

# СИНДРОМ ПЕЧЕНОЧНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

## АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Хронические заболевания печени выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах. Одним из проявлений, обусловленных печеночной недостаточностью, является синдром печеночной энцефалопатии, представляющий собой нарушение функции головного мозга, которое проявляется широким спектром неврологических или психиатрических нарушений от субклинических изменений до комы. В статье рассматриваются актуальные аспекты диагностики и лечения печеночной энцефалопатии с учетом рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD).

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, диагностика, лечение, Орнитин, Орниталекс®.

D.I. TRUKHAN, MD, professor, State educational state-funded institution of higher professional education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

### HEPATIC ENCEPHALOPATHY SYNDROME: CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Chronic liver diseases (CKD) are located on one of the first places on the incidence and are currently the fifth most common cause of mortality in many developed countries. One of the manifestations caused by hepatic insufficiency, hepatic encephalopathy is a syndrome which is a violation of the functions of the brain, which manifests a wide range of neurological or psychiatric disorders of subclinical changes to coma. This article examines current aspects of diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy, taking into account the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL) and the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

**Key words:** hepatic encephalopathy, diagnosis, treatment, Ornithine, Ornilatex®.

Синдром печеночной энцефалопатии представляет собой нарушение функции головного мозга, вызванное печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием (ПСШ), которое проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений от субклинических изменений до комы [1].

Это совместное определение Европейской ассоциации по изучению печени (EASL)/Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) [1] базируется на концепции о том, что энцефалопатия является «диффузным нарушением функционирования мозга», а прилагательное «печеночная» отражает причинную связь с недостаточностью печени (в первую очередь, с нарушением ее дезинтоксикационной функции) и/или портокавальным шунтированием.

Хронические заболевания печени (ХЗП) выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах. Рост хронических заболеваний печени называют «второй эпидемией XXI века» после «эпидемии» сердечно-сосудистой патологии [2–5].

Проявления и распространенность ПЭ связаны со степенью недостаточности печени и ПСШ. Так, частота клинически выраженной ПЭ на момент диагностики цирроза печени составляет 10–14% от общего количества пациентов [6]. В целом выраженная ПЭ встречается у 30–40%

больных циррозом печени [7], а частота минимальной/скрытой ПЭ составляет от 20 до 80% [8, 9].

В США в конце первого десятилетия XXI века ежегодно стационарное лечение требовалось в среднем 110 тысячам пациентам с ПЭ [10]. Предполагается, что сходная ситуация отмечается и в европейских странах [1].

В основе патогенеза ПЭ при ХЗП, в соответствии с современными представлениями, лежит неблагоприятное воздействие аммиака на астроциты – наиболее многочисленные клетки головного мозга [11, 12]. Астроциты осуществляют ряд важнейших функций, к которым относятся поддержание сохранности гематоэнцефалического барьера, деактивация аммиака, выработка нейротрансмиттеров и обеспечение связей между нейронами [13].

**Хронические заболевания печени выходят на одно из первых мест по распространенности и в настоящее время являются пятой по частоте причиной смертности населения во многих развитых странах**

В норме лишь около 7% образующегося в организме аммиака проходит через ткань мозга, не вызывая нарушений его функций. При поражении печени и развитии шунтирования в системный кровоток попадает кровь, содержащая большое количество аммиака [14]. Гипераммониемия, возникающая у больных с циррозом и ПСШ, обусловлена

повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением его детоксикации в печени (снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины) и уменьшением степени его связывания в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [13].

Гипераммониемия сопровождается увеличением содержания аммиака в головном мозге, что обусловлено нарушением гематоэнцефалического барьера и токсическим воздействием аммиака на астроциты. При ПЭ в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и α-кетоглутарата [14]. Лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови, наиболее эффективно при ПЭ.

Среди возможных патогенетических факторов развития ПЭ отмечают также изменения аминокислотного состава и нейротрансмиттерные нарушения, повышение концентрации меркаптана и уровня короткоцепочечных жирных кислот, изменение функции ГАМК-бензодиазепинового комплекса и увеличение синтеза нейростероидов и ряд других факторов [12].

