии вследствие развития цирроза печени (ЦП) и/или портосистемного шунтирования;
2. наследственные гипераммониемии — как результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины.

Увеличение аммиака в крови — это индикатор изменения его метаболизма в печени. Так, в ранее проведенных исследованиях, при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и при циррозе печени (ЦП) было показано снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины и синтеза глутамина в гепатоцитах на 20% и 50% соответственно в сравнении со здоровыми лицами [7, 8]. Повышение уровня аммиака в крови ассоциировано с различными патологическими состояниями или нарушениями физиологических функций [1, 2, 9].

Гипераммониемия характерна не только для пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, но может наблюдаться при кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов

и без ЦП, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, лейкозе, шунтирующих операциях, при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжёлом тиреотоксикозе) и др.

Кроме того повышенный уровень аммиака отмечается при синдроме Рейе (приобретенный дефицит ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины и, как следствие, микровезикулярное ожирение печени), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах.

Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при обширных ожогах, синдроме сдавления или размозжения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, сепсисе и т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет.

Высокобелковая диета, голодание, переедание, интенсивные физические нагрузки (в основном у мужчин и культуристов), роды также приводят к увеличению этого токсина в организме.

Повышению содержания аммиака в крови способствует прием ряда лекарственных препаратов, а именно: салицилатов, тетрациклина, аспарагиназы, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты, этакриновой кислоты, изониазида и др.

Гипераммониемия может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя, при применении психоактивных наркотических веществ. А курение даже одной сигареты повышает уровень аммиака в крови на 10 мкмоль/л.

Аммиак — эндогенный токсин

Аммиак относится к основным нейротоксическим метаболитам в организме человека. Повышенное поступление аммиака через ГЭБ истощает запасы глутамата и, напротив, способствует избыточному накоплению глутамина в головном мозге (в реакции обезвреживания аммиака под действием глутаминсинтетазы), что вызывает набухание и отек астроцитов, подавление синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), нарушение трансмембранного переноса электролитов (Na^+ и K^+), тем самым ухудшая химическую нейромедиацию. Кроме того, при недостаточно эффективном обезвреживании аммиака отмечается снижение концентрации α -кетоглутарата (продукт метаболизма глутамата), угнетение трансаминирования и синтеза нейромедиаторов. Эти патологические процессы, наряду с усилением алкалоза при гипераммониемии, увеличивают гипоксию и гипоэнергезацию астроцитов, нейронов и, в конечном результате, приводят к развитию ПЭ [6].

Помимо нейротоксических, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в том числе и гепатотоксическими свойствами, что нашло подтверждение в новых данных, полученных в последние годы [10, 11].

Так, в печени при наличии лишь стеатоза, еще в отсутствие клинических проявлений воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, дозозависимо снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звездчатых клеток, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутрипеченочной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии.

Минимальная печеночная энцефалопатия

При ПЭ оценивают различную степень выраженности нейропсихических симптомов, отражающих изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечных нарушений. Существует 4 степени тяжести ПЭ (от легкой степени до комы). Кроме того, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) выделяют также минимальную печеночную энцефалопатию (МПЭ), при которой выявление нейропсихической симптоматики требует выполнения различных психометрических тестов, а при обычном клиническом обследовании проявления ПЭ не обнаруживаются. Это, прежде всего, может касаться пациентов с ХЗП на доцирротической стадии. Ранее МПЭ определялась как латентная или субклиническая ПЭ.

Отражением наличия МПЭ являются когнитивные нарушения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики. При этом состоянии у пациентов отмечается снижение внимания, оперативной памяти, трудности с принятием решений, а также снижается способность к управлению автомобилем, изменяется почерк. В целом появление МПЭ ухудшает качество жизни и повышает риск развития клинически выраженной ПЭ.

Для выявления МПЭ предложено множество тестов. В реальной клинической практике наибольшее применение нашли тест связи чисел (ТСЧ), тест цифра-символ и тест линий [1]. Они выявляют у пациентов нарушения визуально-пространственной ориентации, быстроты познавательной деятельности, точности тонкой моторики. Для уменьшения эффекта обучения с целью динамической оценки МПЭ применяют также определение вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) головного мозга, критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ). Кроме того, в научных исследованиях для оценки нейропсихи-

ческого статуса используют так называемую «Батарею многократных тестов» (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status — RBANS), включающую тест на проверку зрения, запоминание разномысловых слов из списка, текста (рассказа) или цифр, тест на ассоциативность, копирование фигуры, счет в обратном порядке или с интервалом в 3, различные шкалы (шкалы тревожности, депрессии, нарушений сна) [12, 13]. Разработаны также тренировочные модели в виде либо компьютерных игр, либо обучающих программ, воспроизводящих реальные ситуации, позволяющие на основании снижения внимания, запаздывания принятия решений, снижения способности к управлению автомобилем, выявлять МПЭ.

