

МЕСТО L-ОРНИТИНА-L-АСПАРТАТА

В лечении хронических вирусных гепатитов



ГОЛУБОВСКАЯ О.А., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, главный внештатный инфекционист МЗ Украины, г. Киев, Украина

На сегодняшний день вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом передачи составляют значительную часть в патологии печени; среди таких гепатитов наиболее значимы в клиническом и эпидемиологическом отношении вирусные гепатиты В, С и D. Согласно глобальным оценкам, в 2015 году распространение HBV-инфекции в общей популяции в мире составило 3,5 %. Наиболее высокие показатели распространенности наблюдаются в Африке (6,1 %) и западной части Тихого океана (6,2 %). В целом 257 млн человек в мире живут с гепатитом В. Предполагается, что 65 миллионов женщин детородного возраста способны к вертикальной передаче HBV-инфекции своему потомству. Многие пациенты, особенно с циррозом печени и коинфекцией ВГВ/ВИЧ вынуждены длительно, часто — пожизненно принимать соответствующую терапию, при этом доля пациентов, которые достигнут желаемого результата лечения, по разным оценкам, составляет от 5 до 10 % и выше [12].

По данным ВОЗ, в 2015 году около 71 миллиона человек жили с HCV-инфекцией (около 1 % населения земного шара). В Восточно-Средиземноморском регионе наблюдается наибольший уровень распространенности — 2,3 %, а в Европейском регионе ВОЗ — наименьший — 1,5 %. Доля людей, живущих с HCV-инфекцией, растет с возрастом населения, поскольку кумулятивный риск заражения увеличивается с каждым прожитым годом. Также среди 36,7 млн человек с ВИЧ около 2,3 млн инфицированы и вирусом гепатита С (ВГС); распространенность анти-HCV у них составляет 6,2 %. Среди ВИЧ-инфицированных наибольший процент HCV-инфекции встречается у лиц, употребляющих наркотические вещества, — 82,4 %, у MSM¹ — 6,4 %, у лиц с рискованным поведением — 2,4 % [1, 12].

В 2015 году последствия вирусных гепатитов привели к 1,34 млн смертей, что сопоставимо со смертностью от туберкулеза (без ВИЧ-инфекции — 1,37 млн смертей) и превышает смертность от ВИЧ (1,06 млн) или малярии (0,4 млн). 96 % указанных смертей происходит в результате осложнений терминальных болезней печени, связанных с инфицированностью основными гемоконтактными вирусными гепатитами — 720 000 смертей связаны с осложнениями цирроза печени и 470 000 — с гепатоцеллюлярной карциномой [12].

По данным Украинского центра контроля и мониторинга за заболеваемостью МЗ Украины, в 2015 году среди 12 409 больных острыми вирусными гепатитами доля гепатита В составила 10,9 %, гепатита С — 4,7 %, хронического гепатита В (ХГВ) — 14,1 % и хронического гепатита С (ХГС) — 48,2 %. Кроме того, заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в целом выросла на 9,25 % (рис. 1, 2).

В 2015 году было зарегистрировано 5985 случаев ХГС, что на 10 % больше, чем в 2014 году (5445 случаев). В основном это лица с впервые выявленным диагнозом. К сожалению, большинство случаев заболевания ускользает от эпидемиологического надзора, поэтому часто для выявления распространенности ХГС используют так называемые оценочные данные, основанные на данных Совета Европы, ECDC², публикациях отечественных ученых. Согласно таким оценкам, распространенность ХГС у лиц старше 15 лет составляет 8,9 %.

Как показано на рис. 1 и 2, наибольший уровень инфицированности гепатитами В и С наблюдается в Николаевской, Запорожской, Сумской, Харьковской и Ивано-Франковской областях.