**Классификация ПЭ.** Эксперты EASL/AASLD [1] рекомендуют классифицировать ПЭ по типу основного заболевания, тяжести клинических проявлений, времени возникновения, провоцирующим факторам.

По типу основного заболевания выделяют: тип А (acute) – ПЭ как следствие острой печеночной недоста-

точности; тип В (bypass) – результат портосистемного шунтирования или анастомоза; тип С (cirrhosis) – следствие цирроза. Клинические признаки типов В и С сходны, а тип А имеет определенные особенности и может ассоциироваться с повышенным внутричерепным давлением и риском развития дислокационного синдрома.

Тяжесть клинических проявлений ПЭ предлагается оценивать при помощи критериев West-Haven (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, Международным обществом по изучению ПЭ и азотистого обмена (ISHEN) выделяются 2 основные категории ПЭ – скрытая (минимальная и стадия 1 по критериям West-Haven) и явная (стадии 2–4). Выделение скрытой ПЭ актуально ее тесной связью со снижением качества жизни пациентов и трудовой занятости, увеличением числа падений и дорожно-транспортных происшествий [16–18].

По длительности/характеру течения выделяют: эпизодическая ПЭ, рецидивирующая ПЭ (при которой приступы/эпизоды ПЭ происходят с временным интервалом 6 месяцев или меньше) и персистирующая ПЭ (при которой у пациента постоянно отмечаются поведенческие нарушения, чередующиеся с рецидивами явной ПЭ).

В зависимости от наличия провоцирующих (триггерных) факторов ПЭ подразделяют на: непровоцируемую и провоцируемую (в данном случае должен быть указан провоцирующий фактор). Провоцирующие факторы (инфекции, желудочно-кишечное кровотечение, передо-

**Таблица 1. Критерии West-Haven и их клиническое описание\* [1]**

Критерии West-Haven, включая ПЭ	ISHEN**	Описание	Предложенные рабочие критерии	Комментарии
Норма (непораженная печень)		Энцефалопатии нет, отсутствуют эпизоды ПЭ в анамнезе	Проверено и доказано, что все в норме	–
Минимальная	Скрытая	Психометрические или нейропсихологические изменения тестов по изучению скорости психомоторных реакций исполнительных функции или нейрофизиологические изменения без клинических признаков психических изменений.	Отклонения от нормы результатов установленных психометрических или нейропсихологических тестов без клинических проявлений.	Отсутствуют универсальные критерии диагностики. Возможно использование локальных диагностических стандартов и проведение их оценки.
Стадия 1		<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренная потеря осведомленности</li> <li>Эйфория или беспокойство</li> <li>Снижение концентрации внимания</li> <li>Нарушения сложения и вычитания</li> <li>Изменение ритма сна – сонливость в дневное время</li> </ul>	Несмотря на то, что пациент ориентируется во времени и пространстве, у него наблюдаются некоторые когнитивные/поведенческие расстройства.	Клинические проявления, как правило, невоспроизводимы.
Стадия 2	Явная	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вялость или апатия</li> <li>Дезориентация во времени</li> <li>Астериксис</li> <li>Очевидное изменение личности</li> <li>Неадекватное поведение</li> <li>Диспраксия</li> </ul>	Дезориентация во времени (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: день месяца, день недели, месяц, время года или год) ≠ другой из выше указанных симптомов.	Клинические проявления вариабельны, но воспроизводимы в некоторой степени.
Стадия 3		<ul style="list-style-type: none"> <li>От сонливости (сомноленции) до полуступора (сопора)</li> <li>Ответ на стимулы</li> <li>Спутанность сознания</li> <li>Полная дезориентация</li> <li>Странное (эксцентричное) поведение</li> </ul>	Дезориентирован также и в пространстве (по крайней мере, три из ниже приведенных параметров пациент указывает неправильно: страна, область [или регион], город или место) ≠ другие вышеуказанные симптомы.	Клинические проявления воспроизводимы в некоторой степени.
Стадия 4		Кома	Пациент не отвечает даже на болевые стимулы.	Коматозное состояние обычно воспроизводимо.