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени на доцирротической стадии: клиническая реальность?

Ни у кого нет сомнения о возможности развития ПЭ у больных ЦП. Для ее выявления используются различные методы, однако клинические проявления ПЭ могут быть неочевидными и это затрудняет оценку заболеваемости и распространенности. На момент установления диагноза ЦП распространенность явной ПЭ составляет 10–14% [14]. МПЭ встречается у 20–80% пациентов с ЦП [15, 16]. Вместе с тем в реальной клинической практике часть пациентов с ХЗП на доцирротической стадии отмечает снижение памяти и внимания, изменение настроения, потерю интереса к ранее важным личностным ценностям и др. Наблюдаются также трудности с принятием решений, участвовавшие ошибки при вождении автомобиля. Эти проявления требуют интерпретации, исключения других причин, которые могут привести к указанным нарушениям (в частности, сосудистой патологии, метаболических или электролитных нарушений, психических заболеваний и др.).

Последние годы позволили накопить данные о диагностике МПЭ у пациентов со стеатозом, хроническими гепатитами С (ХГС) и В (ХГВ), алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами (НАСГ), также у пациентов с начальными изменениями печени констатировать наличие гипераммониемии [17–20], вследствие которой возникают когнитивные нарушения, особенно проявляющиеся в стрессовых ситуациях, требующих принятия решения [17–21].

Так, в наших исследованиях при выполнении психометрических тестов у 78% (109/140) обследованных пациентов с различной степенью выраженности фиброза, включая пациентов с хроническим гепатитом (ХГ), было выявлено достоверное повышение время ТСЧ и у 40,7% (57/140) — снижение частоты восприятия мерцания ВЗП (аппарат Hepatonorm-

анализатор, Германия) [18]. Получена отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,53$; $p < 0,01$) между показателями восприятия частоты мерцания ВЗП и временем выполнения ТСЧ, а также их изменениями по мере нарастания выраженности ПЭ. Применение спектрофотометрического метода определения аммиака позволило зафиксировать его повышенное содержание в венозной крови (до 89 мкг/дл) у 57/78 (78,1%) пациентов с ХЗП на доцирротической стадии (ХГ), что может быть причиной развития МПЭ в этой группе.

Коррекцию гипераммониемии у пациентов с ХЗП на доцирротической стадии осуществляли с помощью L-орнитина-L-аспартата (LOLA) в дозе 15 г гранулята в сутки в течение 2 недель. Получена нормализация уровня аммиака, улучшение выполнения психометрических тестов [18].

Отражением наличия МПЭ у пациентов с ХГС могут стать когнитивные нарушения, которые проявляются снижением концентрации внимания при управлении автомобилем [21].

С целью установления связи между частотой нарушений Правил дорожного движения (ПДД) и наличием минимальных признаков поражения печени проведено исследование «Смарт Радар». Было обследовано 60 мужчин с наличием МПЭ и ХГС низкой степени активности. Все пациенты регулярно занимались вождением автомобиля. Проводился ТСЧ, определялись КЧСМ и содержание NH_4^+ в плазме крови, анализировались данные о частоте нарушений ПДД. Все пациенты с ХГС получали LOLA в дозе 12 г/сут каждые 2 месяца с последующим перерывом в 2 месяца. Длительность исследования составила 12 месяцев. В результате проведенной терапии у пациентов с ХГС улучшилась концентрация внимания при управлении транспортными средствами — достоверно уменьшилась частота нарушений ПДД, время выполнения ТСЧ, отмечено увеличение КЧСМ в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы. Кроме того в плазме крови снизилась средняя концентрация NH_4^+ (с $141,8 \pm 35,8$ μM до $91,8 \pm 32,6$ μM ; $p < 0,003$) [21].

Таким образом, при дробном методе терапии LOLA получено снижение содержания аммиака, улучшение когнитивных функций и, как следствие, уменьшение частоты нарушений ПДД — одного из ведущих проявлений МПЭ.