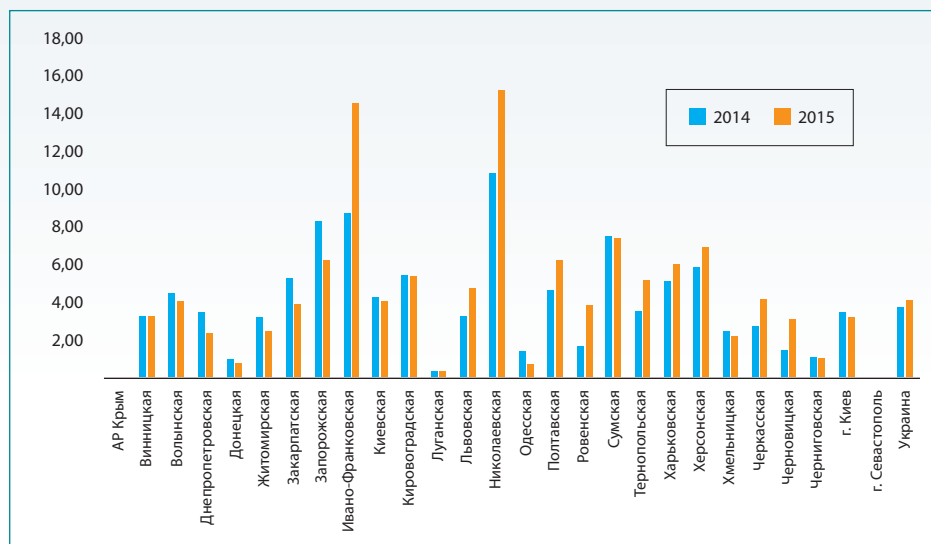


Рисунок 1. Заболеваемость хроническим гепатитом В в 2014–2015 гг. (на 100 тыс. населения, данные Украинского центра контроля и мониторинга за заболеваемостью МЗ Украины)

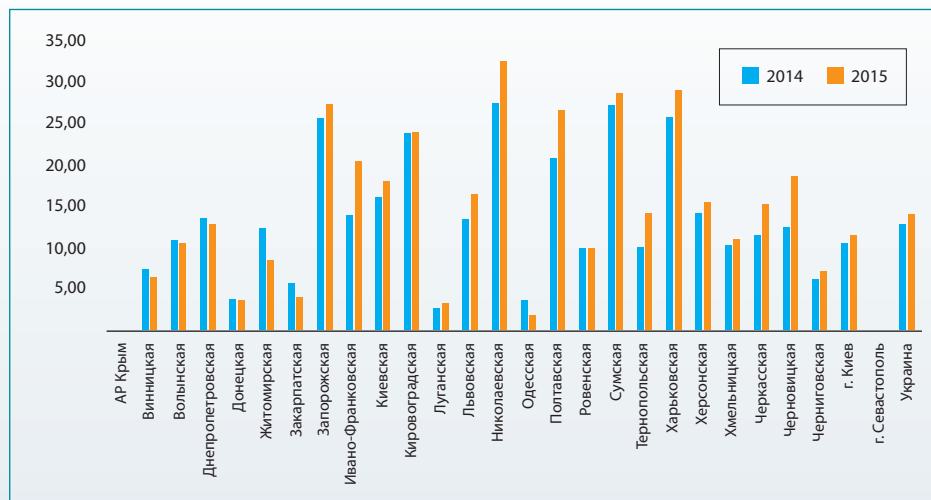


Рисунок 2. Заболеваемость хроническим гепатитом С в 2014–2015 гг. (на 100 тыс. населения, данные Украинского центра контроля и мониторинга за заболеваемостью МЗ Украины)

Причиной повышения заболеваемости хроническими гемоконтактными гепатитами в последние годы считают отсутствие лабораторного контроля за наличием маркеров инфицирования некоторых индикаторных групп населения, своевременной диагностики на ранней стадии в широкомасштабной клинической практике, сохраняющаяся низкая осведомленность об особенностях заболевания как среди медицинских работников, так и среди населения в целом [12].

Особенностью течения хронических вирусных гепатитов В и С является, как

правило, длительное отсутствие клинических симптомов, заставляющих больных обращаться к врачу. Кроме того, если гепатит В в дебюте заболевания все-таки чаще манифестирует с появлением соответствующих симптомов заболевания (острый процесс), то гепатит С, являясь первично-хроническим заболеванием, не имеет такой особенности. Вследствие этого, а также сохраняющегося отсутствия настороженности в широкомасштабной клинической практике по отношению к вирусным гепатитам, диспансеризации и в целом профилактического направления