\* Все состояния связаны с печеночной недостаточностью или ПСШ

\*\* – International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism – Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена

зировка диуретиков, электролитные нарушения, запор) целесообразно выявлять для всех эпизодов ПЭ типа С и устранять в случае их наличия (табл. 2).

**Таблица 2. Провоцирующие факторы, представленные в порядке убывания частоты встречаемости [1]**

Эпизодическая ПЭ	Рецидивирующая ПЭ
Инфекции	Электролитные нарушения
Желудочно-кишечное кровотечение	Инфекции
Передозировка диуретиков	Неопределенные факторы
Электролитные нарушения	Запоры
Запоры	Передозировка диуретиков
Неопределенные факторы	Желудочно-кишечное кровотечение

К триггерным факторам, не упомянутым экспертами EASL/AASLD, можно отнести хирургические вмешательства, массивный парацентез, обширные гематомы, лихорадку, нарушение функции почек, гиперглюкагонемию, гипогликемию, ацидоз, азотемию, дегидратацию, гиповолемию, гипоксию [11, 19]. Провоцирующим фактором может быть и прием лекарственных препаратов (производные бензодиазепина, барбитуровой кислоты, фенотиазина). У пациентов с циррозом печени фактором риска развития ПЭ может быть прием ингибиторов протонной помпы [20].

Основные клинические проявления, в зависимости от стадии ПЭ, указаны в таблице 1.

Клиническое течение ПЭ волнообразное. Симптомы ПЭ охватывают изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечные нарушения. Клинические проявления ПЭ могут нарастать под влиянием провоцирующих факторов (табл. 2) либо развиваются спонтанно. Основным критерием для определения стадии ПЭ выступает состояние сознания.

При прогрессировании заболевания личность пациента изменяется, его родственники сообщают об апатии, раздражительности и несдержанности в дополнение к очевидным изменениям сознания и моторной функции. Отмечаются нарушения режима «сна – бодрствования» – пациенты долго спят днем.

Пациенты с ПЭ плохо ориентируются во времени и пространстве, неадекватно ведут себя и находятся в явно спутанном состоянии, характеризующемся возбуждением или сонливостью, сопором и в дальнейшем комой.

Международное общество по изучению ПЭ и азотистого обмена (ISHEN) рассматривает появление дезориентации или астериксиса в качестве первых признаков явной ПЭ. Астериксис или «флеппинг-тремор» («порхающий (хлопающий) тремор») часто возникает при 2-й стадии ПЭ, предшествуют сопору или коме и являются фактически не тремором, а негативным миоклоническим спазмом, который приводит к потере тонуса. Его легко выявить действиями, которые требуют стандартного тону-

са, такими как вытягивание руки и разгибание кисти или сжатие пальцев эксперта. Астериксис может наблюдаться и в других областях, таких как нижние конечности, ступни, язык и веки.

Развитие явной ПЭ приводят к постоянным проблемам с рабочей памятью и изучением предметов.

У пациентов с ПЭ, не достигших комы, наблюдаются двигательные нарушения, такие как гипертонус, гиперрефлексия и положительный рефлекс Бабинского. Глубокие сухожильные рефлексы могут уменьшаться и даже исчезать при коме, при сохранении пирамидных симптомов. Экстрапирамидные проявления (гипомимия, мышечная ригидность, брадикинезия, гипокинезия, монотонность и замедленность речи, паркинсоноподобный тремор, дискинезия с уменьшенным количеством сознательных и произвольных движений) являются типичными проявлениями ПЭ.

Печеночная миелопатия связана с долгосрочным портокавальным шунтом. Она характеризуется тяжелыми моторными нарушениями, превышающими когнитивные нарушения. Выявленные случаи паралича с прогрессирующим спазмом нижних конечностей с гиперрефлексией и относительно несложными постоянными или повторными поведенческими изменениями плохо поддаются стандартному лечению, включая снижение уровня аммиака в крови, однако могут исчезнуть после трансплантации печени.