В другом исследовании у 37 пациентов с НАЖБП и ХГС, имеющих 1-2 стадии фиброза, оценивали при гипераммониемии эффективность разных вариантов лечения с применением пероральной формы LOLA [20]. Через 6 месяцев после первого курса терапии (9 г/сут. в течение 4 недель) уровень аммиака в венозной крови, определяемый энзиматическим методом, сохранялся в пределах референсных значений у 25 пациентов. У 12 (32,4%) больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения препаратом в той же суточной дозе по

Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ*

АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**



1 **ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

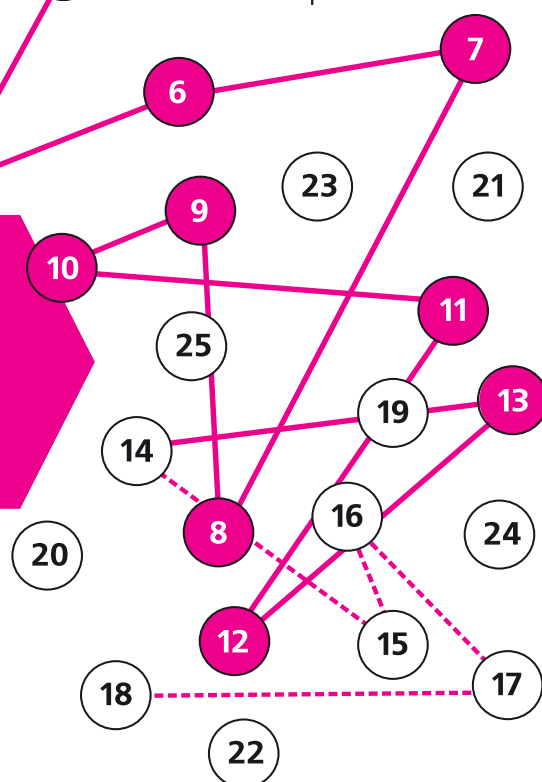
2 **НОРМАЛИЗУЕТ**
«ПЕЧЕНОЧНЫЕ» ПРОБЫ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)***

3 **СНИЖАЕТ**
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4 **УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом гастроэнтерологов России при жировой болезни печени (НАЖБП)

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». **R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. ***Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

10 дней каждого месяца в течение 12 недель. После завершения терапии в этой группе пациентов уровень аммиака в крови снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л, что соответствовало показателям контрольной группы здоровых лиц [20].

Были сделаны важные выводы о том, что гипераммониемия встречается у больных с ХЗП (НАЖБП и ХГС) на доцирротической стадии; наблюдается рецидивирующее течение гипераммониемии и применение пероральной формы LOLA эффективно снижает уровень аммиака в крови при разных вариантах курсового лечения.

Прогрессирование фиброза является ключевым механизмом, приводящим к развитию ЦП и его осложнений, определяющим увеличение смертности у пациентов с НАЖБП. В связи с этим снижение уровня аммиака, как гепатотоксина, может стать новой мишенью в лечении неалкогольного стеатогепатита [22].

«Гепатопротективные» свойства LOLA

Препарат LOLA обладает рядом положительных свойств, позволяющих отнести его к препаратам, обладающим гепатопротективными свойствами (достаточно полная абсорбция, наличие, эффекта «первого прохождения» через печень, подавление фиброгенеза, естественный метаболизм при патологии печени, отсутствие токсичности и др.) [23].

В гепатоцитах орнитин-аспартат способствует увеличению синтеза НАДН (никотинамидадениндинуклеотида) и препятствует снижению содержания АТФ (аденозинтрифосфата) в результате уменьшения цитолиза под влиянием аланина, который синтезируется при метаболизме аспартата. Кроме того, вследствие трансаминирования с α -кетоглутаратом орнитин приобретает антиоксидантные свойства [24].

В многочисленных исследованиях были установлены гепатопротективные свойства препарата LOLA, что позволяет его эффективно применять у пациентов с ХЗП различной этиологии [25-31].

Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, проведенного в Германии в 2001 г., с участием 1 167 пациентов с ХЗП, включая 648 больных НАСГ и 253 — с ХГ, продемонстрировали высокую эффективность (снижение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы на 40-50%) и хорошую переносимость LOLA [25].