медицинской помощи в Украине мы и наблюдаем ежегодный рост впервые выявленного гепатита С (реже — В) уже на стадии цирроза печени, в т.ч. и декомпенсированного. Однако, даже если пациент по разным причинам обращается к врачу и у него выявляют маркеры ВГВ- или ВГС-инфекции, достаточно распространенной ошибкой является гиподиагностика компенсированного цирроза печени. Как мы неоднократно уже отмечали в своих публикациях, происходит это по нескольким причинам. Первое — переоценка результатов неинвазивных методов исследования. Согласно современным рекомендациям, для неинвазивной диагностики фиброза печени можно использовать несколько наиболее распространенных методов — фиброскан, фибротест. Однако следует помнить, что на результаты указанных исследований влияет множество факторов — избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 м/см²), повышение билирубина из-за причин, не связанных с хроническим гепатитом (синдром Жильбера, гемолиз, подпеченочный холестаз, прием рибавирина), при снижении концентрации гаптоглобина в результате выраженного гемолиза (протез сердечного клапана), обострение хронических воспалительных процессов. Также довольно часто имеет место неправильная трактовка результатов УЗИ печени. Необходимо помнить, что при диагностике диффузных поражений органа основное внимание следует уделять изменениям в его паренхиме, а не размерам, которые имеют второстепенное значение, т.к. могут длительное время быть в пределах нормы, например при атрофическом циррозе печени (рис. 3).

Таким образом, для избежания ошибок в определении фиброза печени мы рекомендуем оценивать его в комплексе с другими инструментальными методами, а также с лабораторными данными (например, с уровнем альбумина крови). Известно, что большинство схем лечения ХГС зависят от стадии фиброза печени. Следует отметить, что в эпоху безынтерфероновых рибавиринсодержащих схем лечения заболевания правильная диагностика стадии фиброза имеет особое значение, ибо в противном случае неправильно назначенная схема лечения приводит к рецидивам с формированием резистентности вируса к последующим

¹ MSM — мужчины, имеющие секс с мужчинами.

² ECDC — Европейский центр контроля заболеваемости.

ОРНІТОКС®

L-орнітин, L-аспартат

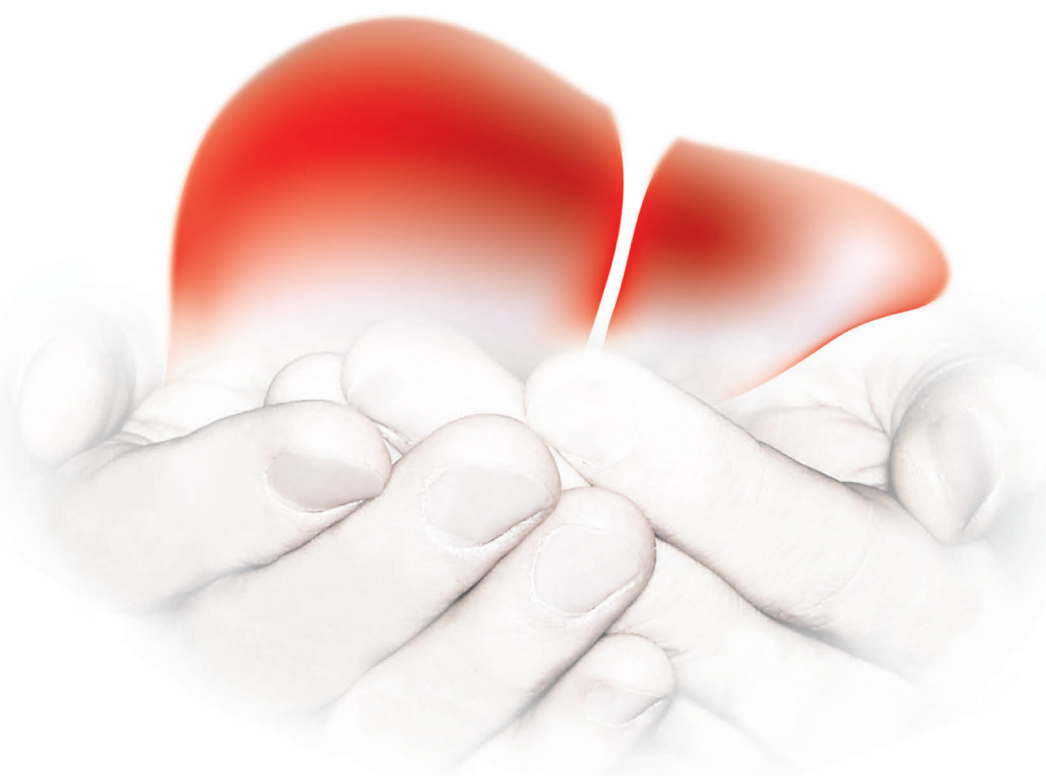
СУЧАСНИЙ ДЕТОКСИКАЦІЙНИЙ ПРЕПАРАТ З ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ

Орнітокс містить 2 амінокислоти — L-орнітин і L-аспартат:

- ▶ має детоксикаційну та гепатопротекторну дію*
- ▶ покращує білково-синтетичну функцію печінки*
- ▶ нормалізує лабораторні показники – АлАТ, АсАТ, знижує рівень білірубину*