Персистирующая ПЭ характеризуется экстрапирамидными и/или пирамидными симптомами, которые частично совпадают с печеночной миелопатией, после которой на секционном исследовании выявляется атрофия мозга.

Предполагается, что все формы ПЭ и их проявления имеют потенциально обратимый характер и на этом предположении основана стратегия ее лечения.

**Диагностика** ПЭ основывается на выявлении ее симптомов у пациентов с недостаточностью печени и/или ПСШ при отсутствии альтернативных причин нарушения функции головного мозга (табл. 3). Соответственно, в клинической картине у пациентов присутствуют симптомы, свидетельствующие о наличии патологии гепатобилиарной системы, например у большинства пациентов развитию ПЭ предшествует желтуха. Часто у пациентов с энцефалопатией можно выявить «печеночный» запах и гипервентиляцию [11]. Анализ провоцирующих факторов (инфекции, кровотечения и запоры и т. д.) подтверждает диагноз ПЭ.

«Золотым стандартом» диагностики явной ПЭ являются критерии West-Haven, однако этот диагностический метод представляется сугубо субъективным и имеет ограниченную согласованность в заключениях различных исследователей, особенно при ПЭ I степени, т. к. легкая гипокинезия, психомоторная заторможенность и рассеянность могут быть пропущены при клиническом осмотре.

Эксперты EASL/AASLD рекомендуют диагностировать явную ПЭ на основании клинической картины, отмечая, что ее ведущими диагностическими симптомами являются обнаружение/наличие у пациента дезориентации и астериксиса [1]. У пациентов с существенно измененным сознанием целесообразно для описания состояния

использовать шкалу оценки глубины комы Глазго (Glasgow Coma Scale – GCS). Шкала Глазго предусматривает подсчет баллов, отражающих выраженность реакции больного на раздражители (табл. 3). Определяют способность к открыванию глаз, характер двигательной и вербальной реакций на простые стимулы (голосовое обращение и боль). Коме предшествуют менее глубокие формы угнетения сознания: спутанность сознания, сопор и ступор.

Рассматривая вопросы диагностики скрытой ПЭ, эксперты EASL/AASLD рекомендуют проведение различных нейрофизиологических и психометрических тестов.

Среди большого числа методик, направленных на выявление скрытой ПЭ, эксперты EASL/AASLD особо подчеркнули значимость как простых, выполняемых на бумаге при помощи ручки (психометрическая шкала ПЭ), так и компьютеризированных (тест задержки времени реакции, тест Струпа, тест ингибиторного контроля и SCAN-тест) и нейрофизиологических (тест критической частоты слияния мельканий, электроэнцефалография) тестов [1].

**Лабораторные тесты.** У пациента выявляются сывороточно-биохимические печеночные синдромы различной степени выраженности в зависимости от преимущественной направленности патологических процессов в печени [21, 22].

Синдром цитолиза, или синдром повреждения гепатоцитов (нарушение целостности, некроз гепатоцитов),

характеризуется прежде всего повышением аминотрансфераз (АСАТ, АЛАТ), а также других ферментов – ЛДГ<sub>5</sub>, альдолазы, орнитин-карбамилтрансферазы, сорбитдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы.

Синдром холестаза характеризуется повышением билирубина, главным образом конъюгированного (прямого), ЩФ, ГГТП, 5-нуклеотидазы, холестерина и желчных кислот.

**В США в конце первого десятилетия XXI века ежегодно стационарное лечение требовалось в среднем 110 тысячам пациентам с ПЭ. Предполагается, что сходная ситуация отмечается и в европейских странах**

Синдром мезенхимально-воспалительный, или синдром «воспаления», характеризуется повышением содержания различных фракций глобулинов, диспротеинемией, повышением содержания сывороточных иммуноглобулинов, изменением белково-осадочных проб (увеличение тимоловой и снижение сулемовой проб).