В ходе клинических исследований у пациентов со стеатозом, стеатогепатитом различной этиологии получено уменьшение астенического, диспепсического и болевого синдромов, нормализация повышенной массы тела, что позволило расширить по-

казания к применению препарата LOLA [32]. Была продемонстрирована терапевтическая эффективность пероральной формы LOLA, что проявлялось в улучшении функционального состояния печени, позитивном влиянии на липидный обмен, уменьшении когнитивных нарушений и улучшении качества жизни [27-31].

В процессе орнитинового цикла LOLA участвует в синтезе аргинина, при стимуляции которого увеличивается продукция оксида азота (NO), под влиянием которого улучшается кровоток в печени, мышцах, головном мозге и др.

Таким образом, LOLA, воздействуя на портопеченочную гемодинамику, способствует улучшению внутрипеченочного кровотока, что было получено при выполнении полигепатографии у пациентов с ХГ различной этиологии, включая НАСГ [33].

Коррекция нарушений портопеченочного кровотока — это важный аспект патогенетической терапии, ее эффективность позволит улучшить процессы регенерации клеток печени, уменьшить прогрессирование ХЗП.

Новые возможности определения аммиака

Аммиак относится к важнейшим нейротоксинам, однако в реальной клинической практике отсутствуют методы его определения в головном мозге. Для оценки его содержания в крови разработаны различные методы — ионометрический, спектрофотометрический, ферментативный и др. Однако большинство методов количественного определения аммиака достаточно трудоемки, поскольку необходимо соблюдать режим охлаждения, технику забора образца крови. Так длительное применение жгута или сжатие кулака может привести к повышению его концентрации и ложнопозитивному результату. Кроме того, измерение должно проводиться в максимально короткие сроки после забора крови, поскольку концентрация аммиака увеличивается прямо пропорционально периоду хранения образца. Следует также учитывать наличие некоторой артериовенозной разницы в содержании аммиака в сосудах, которая в покое в венозной крови ниже, чем в артериальной. Это обусловлено связыванием аммиака в мышечной ткани.

Идеальным для количественного определения аммиака является экспресс-тест у постели пациента. С этой целью разработан портативный анализатор PocketChem BA, позволяющий определить уровень аммиака в цельной крови методом микродиффузии. Ионы аммиака из образца крови (20 мкл) при нанесении на индикаторную полоску, пропитанную солью борной кислоты, переходят в газообразное состояние и, попадая на индикатор (бромкрезоловый зеленый) изменяют его цвет. Степень изменения цвета пропорциональна концентрации образовавшегося