Орнітокс має подвійний механізм дії:

- ▶ знижує утворення аміаку**
- ▶ посилює знешкодження аміаку*
- ▶ сприяє поліпшенню психосоматичного стану пацієнтів*
- ▶ сприяє зниженню проявів печінкової енцефалопатії*



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ОРНІТОКС

Склад: 1 мл містить L-орнітину-L-аспартату 500 мг (0,5 г). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів. Гепатотропні препарати. **Фармакологічні властивості.** Препарат чинить детоксикаційну, гіпозотемічну, гепатопротективну дію. **Показання.** Лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) з симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (прекома, кома). **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату. Виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну вище 3 мг/100 мл). **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Перед введенням вміст ампул додавати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспартату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від стану хворого. Корекції дози для пацієнтів літнього віку не потрібно. **Можлива побічна дія, в тому числі:** нудота, діарея, біль у животі, запор, блювання, метеоризм та інші. РП № UA /7538/01/01 від 20.01.2014

*Бабак О.Я. Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. Сучасна гастроентерологія, 2010.

**Інструкція для медичного застосування препарату Орнітокс.



Представництво в Україні:
01032, м. Київ, б-р Т. Шевченка, 33-Б,
бізнес-центр «Європа Плаза»
e-mail: office@mili.net.ua
www.mili.ua

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Лікарський засіб має протипоказання і можливі побічні ефекти. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією. Інформаційне повідомлення для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних організацій і лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

курсам терапии, что не только ставит под сомнение ее конечную эффективность, но и удлиняет сроки терапии, увеличивает ее и так беспрецедентную стоимость.

В связи с вышесказанным в последние годы мы ежегодно наблюдаем рост случаев впервые выявленного цирроза печени в исходе ВГВ- и ВГС-инфекции, часто уже на стадии декомпенсации. Так, по данным клиники инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца (ГКБ № 15 г. Киева, городской гепатологический центр), только за 2014–2016 год из 83 больных с впервые выявленным ХГС на стадии цирроза печени у 32 (38,5 %) наблюдалась декомпенсация в виде появления асцита. Причиной декомпенсации, как правило, служили прием гепатотоксичных препаратов (например, парацетамолсодержащих жаропонижающих средств) при лечении ОРЗ, употребление алкоголя, грубое нарушение питания, коинфекция с другими гепатотропными вирусами (например, гепатитом А). Среди перечисленных факторов прием парацетамолсодержащих средств и коинфекция другими вирусами являются наиболее опасными и могут приводить к смерти больных в результате развития острой печеночной недостаточности.

Цирроз печени является совершенно особым ее состоянием, коренным образом отличающимся от различных стадий фиброза. Цирроз (*kirrhos*, греческий — оранжевый) — патологическое состояние, характеризующееся диффузным разрастанием соединительнотканых волокон с образованием фиброзных септ, узлов гиперрегенерации печеночной ткани, состоящих из функционально незрелых гепатоцитов, что приводит к изменению архитектоники органа и развитию псевдодолек. Эти процессы являются необратимыми и сопровождаются развитием множества патологических симптомов и синдромов, особое и основное место среди которых занимает печеночная энцефалопатия [9, 10].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) — психоневрологический комплекс, в основе которого лежит потенциально обратимое нарушение функции нервной системы при острых и хронических заболеваниях печени и/или портосистемном шунтировании крови. Характерные для ПЭ изменения могут проявляться в виде когнитивных, интеллектуальных, поведенческих и эмоциональных функций, а также нервно-мышечных и нейрофизиологических нарушений [3, 8, 10].

В основе развития этого синдрома лежит нарушение обезвреживания аммиака, меркаптанов, фенола и других токсических веществ, поступающих из кишечника, в результате чего неионизированный аммиак проникает через гематоэнцефалический барьер, что в конечном итоге приводит к гипоксии клеток ЦНС. Высокие уровни аммиака, глутамата, эндогенных бензодиазепинов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) тесно связаны с ПЭ. Также повышение в крови тирозина, фенилаланина и триптофана способствует образованию в мозге ложных нейротрансмиттеров типа β-фенилэтанолamina и октопамина. При этом биосинтез нормальных транsmиттеров (допамина, норадреналина) резко снижается. Все это обуславливает клинические проявления ПЭ, которые складываются из неспецифических симптомов расстройства психоэмоциональной сферы, появления неврологических расстройств, изменений на электроэнцефалограмме. Таким образом, «гипотеза глии» в настоящее время является наиболее распространенной патогенетической моделью ПЭ: вследствие печеноч-