Синдром гепатодепрессии (гепатоцеллюлярной недостаточности) характеризуется снижением синтеза в гепатоцитах холинэстеразы, протромбина, холестерина, альбумина, мочевины, повышением неконъюгированного билирубина, аммиака в крови.

Эксперты EASL/AASLD отмечают, что только высокий уровень аммиака в крови имеет диагностическую или прогностическую ценность для пациентов с хроническим заболеванием печени. Однако в случае если содержание аммиака у пациента с ЯПЭ находится в пределах нормальных значений, диагноз ПЭ вызывает сомнения [1]. В случае приема лекарств, которые снижают уровень аммиака, повторное измерение уровня аммиака поможет оценить эффективность терапии.

Методы структурной нейровизуализации (компьютерная или магнитно-резонансная томография и другие подобные методы диагностики) не дают полной диагностической информации и имеют ограниченную ценность – их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных циррозом печени.

Однако эксперты EASL/AASLD отмечают, что риск внутримозгового кровоизлияния в 5 раз выше у пациентов с печеночной недостаточностью [1]. Поскольку данное состояние часто протекает скрыто, то сканирование мозга следует включить в план диагностики ПЭ или иных осложнений.

**Дифференциальный диагноз.** При дифференциальном диагнозе эксперты EASL/AASLD рекомендуют учитывать ряд нарушений, изменяющих уровень сознания (табл. 4).

Кроме нарушений, указанных в таблице 3, необходимо отметить, что сходные нейропсихические проявления могут наблюдаться и при поражении почек [12]. Врожденные дефекты синтеза мочевины, терапия глутаминовой или аспарагиназой, а также синдром Рейя сопровождаются гипераммониемией и вызывают нейропсихическую симптоматику, сходную с таковой при ПЭ [11].

**Таблица 3. Шкала оценки глубины комы Глазго**

Признак	Оценка в баллах
<b>Открывание глаз</b>	
Произвольное	4
На обращение	3
На болевое раздражение	2
Отсутствует	1
<b>Вербальный ответ</b>	
Ориентированность полная	5
Спутанность речи	4
Речь неразборчива	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1
<b>Двигательная реакция</b>	
Выполнение команд	6
Локализация раздражения	5
Отдергивание	4
Патологическая сгибательная реакция (декортикация)	3
Патологическая разгибательная реакция (децеребрация)	2
Отсутствует	1

**Интерпретация результатов:**

- общее количество баллов – от 3 до 15;
- максимальное количество баллов – 15;
- легкое угнетение сознания – 13–14 баллов;
- серьезные нарушения сознания – 11–13 баллов;
- глубокая кома – менее 11 баллов.

**Таблица 4. Дифференциальная диагностика печеночной энцефалопатии [1]**

Явная ПЭ или острая спутанность сознания	
Диабетическая	Гипогликемия, кетоацидоз, лактоацидоз, гиперосмолярная кома
Алкогольная	Интоксикация, абстинентный синдром, энцефалопатия Вернике
Лекарственная	Бензодиазепины, нейролептики, опиоиды
Нейроинфекции	
Электролитные нарушения	Гипонатриемия, гипокалиемия
Малая (несудорожная) эпилепсия	
Психиатрические нарушения	
Инсульт и внутримозговое кровоизлияние	
Тяжелый медицинский стресс	Органная недостаточность и воспаление
Другие проявления	
Деменция	Первичная и вторичная
Поражения головного мозга	Травмы, новообразования, нормотензивная гидроцефалия
Синдром обструктивного апноэ сна	

**Лечение** ПЭ включает: устранение провоцирующих (триггерных) факторов (табл. 3); диетические мероприятия; медикаментозную терапию.

Устранение провоцирующих факторов является первоочередной задачей в лечении явной ПЭ, поскольку у 90% пациентов само по себе может привести к улучшению их состояния, поэтому эксперты EASL/AASLD настоятельно рекомендуют выявлять и корректировать провоцирующие факторы ПЭ [1].

