

УДК 616.232-067-21

БОНДАР М.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Печінкова недостатність клінічно проявляється печінковою енцефалопатією (ПЕ), жовтяницею, асцитом, набряками тканин, геморагічним синдромом, гіпердинамічним типом кровообігу, пальмарною еритемою, телеангіектазіями, печінковим запахом (feter hepaticus), ендокринними змінами, лихоманкою, септицемією [1]. ПЕ є найбільш показовим і чутливим клінічним проявом печінкової недостатності, що чітко відображає позитивну або негативну її динаміку.

Під симптомокомплексом «печінкова енцефалопатія» розуміють комплекс потенційно оборотних нервово-психічних порушень, що виникають у випадках печінкової недостатності крайнього ступеня тяжкості в результаті гепатоцелюлярної недостатності або портосистемного шунтування крові.

Однією з причин гепатоцелюлярної недостатності може бути масивний некроз гепатоцитів у пацієнтів без захворювань печінки в анамнезі. У таких випадках говорять про гостру печінкову недостатність (ГПН), основною ознакою якої є ПЕ, що, у свою чергу, визначає тяжкість перебігу ГПН і прогноз захворювання. Якщо ПЕ розвивається протягом 8 тижнів від появи перших симптомів гепатоцелюлярної недостатності, то в таких випадках говорять про ГПН, а якщо в межах 7 днів — про найгостріший перебіг печінкової недостатності. Причинами розвитку ГПН можуть бути: у 30–80 % випадків — інфекційні агенти, а саме: вірусні гепатити, жовта лихоманка, інші вірусні інфекції, *Coxiella burnetii*; у 5 % — токсини блідої поганки; в 30–50 % — хімічні реагенти і лікувальні препарати (фосфор, галогенати, гідрокарбони, ацетамінофен, тетрациклін, галотан, етанол, ізоніазид, метилдопа, інгібітори моноаміноксидази, вальпроат натрію); у 5 % — ішемія/гіпоперфузія та гіпоксія печінки в результаті оклюзії печінкових судин (печінкової артерії, портальної вени), шоківих станів, застійної серцевої недостатності, ексудативного перикардиту; у 5–10 % — різноманітні метаболічні аномалії (гостра жирова дистрофія печінки вагітних, синдром Рея, єюноілеокавальне шунтування, хвороба Вільсона,

галактоземія, спадкова відсутність толерантності до фруктози, спадкова тирозинемія) [2].

Причиною портокавального шунтування крові є тривала портальна гіпертензія, в результаті якої формуються функціональні шунти між системами портального і загального кровообігу, що призводить до попадання токсичних продуктів умісту кишечника в системний кровотік і головний мозок.

Патогенетичними факторами, що беруть участь у формуванні ПЕ, є:

- підвищення ендогенних нейротоксинів — аміаку, меркаптанів (продуктів бактеріального гідролізу сірковмісних амінокислот — метіоніну, цистеїну, цистину в товстому кишечнику, що зумовлюють появу печінкового запаху), коротко- та середньоланцюжкових жирних кислот, фенолів, які гальмують синтез сечовини в печінці, витісняють триптофан із зв'язку з альбуміном, що спричинює збільшення надходження триптофану в головний мозок, де з триптофану синтезується надлишок серотоніну, що призводить до домінування серотонінергічних структур над адренергічними і клінічно може проявлятися сонливістю, поведінковими ефектами уникнення боротьби, серотонінергічною стимуляцією блювального центру;

- амінокислотний дисбаланс з підвищенням концентрації в плазмі ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину, метіоніну, триптофану) і зниженням умісту амінокислот із розгалуженим бічним ланцюжком (лейцину, ізолейцину, валіну);

- порушення балансу нейротрансмітерів у вигляді синтезу псевдонейротрансмітерів (октопамін, фенілетаноламін та ін.); пригнічення синтезу збуджуючих — дофаміну, норадреналіну; підвищення синтезу гальмівних — серотоніну, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК);

- зміни активності рецепторів постсинаптичної мембрани під впливом пікротоксину, підвищення активності бензодіазепінових рецепторів;

- порушення функціонування гематоенцефалічного бар'єра у вигляді порушення транспорту енергетичних субстратів і підвищення його проникності.