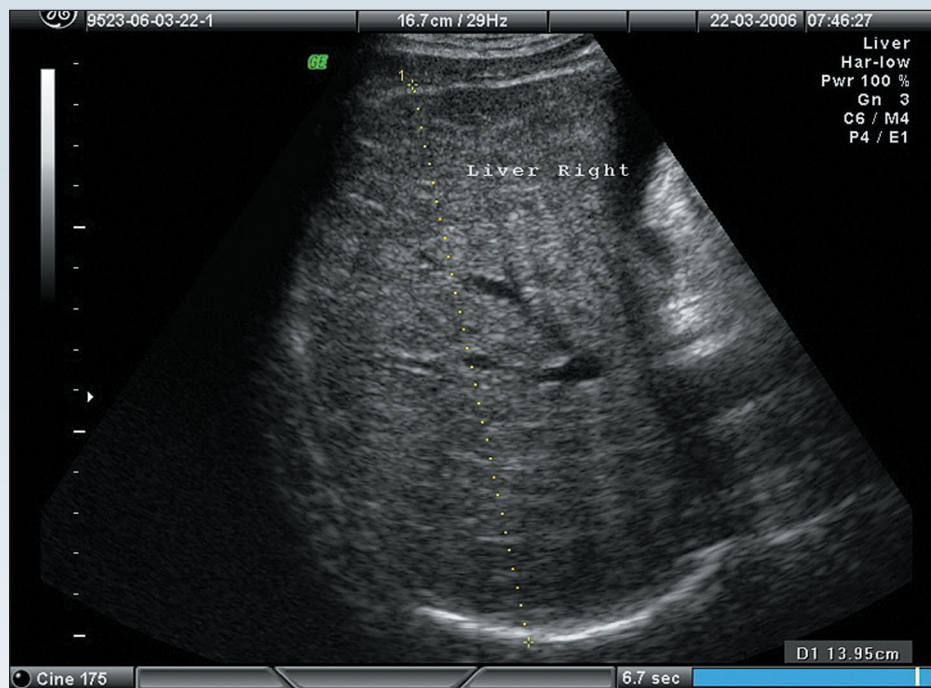


Рисунок 3. Переднезадний размер правой доли печени у пациента с впервые выявленным циррозом печени в исходе ХГС. Видна характерная неоднородность паренхимы, обеднение сосудистого рисунка; при этом размеры печени практически в пределах нормы. Исследование в режиме традиционной двумерной визуализации («серая шкала» или 2D-эхография)

но-клеточной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови развивается аминокислотный дисбаланс и увеличивается содержание в крови эндогенных нейротоксинов. Это вызывает отек и функциональные нарушения астроглии, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изменение активности ионных каналов, нарушение процессов нейротрансмиссии и обеспечения нейронов энергией АТФ, что клинически проявляется симптомами ПЭ [2–5, 9].

Значение ГАМК в развитии ПЭ остается дискуссионным, однако у больных с тяжелым поражением печени наблюдается значительное ее повышение в крови и нервных клетках, что обусловлено снижением активности фермента ГАМК-трансаминазы. Также у таких больных наблюдается более плотное расположение ГАМК-рецепторов в головном мозге, вследствие чего усиливаются процессы торможения, возникает энергетическое истощение нейронов [2, 6].

Считают, что важнейшую роль в развитии ПЭ играет повышенный уровень аммиака. При этом патологическом состоянии скорость метаболизма аммиака снижается, а его проницаемость для ГЭБ возрастает, что приводит к повышению уровня аммиака в мозге. Косвенным подтверждением роли этого фактора в фор-

мировании симптомов ПЭ является повышение уровня аммиака у большинства больных с ПЭ, а его снижение в крови приводит к смягчению/исчезновению соответствующих клинических проявлений. Наоборот, состояния, при которых уровень аммиака повышается (например, пищевая белковая нагрузка), приводят к появлению/усилению клинических симптомов ПЭ [11].

Многочисленные исследования показали, что в основе нейротоксического действия аммиака лежат нарушения процессов энергообмена и передачи нервных импульсов в клетках ЦНС, прямое воздействие на нейрональную активность и не прямой (через клетки астроглии) эффект на нейроны. В норме аммиак, который является продуктом обмена белка, нейтрализуется в печени путем включения в орнитинный цикл с образованием мочевины. Незначительная часть аммиака, которая избегает цикл мочевины, превращается в глутамат под влиянием глутаматсинтетазы. Оба механизма призваны предупредить попадание аммиака в кровотоки и, следовательно, в ЦНС [2, 7, 8, 11].