**Диетические мероприятия.** Коррекция метаболизма азота имеет решающее значение в лечении всех степеней ПЭ. Мальнутриция у пациентов диагностируется редко, несмотря на то что у 75% пациентов с ПЭ имеет место белково-калорийная недостаточность средней/тяжелой степени тяжести, сопровождающаяся потерей мышечной массы и энергетических депо. Длительное ограничение потребления белка вредно для больных ПЭ, т. к. потребность в белке у этих пациентов относительно выше, чем у здоровых лиц. Эксперты EASL/AASLD, подчеркивая, что мальнутриция и потеря мышечной массы являются факторами риска развития ПЭ и других осложнений цирроза, рекомендуют суточное потребление энергии сохранить на уровне 35–40 ккал/кг при условии идеальной массы тела, а ежедневное потребление белка – в пределах 1,2–1,5 г/кг [1]. Эксперты также советуют равномерно распределить прием небольших объемов пищи и жидких пищевых добавок в течение дня, а кроме того, ввести легкий перекус перед сном.

Эксперты рекомендуют ограничение потребления белка только в течение первых нескольких дней с момента появления ПЭ, но потом от этого следует отказаться. С целью уменьшения общего количества белка следует замещать его молочным, растительным белком или пероральным приемом аминокислот с разветвленной цепью. У пациентов с непереносимостью пищевого белка пероральный прием аминокислот с разветвленной цепью позволяет достичь рекомендуемого уровня потребления азота и в дальнейшем его поддерживать [1].

Медикаментозная терапия является важной частью лечения ПЭ. Для коррекции ПЭ могут использоваться различные лекарственные средства с разным уровнем доказательств их эффективности: невоссасывающиеся дисахариды (лактозула), антибактериальные препараты, Орнитин, аминокислоты с разветвленными цепями и пробиотики.

Лактулоза является препаратом первого выбора в лечении явной ПЭ. Сироп лактулозы принимают по 25 мл каждые 12 ч до появления по крайней мере 2 дефекаций мягким или неоформленным стулом на протяжении суток. В дальнейшем доза препарата титруется индивидуально для поддержания 2- или 3-кратного опорожнения кишечника в течение суток. Вместе с тем эксперты EASL/AASLD обращают внимание практикующих врачей на тот факт, что прием чрезмерно высоких доз лактулозы может привести к таким осложнениям, как аспирация, дегидратация, гипернатриемия, раздражение перианальных кожных покровов, а в некоторых случаях даже ускорить развитие ПЭ [1]. Антибиотики рассматриваются в качестве возможного дополнения к лактулозе при проведении профилактики явной ПЭ. Однако эксперты не оговаривают дозу, кратность и длительность приема антибактериальных препаратов.

В качестве препарата выбора можно рассмотреть внутривенное введение гипоазотемического препарата Орнитин.

Орнитин в форме аспартата синтезирован в 1960-х гг. в Японии как средство детоксикации при отравлении аммиаком, впоследствии стали успешно использовать при ПЭ. В состав препарата входят два важнейших действующих вещества – орнитин (субстрат цикла мочевины, функциональная способность которого при циррозе печени значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансминирования).

Основной механизм действия Орнитина в форме аспартата – активация образования мочевины из аммиака через стимуляцию фермента карбамоилсинтетазы орнитинового цикла и непосредственного участия аспартата в качестве субстрата цикла Кребса.

Известно, что в системе внутрипеченочного обезвреживания аммиака принимают участие 2 основные системы: перипортальный и перивенозный гепатоцит. Соответственно 2 основных механизма – синтез мочевины с помощью карбамоилсинтетазы в перипортальном гепатоците и синтез глутамина в перивенозном гепатоците. Орнитин усваивается митохондриями перипортальных гепатоцитов, где служит метаболитом в образовании мочевины и также активирует карбамоилфосфатсинтета-

зу – фермент, ускоряющий синтез мочевины. Орнитин участвует в синтезе полиамина, что приводит к активации выработки НАДФ, увеличивая энергетический запас митохондрий гепатоцита.