Тривале вивчення патогенезу ПЕ дозволяє стверджувати, що вищенаведені фактори патогенезу діють спільно, викликаючи формування ПЕ. Провокуючими факторами розвитку або поглиблення прояву ПЕ можуть бути:

- підвищене надходження білка в організм за рахунок дієти, збагаченої білком (7–10 % випадків) або через шлунково-кишкову кровотечу (25–30 %);

- підвищений катаболізм білка у випадках дефіциту альбуміну, лихоманки, хірургічних втручань, інфекцій, гіперглюкагонемії, розсмоктування об'ємних гематом;

- фактори, що знижують детоксикаційну функцію печінки, а саме: запор, алкоголь, медикаменти, екзо- та ендотоксини, інфекції (10–18 %);

- підвищення концентрації фактора некрозу пухлини альфа;

- зв'язування рецепторів ГАМК похідними бензодіазепінів, барбітурової кислоти, фенотіазинів (10–15 %);

- метаболічні порушення, такі як ацидоз, азотемія (25–30 %), гіпоглікемія;

- електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіпермарганцемія);

- циркуляторні порушення: артеріальна гіпотензія, гіпоксія, гіповолемія;

- пригнічення синтезу сечовини під впливом петльових діуретиків (25–30 %), на фоні ацидозу і зниження плазматичної концентрації цинку.

За клінічним перебігом вирізняють такі форми ПЕ:

1. Синдром Рея.
2. Дефіцит ферментів орнітинового циклу: гіперамоніємія I типу, гіперамоніємія II типу.
3. Псевдопортосистемна енцефалопатія.
4. Фульмінантна печінкова недостатність.
5. Портосистемна енцефалопатія: субклінічна (латентна), гостра, гостра рецидивуюча, хронічна персистуюча, хронічна рецидивуюча.

Провідну роль у патогенезі псевдопортосистемної енцефалопатії (інші назви — хибна печінкова кома, електролітна кома) відіграє електролітний дисбаланс у вигляді гіпокаліємії, гіпонатріємії або гіпомагніємії, що зумовлює розвиток гіпотонічної дегідратації клітин головного мозку. Найбільш часта причина цього — передозування петльових діуретиків.

Відповідно до консенсусу 1998 року, досягнутого на XI Всесвітньому конгресі гастроентерологів [3], ПЕ розподіляють за типами А, В, С: тип А — це ПЕ, пов'язана з гострою печінковою недостатністю; тип В — ПЕ, пов'язана з портосистемним шунтуванням крові за відсутності захворювань печінки; тип С — ПЕ, пов'язана з цирозом печінки, портальною гіпертензією і портосистемним шунтуванням. ПЕ типу С підрозділяється на підтипи (епізодична, персистуюча, мінімальна) і варіанти перебігу (викликана провокуючими факторами, спонтанна, рецидивуюча, помірна, тяжка, залежна від лікування).

Сьогодні вважається, що основною речовиною, яка токсично впливає на організм людини в умовах

гепатоцелюлярної недостатності та портосистемного шунтування крові, є аміак. Аміак утворюється в результаті метаболізму амінокислот, що, у свою чергу, утворюються в результаті розпаду білка. Катаболізм амінокислот у тканинах відбувається з постійною швидкістю — 100 г/добу, і в результаті непрямого, окисного і неокисного їх дезамінування утворюється велика кількість аміаку. Крім цього, в усіх тканинах аміак звільнюється в результаті окисного дезамінування біогенних амінів, а в інтенсивно працюючих м'язах — у результаті гідролітичного дезамінування аденозинмонофосфату. Частина аміаку утворюється в кишечнику в результаті дії бактерій на харчові білки. Із кишечника аміак надходить у кров ворітної вени. Концентрація аміаку в крові ворітної вени суттєво вища, ніж у загальному кровотоці. У печінці більшість аміаку утилізується з утворенням сечовини. Концентрація аміаку в крові за нормою рідко перевищує 0,4–0,7 мг/л, або 25–60 мкмоль/л. У стані спокою концентрація аміаку у венозній крові нижча, ніж в артеріальній, за рахунок зв'язування аміаку у м'язах. У крові й цитоплазмі клітин за фізіологічних значень рН аміак перетворюється на іон амонію — NH_4^+ , тому кількість неіонізованого аміаку — NH_3 не перевищує 1 % від загального вмісту. У тканинах і рідинах організму аміак знаходиться у вигляді іона амонію — NH_4^+ у рівновазі з невеликими концентраціями неіонізованого аміаку.