Клинические проявления ПЭ разнообразны — от отсутствия каких-либо объективных нарушений до полной утраты сознания и рефлексов. Согласно классификации ПЭ, предложенной рабочей



Рисунок 4. Классификация печеночной энцефалопатии

группой на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене (Австрия) в 1998 году, выделяют следующие ее виды (рис. 4).

Изолированные расстройства интеллекта наиболее легко выявляются при оценке почерка, теста линий и т.д. «Печеночный» запах определяется не всегда, но его наличие указывает на ПЭ. У пациентов снижается память, появляется забывчивость, отсутствует критическое отношение к своему состоянию. Происходят затруднения при проведении психометрических тестов [11].

В широкомасштабной клинической практике в зависимости от наличия тех или иных клинических симптомов, результатов тестирования и лабораторных изменений в соответствии с критериями West-Haven выделяют пять стадий ПЭ (табл. 1).

Стадия 0 означает наличие латентной ПЭ, для которой характерно отсутствие каких-либо клинических проявлений и/или когнитивных расстройств. Эти изменения могут выявляться только при проведении различных тестов. Однако, по нашим наблюдениям, уже на этой стадии может наблюдаться снижение критического отношения к своему состоянию, поэтому такие пациенты требуют более тщательного разъяснения состояния болезни во избежание затягивания с назначением различных методов лечения [1, 2, 11].

На стадиях 1–4 возникают различные указанные нарушения психоэмоциональной сферы, нарушения сознания и неврологическая симптоматика. Здесь могут возникать нарушения сна, его инверсия (сонливость днем и бессонница ночью), эмоциональная лабильность; далее постепенно возникает заторможенность и апатия, больные односложно отвечают на вопросы. В связи с вовлечением в процесс лобных долей может появиться дурашливость, раздражительность, ребячество. Также возможно развитие эйфории. У пациента возникает апраксия, когда он не может скопировать простую комбинацию или последовательность отдельных предметов, изменяется почерк, усложняется распознавание предметов, имеющих одинаковый контур. Может появиться «печеночный» запах, и постепенно больной входит в состояние глубокой комы [2, 3, 7, 11].

Среди основных симптомов выделяют также наличие «хлопающего тремора» — астериксис. Он связан с центральным нарушением передачи импульсов по ретикулярной формации головного мозга, вследствие чего невозможно удерживать нужное положение. Обычно нарушение захватывает дистальные отделы конечностей, но иногда может распространиться на руку целиком, появляется атаксия при ходьбе. Однако астериксис не является патогномоничным симптомом для ПЭ и может возникать при уремии, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [11].

Клиническая диагностика 1–4-й стадий ПЭ при наличии определенного опыта не представляет особых трудностей и требует от врача внимательного всестороннего обследования больных. Однако диагностика латентной ПЭ возможна только при применении специальных методов. С другой стороны, своевременная диагностика такого состояния чрезвычайно важна, т.к. может свидетельствовать о начале декомпенсации. По данным разных авторов, минимальная ПЭ у больных с циррозом печени встречается в 50–70 % случаев [2–8].

При проведении лабораторных исследований у больных с ПЭ часто выявляются признаки тяжелых биохимических

Таблица 1. Стадии печеночной энцефалопатии по West-Haven

Критерии тяжести ПЭ (West-Haven)					
Стадия ПЭ	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения теста связи чисел, с	ЭЭГ	Уровень аммиака артериальной крови
0	Нет изменений	Нет	15–30	Частота α -ритма 8,5–12 колебаний в 1 с	В норме (11–55 мкмоль/л)
I	Нарушение ритма сна, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета (сложения)	Редкий хлопающий тремор (1–2 движения за 30 с)	31–50	Частота α -ритма 7–8 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,33 раза от верхней границы нормы
II	Летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменение личности, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитания)	Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с)	51–80	Частота α -ритма 5–7 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,33–1,67 раза от верхней границы нормы
III	Сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	Частый тремор (5–10 движений за 30 с)	81–120	Частота α -ритма 3–5 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,67–2 раза от верхней границы нормы
IV	Кома	Почти постоянный хлопающий тремор	> 120 (неспособность закончить тест)	Частота α -ритма < 3 колебаний в 1 с	Увеличен более чем в 2 раза от верхней границы нормы

расстройств и синтетической дисфункции печени. Необходимо проведение и других исследований, включая электроэнцефалограмму. Вызванные потенциалы и психометрическое исследование могут быть полезными для дифференцирования ПЭ и деменции, но вопрос об их целесообразности рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае [11].