Орнитин обезвреживает аммиак в перивенозных гепатоцитах и в мышечной ткани. В перивенозных гепатоцитах, в мышцах и головном мозге как дополнительная возможность утилизации аммиака работает цикл образования аминокислоты глутамина, где составная часть – аспарат – играет роль основного компонента в его синтезе. Аспарат превращается в аланин и оксалацетат, аланин, в свою очередь, снижает выделение энзимов из гепатоцитов (предотвращение снижения АТФ, снижение активности трансаминаз) – это способствует позитивному влиянию на пораженные гепатоциты. Орнитин, таким образом, снижает повышенный уровень аммиака в организме, и в частности в головном мозге, при нарушении дезинтоксикационной функции печени.

Существует достаточная доказательная база эффективности данного препарата при ПЭ, что и обуславливает включение препарата в рекомендации EASL/AASLD 2014 г. по лечению ПЭ [1] и ряд современных исследований и обзоров, посвященных лечению ПЭ [18, 23-31].

Эффективность Орнитина при ПЭ сопоставима с таковой лактулозы у пациентов с явной ПЭ [32], с лактулозой [24] и рифаксиминем [33] у пациентов со скрытой ПЭ. В метаанализе 20 исследований (из баз PubMed, Embase, Scopus и исследований Cochrane Library, опубликованных до 31.07.2014) авторы [34] отметили тенденцию, которая позволяет рассматривать Орнитин в качестве наиболее эффективного и безопасного вмешательства в отношении клинического улучшения у пациентов с ПЭ по сравнению с другими применяемыми лекарственными препаратами.

***В качестве препарата выбора можно рассмотреть внутривенное введение гипозотемического препарата Орнитин***

В РФ Орнитин зарегистрирован в 2 формах выпуска: в виде раствора для внутривенной инфузии и в форме гранулята для перорального приема. Вместе с тем эксперты EASL/AASLD настаивают на целесообразности парентерального применения Орнитина, основываясь на результатах исследования, в котором были зафиксированы улучшение психометрических тестов и снижение постпрандиального уровня аммониемии у больных персистирующей ПЭ только при внутривенном введении LOLA, тогда как пероральный прием препарата не влиял на данные показатели [1, 35].

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора конкретного лекарственного препарата [36]. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился отечественный препарат – Орнилатекс® («ФармФирма СОТЕКС», ЗАО).

Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности

## ОРНИЛАТЕКС® Очищение на высоте



Орнитин. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500 мг/мл 10 мл № 10



### Эффективное средство для лечения печени

- In vivo образует два активных метаболита: аспарат и орнитин
- Нормализует повышенную концентрацию аммиака в организме при заболеваниях печени
- Активирует орнитиновый цикл образования мочевины
- Улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания
- Производится из Европейской субстанции высокого качества



Регистрационный номер: ЛП-002691 от 31.10.2014


Отпускается по рецепту врача.  
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией

На правах рекламы

лекарственного обеспечения для всех слоев населения [37, 38]. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [39, 40].

К основным показаниям препарата Орниталекс® относятся: 1) печеночная энцефалопатия; 2) острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся гиперамониемией. Форма выпуска препарата Орниталекс® –

концентрат д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг/мл в ампулах 10 мл. Режим дозирования препарата Орниталекс®: для приема внутрь – по 3–6 г 3 р/сут после еды; в/м – 2–6 г/сут; в/в струйно 2–10 г/сут; кратность введения – 1–2 р/сут; в/в капельно 10–50 г/сут. Длительность инфузии, частота и продолжительность лечения препаратом Орниталекс® определяются индивидуально.