За сучасними уявленнями механізм токсичної дії аміаку на мозок і організм людини в цілому пов'язують із тим, що:

- аміак легко проникає через клітинні мембрани і в мітохондріях стимулює перетворення альфа-кетоглутарової кислоти в глутамінову кислоту. Зменшення внутрішньоклітинного вмісту альфа-кетоглутарової кислоти викликає порушення обміну амінокислот із пригніченням синтезу нейромедіаторів — ацетилхоліну, дофаміну та ін., а також знижує швидкість утворення АТФ у циклі трикарбонних кислот (ЦТК), викликаючи вторинний енергодефіцит. Дефіцит альфа-кетоглутарової кислоти призводить до зниження внутрішньоклітинної концентрації метаболітів ЦТК, що викликає прискорення реакції синтезу оксалоацетату з пірвіноградної кислоти (ПВК), що супроводжується інтенсивним поглинанням CO_2 . Підсилене утворення і поглинання CO_2 в умовах гіперамоніємії особливо притаманне клітинам головного мозку;

- у головному мозку аміак знешкоджується шляхом його зв'язування з глутаміноюв кислотою з утворенням глутаміну, накопичення якого в астроцитах призводить до набряку астроглії;

- виведення глутаміну з мозку здійснюється обмін на ароматичні амінокислоти — тирозин, фенілаланін, триптофан — попередники катехоламінів;

- ферментні системи головного мозку в таких умовах не в змозі забезпечити синтез повноцінних катехоламінів, що призводить до утворення так званих псевдонейротрансмітерів — бета-фенілетаноламіну, октопаміну, які структурно подібні

до катехоламінів, але суттєво поступаються їм в активності [4];

— у хворих із цирозом печінки амоніємія викликає зниження споживання мозком кисню і глюкози, викликаючи зниження синтезу АТФ (пригнічення малат-аспарагінового циклу) [5];

— як ще один механізм нейротоксичності аміаку розглядається збільшення поглинання головним мозком триптофану з утворенням із нього різних нейроактивних метаболітів, включаючи серотонін з одночасним підвищенням чутливості/активності 5-HT-рецепторів I типу;

— аміак у невисоких концентраціях блокує виведення іонів хлору з клітин, що призводить до накопичення іонів хлору в клітинах і, у свою чергу, зумовлює гіперполяризацію клітинної мембрани та зниження чутливості до збуджуючих стимулів; у головному мозку погіршується міжнейрональна провідність (за типом дії бензодіазепінів), що асоціюється із загальним пригніченням функцій головного мозку;

— підвищення концентрації аміаку в крові змінює рН у лужному напрямку (викликає метаболічний алкалоз), що, у свою чергу, збільшує спорідненість гемоглобіну до кисню і викликає гіпоксію тканин, від якої в першу чергу страждає головний мозок;

— високі концентрації аміаку стимулюють у нервовій тканині синтез глутаміну з глутамінової кислоти й аміаку (за участю глутамінсинтетази);

— накопичення глутаміну в клітинах нейроглії зумовлює підвищення в них осмотичного тиску з розвитком набрякання астроцитів і набряку мозку;

— зниження концентрації глутамінової кислоти в нейронах викликає зниження продукції ГАМК, що підвищує судомну готовність;

— іон NH_4^+ практично не проникає через цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, але здатний порушувати трансмембранний перенос іонів Na^+ і K^+ , що також впливає на проведення нервових імпульсів.

Висока інтенсивність процесів дезамінування амінокислот у тканинах з утворенням великої кількості аміаку, з одного боку, і дуже низький рівень аміаку в крові — з іншого, свідчать про те, що в клітинах активно відбувається зв'язування аміаку з утворенням нетоксичних сполук, які виводяться з організму з сечею. Основною реакцією зв'язування аміаку, що відбувається в усіх тканинах організму, є синтез глутаміну з глутамінової кислоти й аміаку під впливом глутамінсинтетази у присутності іонів Mg^{2+} як кофактора. Утворений глутамін легко транспортується через клітинні мембрани шляхом полегшеної дифузії і надходить із тканин у кров. Основними тканинами — постачальниками глутаміну є м'язи, мозок і печінка. З потоком крові глутамін транспортується в кишечник і нирки.