Таким образом, ведущим направлением лечения больных с циррозом печени является коррекция симптомов ПЭ.

Снижение уровня аммиака в организме является важной стратегией лечения. Для этого в широкомасштабной клинической практике применяют L-орнитин-L-аспартат (LOLA) — соли природных аминокислот орнитина и аспартата.

Орнитин является субстратом для цикла Кребса: в этом цикле из двух молекул аммиака синтезируется в конечном итоге мочевины, нетоксичный продукт, выделяемый почками. Кроме того, орнитин участвует в активации одного из ключевых ферментов, необходимых для орнитинового цикла, — карбамоилфосфатсинтетазы. В результате синтезируется карбамоилфосфат, который, в свою очередь, включается в синтез мочевины в орнитиновом цикле. Из карбамоилфосфата под действием орнитинкарбамоилтрансферазы образуется аминокислота цитруллин, которая взаимодействует с аспартатом и трансформируется в полузаменимую аминокислоту аргинин, которая далее, в свою очередь, в присутствии аргиназы вновь образует орнитин, и орнитиновый цикл замыкается. Аспартат является субстратом для синтеза глутамин [2, 3, 11].

Еще одним эффектом LOLA является оптимизация синтеза нуклеиновых кислот, т.е. он обладает анаболическим эффектом. Аспартат также выполняет роль нейромедиатора в ЦНС и участвует в реакции переаминирования с глутамином, в результате чего повышается его концентрация и он трансформируется в аспарагин — аминокислоту, способную к ряду важных биохимических превращений. Аспартат под действием трансаминазы способен метаболизироваться в оксалоацетат, который вовлекается в цикл трикарбоновых кислот Кребса и, кроме того, подвергается последовательной трансформации в глюкозу, которая в виде гликогена способна депонироваться в печени (гликогеногенез). Аспартат участвует в синтезе оротовой кислоты, которая обладает анаболическим, цитопротективным, дезинтоксикационным эффектами, стимулирует синтез пиримидинов, регенерацию, способствует уменьшению стеатоза печени [2, 3, 7, 9].

Орнитин, в свою очередь, участвует в биосинтезе глутамата, α -кетоглутарата и пролина, которые также играют существенную роль в биосинтезе белка; таким образом реализуется белковосинтетическая функция LOLA [2].

Эти эффекты LOLA, по данным ряда авторов, находят свое отражение в уменьшении выраженности ПЭ. Так, в плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в которое вошли 126 больных с циррозом печени и ПЭ, было показано, что 7-дневный курс лечения L-орнитин-L-аспартатом (20 г/сут внутривенно) способствовал достоверному снижению индекса энцефалопатии, который включает в себя оценку выраженности ментальных нарушений, времени выполнения теста связи чисел и уровня аммиака в крови [1, 2].

Также было показано, что под влиянием лечения LOLA достоверно улучшаются все компоненты индекса энцефалопатии [1, 11].

Достоверное снижение уровня аммиака в крови и уменьшение времени выполнения теста связи чисел у 246 больных с ЦП и ПЭ было показано также в метаанализе 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [2, 3].

Blanco и соавт. сравнили стандартное лечение с LOLA и пришли к выводу, что он эффективен не только для снижения гипераммониемии и тяжести ПЭ, но также для улучшения воспринимаемого качества жизни пациента. Шарма и др. провели исследование в 2014 году и пришли к выводу, что эффективность LOLA, пробиотиков и рифаксимины превосходила плацебо, хотя это исследование проводилось на пациентах с минимальной печеночной энцефалопатией [2, 3].

Другой метаанализ трех исследований показал, что терапия LOLA вызывает снижение уровней аммиака в сыворотке крови, а также клиническое улучшение. Кроме того, большинство имеющихся данных показало эффект LOLA даже при минимальной энцефалопатии. В 2015 году пакистанские ученые в связи со скудностью местных публикаций провели собственное исследование эффективности LOLA в лечении ПЭ. Авторы пришли к выводу, что применение этого препарата способствует заметному снижению уровня аммиака в крови, которое коррелирует с регрессией клинических симптомов заболевания [1].