Появление в арсенале врачей отечественного препарата Орниталекс® позволит улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатии. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):642-59.
- Kim WR, Brown Jr RS, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-42.
- Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M et al. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992–2001: a general population-based study. *J Hepatol* 2008;49:732–8.
- Blachier M., Leleu H., Peck-Rado-savljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013 Mar;58(3):593-608.
- Комова А. Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014;5. URL: <http://medi.ru/doc/f441416>. Htm/ Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Prevalence of hepatic diseases in Moscow. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2014; 5. URL: <http://medi.ru/doc/f441416>. Htm
- Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, et al. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2718–23.
- Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2001;35:37–45.
- Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2007;47:67–73.
- Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:785–90.
- Stepanova M, Mishra A, Venkatesan C, Younossi ZM. In-hospital mortality and economic burden associated with hepatic encephalopathy in the United States from 2005 to 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1034–1041.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени: Методические рекомендации для врачей. М.: Литтерра; 2011. 64 с./ Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fedosyina E.A. Therapy of hepatic cirrhosis complications. *Methodical guidance for doctors.* М.: Литтерра; 2011. 64 p.
- Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2016;1:44-53./Pavlov C.S., Damulin I.V., Ivashkin V.T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical picture, diagnostics, therapy. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii,* 2016; 1: 44-53.
- Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432-40.
- Lockwood A.H. Hepatic Encephalopathy. In: *Neurology and General Medicine.* Fourth ed. Ed. by M.J.Aminoff. Ch. 14. Philadelphia; 2008. P. 265-79.
- Alonso J., Cordoba J., Rovira A. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy. *Semin Ultrasound CT MRI* 2014; 35:136-52.
- Henderson PK, Herrera J.L. Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What? *Clin Liver Dis.* 2015 Aug;19(3):487-95
- Patidar KR, Bajaj JS. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2048-61
- Waghray A, Waghray N, Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(Suppl 1):S75-81.
- Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton Pump Inhibitors as a Risk Factor for Hepatic Encephalopathy and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients With Ascites. *Hepatology.* 2016 Jul 30. doi: 10.1002/hep.28737.
- Маев И.В., Полунина Т.Е. Печеночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения. РМЖ. 2010;5: 291-6./Maev I.V., Polunina T.E. Hepatic encephalopathy. Algorithm of differential diagnostics and tactics of management. *RMZ.* 2010; 5: 291-6.
- Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2010. 264 с./Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Hepatic diseases. SPb: LLC Izdatelstvo Foliant. 2010. 264 p.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 154 с./Trukhan D.I., Filimonov S.N., Tarasova L.V. Clinical finding, diagnostics and therapy of major hepatic and pancreatic diseases. *Novokuznetsk: LLC Polygraphist.* 2013. 154 p.
- Atluri DK, Prakash R, Mullen KD. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2011 Sep;1(2):77-86.
- Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;23(8):725-32.
- Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, Abdo Francis JM. 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 Jun;10 Suppl 2: 66-9.
- 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 May;28(5):783-92.
- Moiseienko VO, Manzhali EH, Solonovych OS, Nykula TD. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hepatic encephalopathies in patients with liver cirrhosis. *Lik Sprava.* 2014 Nov;(11):39-47.
- Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):241-53.
- Petersen KU. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm.* 2015 May;38(5):160-4.
- Sussman NL. Treatment of Overt Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015 Aug;19(3):551-63
- Sharma P, Sharma BC. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(Suppl 1): 82-7.
- Stewart C.A., Menon K.V.N., Kamath P.S. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice.* Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H.Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare; 2006. P. 1432-40.
- Sharma K, Pant S, Misra S, Dwivedi M et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014 Jul-Aug;20(4):225-32.
- Zhu GQ, Shi KQ, Huang S et al. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):624-35.
- Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351–60.
- Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. Справочник поликлинического врача. 2015; 1: 26-31./Trukhan D.I. Rational pharmacotherapy in cardiology through the prism of comorbidity and drug safety. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015; 1: 23-31.
- Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справочник поликлинического врача. 2012; 4: 32-6./Trukhan D.I. Originals and generics: reloading in the light of economic crisis. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2012; 4: 32-6.
- Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013; 11:45-9./Trukhan D.I. Choice of drug from positions of the rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2013; 11:45-9.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справочник поликлинического врача. 2015; 5:21-6./Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rational pharmacotherapy and drug safety in cardiology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha.* 2015; 5: 21-6.
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013; 5: 9-16./Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskiye Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2013; 5: 9-16.