У клітинах слизової оболонки кишечника під впливом ферменту глутамінази відбувається гідролітичне відщеплення аміаку від глутаміну з утворенням глутамінової кислоти, що піддається транс-

амінуванню з ПВК з утворенням аланіну. Більша частина аланіну, що утворився, надходить у печінку по системі ворітної вени і поглинається печінкою, де відбувається відщеплення аміаку з утворенням ПВК, яка вступає в реакції глюконеогенезу. Аміак, що відщепився від аланіну, вступає в орнітиновий цикл сечоутворення. За умов нормального білкового харчування відсоткове співвідношення азотовмісних речовин у сечі таке: сечовина — 86 %, креатинін — 5 %, NH_4^+ — 3 %, сечова кислота — 1,5 %, інші речовини — 4,5 %.

У нирках також відбувається гідроліз глутаміну під впливом глутамінази з утворенням аміаку. Цей процес є одним із механізмів регуляції кислотно-лужного стану і збереження в організмі катіонів натрію та калію, необхідних для підтримки осмотичного тиску позаклітинної і клітинної рідини. Глутаміназа нирок значно індукується/активується в умовах ацидозу. Утворений аміак зв'яже іони водню, перетворюється на амонійний іон NH_4^+ і у вигляді амонійних солей екскретується з сечею. Ця реакція захищає організм від надмірної втрати іонів натрію і калію, які зазвичай втрачаються з сечею одночасно з аніонами хлору. У нирках утворюється і виводиться з сечею близько 0,5 г солей амонію.

Високий рівень глутаміну в крові й легкість його надходження в клітини зумовлюють використання глутаміну в багатьох анаболічних процесах. Глутамін є основним донатором азоту в організмі. Амідний азот глутаміну використовується організмом для утворення амонійних солей і синтезу білків, пуринів, піримідинів, аспарагіну, аміноцукрів, глюкози (мабуть, тому, що глутамінова кислота, з якої утворюється глутамін, є ключовою в регенерації тканин).

У мозку і деяких інших органах може здійснюватися знешкодження аміаку шляхом відновлювального амінування альфа-кетоглутарової кислоти під впливом глутаматдегідрогенази з утворенням глутамінової кислоти, із якої внаслідок дії глутаматсинтетази утворюється глутамін. Ця реакція вигідна для клітин тим, що відразу зв'язується 2 молекули аміаку.

Із м'язів і кишечника надлишок аміаку виводиться переважно у вигляді аланіну, що утворюється в результаті послідовних реакцій відновного амінування альфа-кетоглутарової кислоти з утворенням глутамінової кислоти, аміногрупа якої в результаті реакції трансамінування переноситься в ПВК з утворенням аланіну. Цей аланін надходить у печінку, де піддається непрямому дезамінуванню. Аміак, який вивільнився, включається в орнітиновий цикл сечоутворення, ПВК включається в глюконеогенез. Глюкоза з печінки надходить у тканини і там у процесі гліколізу знову окислюється до ПВК. Цей цикл отримав назву глюкозо-аланінового.

Головний мозок, на відміну від інших тканин, здатен поглинати й окислювати велику кількість амінокислот з розгалуженим бічним ланцюжком

(валін, лейцин, ізолейцин) у процесах глюконеогенезу. Крім мозку, ці амінокислоти (до 20 % від загальної кількості амінокислот, які надходять в організм із їжею) поглинаються печінкою і м'язами. У м'язах відбувається посилений катаболізм цих амінокислот із використанням їх аміногруп для синтезу аланіну із ПВК (глюкозо-аланіновий цикл). Аланін поглинається печінкою і разом з аланіном і серином, що надходять із кишечника, активує процес глюконеогенезу. Інтенсивність глюконеогенезу з аланіну і серину набагато вища, ніж з усіх інших амінокислот. Таким чином, аланін і серин є основними глікогенними амінокислотами. За умов адаптаційно-компенсаторної реакції відбувається централізація метаболізму амінокислот з розгалуженими бічними ланцюжками, що направляються в мозок, де окислюються і є важливим джерелом енергії.