аммиака (диапазон измерения — 8-285 мкмоль/л, время выполнения теста — 180 с). Аппарат имеет минимальные размеры — уменьшается на ладони взрослого человека, прост в работе и может использоваться самим пациентом [34].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. 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; 60: 715-735.
- Hadjihambi A., Arias N., Mohammed Sh., Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol. Int.* 2018; 2018; 2: 135-147.
- Tranah T.H., Paolino A., Shawcross D.L. Pathophysiological Mechanisms of Hepatic Encephalopathy. *Clinical Liver Disease.* 2015; 5: doi: 10.1002/cld.445.
- Kornerup L.S., Gluud L.L., Vilstrup H., Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018; 20(5): 21. doi: 10.1007/s11894-018-0627-8.
- Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2004; 19: 345-349.
- Северин Е.С. Биохимия, ГЭОТАР-Медиа: 2004; 784 с. Severin E.S. Biochemistry, GEOTAR-Media: 2004; 784 p. [in Russian].
- Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 1988; 18: 535-542.
- Hassinger D., Steeb R., Gerok W. Ammonium and bicarbonate homeostasis in chronic liver disease. *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 175-182.
- Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry.* 2012; 49: 214-228.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 823-833. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019. Epub 2015 Dec 2.
- Ghallab A., Cellière G., Henkel S.G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology.* 2016; 64: 860-871.
- Suraweera C., Anandakumar D., Dahanayake D. et al. Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Ceylon Med. J.* 2016; 61(4): 167-170.
- Shura R.D., Brearly T.W., Rowland J.A. et al. Send to RBANS validity indices: a systematic review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2018 May 16. doi: 10.1007/s11065-018-9377-5.
- Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682.
- Romero-Gomez M., Cordoba J., Jover R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879-885.
- Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2: 785-790.
- Ильченко Л.Ю., Шапошникова Н.А., Винницкая Е.В. и др. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гепатология.* 2005; 5: 4-9. Ilchenko L.Yu., Shaposhnikova NA, Vinnitskaya E.V. et al. Early diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2005; 5: 4-9 [in Russian].
- Ильченко Л.Ю., Топчеева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Consilium medicum.* 2007; 1: 23-28. Ilchenko L.Yu., Topcheeva O.N., Vinnitskaya E.V et al. Clinical aspects of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver diseases. *Consilium medicum.* 2007; 1: 23-28 [in Russian].
- Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2015; 6: 24-26. Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage. *Clinical prospects of gastroenterol., hepatol.* 2015; 6: 24-26 [in Russian].
- Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями и печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 16: 6-9. Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Use of oral L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in the treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage. *Effect. Pharmacother.* 2017; 16: 6-9 [in Russian].
- Буеверов А.О., Мациевич М.В., Богомолов П.О., Уварова О.В. Последствия когнитивных нарушений и возможности их коррекции при минимальной печеночной энцефалопатии у больных хроническим гепатитом С генотипом 1. *РЖГГК;* 2017; 1: Приложение № 49: 57. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Uranova O.V. Implications of mental disorders and correction of minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C, genotype 1. *RJGHC;* 2017: Appliation N 49: 111 [in Russian].
- De Chiara F., Habiesion A., Davies N. et al. Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcogolic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OP-OCR002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. Presented at: International Liver Congress 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver, Amsterdam, Netherlands, 2017.
- Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2007; 59: 1559-1560.
- Necam K. Effect of in vivo treatment with ornitin-aspartate heparmerz on the activity and expression of superoxidizedismutase SOD in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatol.* 1991; 11: 75-81.
- Grüngreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. *Med. Welt.* 2001; 52: 219-226.
- Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 9-14.
- Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum.* 2010; 1: 35-38.

Osipenko M.F., Redkina A.V., Bikbulatova E.K. et al. Evaluation of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of NASH. *Consilium Medicum*. 2010; 1: 35-38 [in Russian].

28. Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л. Гепат-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Ліки України*. 2011; 7: 64-70. Solovyova H.A., Kvacheniuk E.L. Hepa-Merz in treatment of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Drugs of Ukraine*. 2011; 7: 64-70 [in Russian].

29. Дворкина Н.В., Холина И.М., Ермолова Т.В. т др. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом. *Современная гастроэнтерология и гепатология*. 2012; 1: 1-5. Dvorkina N.V., Holina I.M., Ermolova T.V. et al. The effectiveness of L-ornithine-L-aspartate in patients with steatohepatitis. *Modern Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 1: 1-5 [in Russian].

30. Ткач С.М. Орнитин-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами. *Здоров'я України*. 2013; 3: 60-61. Tkach S.M. Ornithine-aspartate as a universal hepatoprotector-detoxicant with pleiotropic effects. *Health of Ukraine*. 2013; 3: 60-61 [in Russian].

31. Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И., Журавлева М.В. Опыт применения орнитина аспартата и пробиотика Биофлорум форте в лечении нетяжелых форм алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 5: 45-52. Ilchenko L.Y., Melnikova L.I., Zhuravleva M.V. Experience of ornithine aspartate (Hepa-Merz) and probiotics bioflorum forte in the treatment of non-severe forms of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016; 5: 45-52 [in Russian].

32. URL: www.merz.ru (Дата обращения: 05.05. 2018). URL: www.merz.ru (Date of circulation: 05.05. 2018).

33. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сорлогуб Т.В. и др. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016; 15: 58-66. Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V. et al. Portohepatic hemodynamic disturbances in patients with chronic liver disease at the initial stages of fibrosis and their correction. *Pharmateca*. 2016; 15: 58-66 [in Russian].

34. URL: http://lab-medica.ru/biohimicheskie-analizatory/pocketchem_ba (Дата обращения: 05.05. 2018). URL: http://lab-medica.ru/biohimicheskie-analizatory/pocketchem_ba (Date of circulation: 05.05. 2018).

Ⓐ

Статья получена/Article received 03.05.2018 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication 21.05.2018 г.

Критерии West-Haven и клиническое описание*

Критерии WestHaven, 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
Стадия I		<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
Стадия II	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
Стадия III		<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

Примечание: все патологические состояния должны иметь связь с печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтом

* ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ И АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ. *J. Hepatol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>