На кафедре инфекционных болезней НМУ имени А.А. Богомольца было проведено исследование с включением 35 больных ЦП (15 мужчин и 20 женщин в возрасте от 17 до 70 лет, средний возраст $45,7 \pm 7,9$). У 22 больных определена клинически выраженная ПЭ, у 9 по результатам выполнения теста связи чисел (> 30 с) диагностирована латентная печеночная энцефалопатия.

Базисное лечение включало назначение энтеросорбентов, лактулозы, пробиотиков, очистительные клизмы. Больным основной группы к лечению добавлялся LOLA производства компании «Mili Healthcare» (торговое название — Орнитокс).

Орнитокс применялся по следующей схеме: 14 внутривенных инъекций по 10 г

на 500 мл физиологического раствора, затем — 14 дней приема *per os* в дозе 18 г в сутки (6 г 3 раза в день за 15–20 минут до еды). При тяжелой ПЭ внутривенную дозу препарата удваивали.

Эффективность терапии оценивалась по клиническому состоянию и динамике лабораторных данных.

Улучшение клинического состояния наблюдалось уже к 5–8-му дню лечения и характеризовалось нормализацией ритма сна и/или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти, отсутствием астериксиса и мелкокоразмашистого тремора рук, уменьшением астенического синдрома.

Отсутствие клинически определяемой ПЭ, увеличение показателей протромбинового индекса, альбуминов, уменьшение билирубина характеризовало снижение степени тяжести цирроза (по критериям Child-Pugh) у 44 % больных с исходной ПЭ I, у 53 % больных с ПЭ II и у 30 % больных с ПЭ III ст. [9, 10].

Таким образом, использование Орнитокса в лечении ПЭ у больных ЦП приводило к улучшению клинического состояния, уменьшению степени тяжести цирроза. При этом эффективность лечения зависела от исходной степени тяжести ПЭ: чем она менее выражена, тем быстрее клинический эффект. При лечении клинически выраженной ПЭ нам представляется целесообразным на первом этапе использовать внутривенную форму препарата. Побочные эффекты при лечении Орнитоксом развивались редко и связаны прежде всего с быстрым введением препарата: легкое головокружение, слабость, иногда — тахикардия. Эти явления легко корректируются снижением скорости введения препарата и не требуют его отмены [9, 10].

В заключение хочется подчеркнуть, что у пациентов с циррозом печени в ходе гемоконтактных вирусных гепатитов вовремя выявленная ПЭ поддается медикаментозной коррекции, что приводит к улучшению качества жизни больных, лабораторных показателей, что в конечном итоге замедляет прогрессирование болезни и дает возможность в ряде случаев провести эффективную противовирусную терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dr. Fadielah Aidrus, Dr. Salma Razzaque, Dr. Afshan Siddiqui. Therapeutic efficacy of L-ornithine L-aspartate in patients with hepatic encephalopathy // *Pakistan Journal of Neurological sciences*. — 2015. — Vol. 10 (3).
2. Губергриц Н.Б., Ключков А.Е. с соавт. Мультипотентный гепатопротектор ларнамин в клинической практике // *Гастроэнтерология*. — 2016. — 1 (59).
3. Ткач С.М. L-орнитин-L-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами / С.М. Ткач // *Здоров'я України*. — 2013. — № 3. — С. 60-61.
4. Blanco Vela C.I., Poo Ramizes J.L. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic encephalopathy // *Ann. Hepatol.* — 2011. — Suppl. 2. — S-55-9.
5. Perez Hernández J.L., Higuera de la Tijera F., Serralde-Zuniga A.E., Abdo Francis J.M. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure // *Ann. Hepatol.* — 2011. — Suppl. 2. — S-66-9.
6. Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — (5). — 783-92.
7. Ahmad I., Khan A.A., Alam A., Dilshad A., Butt A.K., Shafiqat F. et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy // *J. Coll. Physician. Surg. Pak.* — 2008. — 11. — 684-7.
8. Sharma K., Pant S., Misra S., Dwivedi M., Misra A. et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2004. — 20 (4). — 5225-32.
9. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Эффективность L-орнитина L-аспартата (орнитокса) в комплексном лечении фульминантной печеночной недостаточности в клинике инфекционных болезней // *Сучасні інфекції*. — 2010. — № 2. — С. 111-116.
10. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Современные подходы к коррекции печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // *Сучасна гастроентерологія*. — 2011. — № 4. — С. 120-123.
11. http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Pechenochnaya_encefalopatiya_Algoritm_differencialnoy_diagnostiki_i_taktika_vedeniya/#ixzz4fpvlxmaV.
12. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf?ua=1&ua=1 ■