Сечовина є основним кінцевим продуктом азотистого обміну, в складі якого з організму виділяється до 90 % всього азоту, що підлягає виведенню. Екскреція сечовини з сечею становить 25 г/добу. Синтез сечовини відбувається тільки в печінці і являє собою циклічний процес, що складається з декількох стадій. Ключовою сполукою, яка замикає цикл, є орнітин. Тому процес синтезу сечовини отримав назву «орнітиновий цикл», або цикл Кребса — Гензелейта. Для утворення в цьому циклі 1 гмоля сечовини на проміжних стадіях використовується 1 гмоль аміаку і 1 гмоль аспарагінової кислоти. Таким чином, для синтезу 25 г сечовини за добу використовується 6,3 г аміаку і 50 г аспарагінової кислоти. У реакціях орнітинового циклу споживається енергія 4 макроергічних зв'язків трьох молекул АТФ на кожний оберт циклу. Компенсація енергетичних витрат відбувається за рахунок включення фумарату в ЦТК на стадії дегідрування малату з утворенням NADH, що забезпечує синтез 3 молекул АТФ, а також за рахунок окисного дезамінування глутамінової кислоти, яке відбувається в різних органах з утворенням також NADH і, відповідно, ще 3 молекул АТФ. Орнітиновий цикл здійснює в печінці 2 функції: перетворює азот амінокислот в сечовину, що запобігає інтоксикації організму аміаком, та поповнює фонд аргініну в організмі. Ефективність роботи орнітинового циклу за умов нормального харчування людини і помірних фізичних навантажень становить приблизно 60 % його потужності. Запас потужності необхідний для запобігання гіперамоніємії у випадках збільшення кількості білка в харчовому раціоні. У випадках надмірного білкового харчування відбувається інтенсифікація синтезу сечовини. Збільшення швидкості синтезу сечовини відбувається під час тривалої фізичної роботи або в результаті тривалого голодування, що супроводжується розпадом тканинних білків.

Порушення реакцій знешкодження аміаку може супроводжуватися підвищенням умісту аміаку в крові — гіперамоніємією. Причинами гіперамоніємії можуть бути як генетичний дефект ферментів

орнітинового циклу печінки, так і вторинне ураження печінки в результаті цирозу, гепатиту та інших захворювань. Тяжкість перебігу захворювання залежить також від ступеня зниження активності ферментів орнітинового циклу. Всі порушення орнітинового циклу супроводжуються значним підвищенням у крові концентрації аміаку (основного метаболіту обміну білків), глутаміну й аланіну (основних продуктів зв'язування аміаку в тканинах). У нормі концентрація аміаку в крові дорівнює 60 мкмоль/л. У випадках гіперамоніємії концентрація аміаку в крові може досягати 6000 мкмоль/л. У більшості хронічних випадків рівень аміаку в крові може підвищуватися після білкового навантаження або під час перебігу гострих ускладнених захворювань. Для діагностики різних типів гіперамоніємії визначають уміст аміаку в крові, метаболітів орнітинового циклу в крові та сечі, активність ферментів у біоптатах печінки.

У разі стеатозу активність ферментів циклу Кребса — Гензелейта і синтезу глутаміну знижується до 50 % від норми, а у випадках цирозу печінки — до 20 % від норми. У разі зниження активності печінкових систем знешкодження аміаку основну функцію детоксикації беруть на себе м'язи, в яких аміак зв'язується з глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну [6].

Лікування гіперамоніємії здійснюється за рахунок реалізації таких напрямків терапії:

1. Зниження концентрації аміаку в крові за рахунок малобілкової дієти.

У природних умовах роль основного гіперамоніємічного фактора відіграє харчовий білок. У випадках печінкової недостатності збільшення білкового навантаження супроводжується зростанням ступеня ПЕ. Тому протягом майже 50 років обмеження білка в дієті було основою лікування ПЕ. У більшості керівництв наводяться такі рекомендації:

— спочатку обмежити прийом білка до 20 г/добу;

— потім у разі клінічного покращення збільшувати вміст білка в дієті на 10 г кожні 3–5 днів до добового вмісту 0,8–1,0 г/кг маси тіла [7].

Дослідженнями останніх 15 років встановлено, що у 20–60 % хворих із печінковою недостатністю існує дефіцит білка в організмі. Тому, згідно з рекомендаціями Європейського товариства з парентерального і ентерального харчування, щоденне вживання білка у хворих із захворюваннями печінки повинно становити 1,0–1,5 г/кг маси тіла, залежно від ступеня печінкової декомпенсації [8]. Одночасно енергетична підтримка має бути адекватною і становити 1500–2000 ккал/добу за рахунок вуглеводів. У випадках погіршення стану здійснюється парентеральне харчування з використанням 20–40% розчинів глюкози + 250 мл/добу жирової емульсії з довголанцюжковими тригліцеридами.

2. Пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів кишкового походження.

До цієї групи нейротоксинів належать аміак, меркаптани, коротко- і середньоланцюжкові жирні кислоти. З цією метою перорально застосовуються

антибіотики, переважно такі, які не всмоктуються з просвіту кишечника, а саме: неоміцин, пароміцин, ванкоміцин, метронідазол, рифоксиміцин, дія яких спрямована на пригнічення росту амонієгенної мікрофлори кишечника. Дисахариди лактулоза і лактитол, що не абсорбуються з кишечника, почали використовувати для лікування ПЕ з 60-х років ХХ століття і тривалий час вважали золотим стандартом у лікуванні ПЕ. Механізм дії цих дисахаридів полягає в тому, що після перорального прийому вони в незміненому вигляді проходять по товстій кишці, де під впливом уреаз-негативних лактобактерій розщеплюються, що сприяє розмноженню цих лактобактерій, пригніченню розмноження уреаз-позитивних бактерій, зниженню рН товстої кишки, пригніченню абсорбції аміаку, полегшенню дифузії аміаку з кровоносних судин слизової оболонки в просвіт товстої кишки, дії як осмотичного проносного. Однак дослідженнями останніх років встановлено, що застосування лактулози і лактитолу виявилось менш ефективним у лікуванні ПЕ, ніж застосування антибіотиків — аміноглікозидів або рифаксиміцину.

3. Уведення в раціональне харчування кетоаналогів амінокислот (в результаті їх метаболізму внутрішньоклітинно зв'язується і знешкоджується 2 молекули аміаку).

4. Стимуляція виведення аміаку в обхід орнітинового циклу печінки шляхом зв'язування аміаку в крові фенілацетатом і бензоатом.

У разі застосування фенілацетату виведення аміаку з організму здійснюється в складі фенілацетилглутаміну. Хворим із дефектом карбамоїлфосфатсинтетази І як харчової добавки вводиться фенілацетат, що в результаті своєї кон'югації з глутаміном утворює фенілацетилглутамін, який виводиться з організму з сечею; стан хворих покращується за рахунок активації синтезу глутаміну і зниження в результаті цього процесу концентрації аміаку в крові. У разі застосування бензоату, що в організмі зв'язується з молекулою гліцину з утворенням гіпурової кислоти, яка виводиться з організму з сечею, дефіцит гліцину компенсується його синтезом із серину, аміаку і CO_2 під впливом гліцинсинтетази — утворення 1 молекули гліцину супроводжується зв'язуванням 1 молекули аміаку.

5. Підвищення концентрації проміжних метаболітів орнітинового циклу з метою стимуляції знешкодження аміаку.

Уведення в організм великих доз цитруліну стимулює синтез сечовини з аспарагінової кислоти.

Уведення великих доз аргініну стимулює регенерацію орнітину і стадії сечоутворення з участю цитруліну й аргініносукцинату. Застосування L-орнітин-L-аспартату зменшує гіперамоніємію за рахунок того, що орнітин стимулює в перипортальних гепатоцитах карбамоїл-синтетазу — провідний фермент синтезу сечовини (каталізує першу стадію сечоутворення), аспартат стимулює в перивенозних гепатоцитах, м'язах, голов-

ному мозку глутамінсинтетазу зі стимуляцією зв'язування/знешкодження аміаку глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну. Крім цього орнітин і аспартат самі є субстратами циклу синтезу сечовини (орнітин включається на етапі синтезу цитруліну, аспартат — на етапі синтезу аргініносукцинату).

6. Використання препаратів, що зменшують гальмівні процеси в головному мозку.

До цієї групи належать препарати, що впливають на допамінергічну передачу (L-допа, бромокриптин) і антагоністи бензодіазепінових рецепторів (флумазеніл). На сьогодні не існує суттєвих даних, які б доводили потенційну користь від застосування допамінергічних препаратів для лікування ПЕ. Тому вони не повинні рутинно застосовуватись, але їх ефективність ще може бути доведеною. Флумазеніл суттєво впливає на покращення перебігу ПЕ у деяких пацієнтів із цирозом печінки і сприятливим прогнозом. Флумазеніл не впливав на виживаність і частоту побічних ефектів. Сьогодні флумазеніл може розглядатись як потенційний препарат для лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки і ПЕ, але не може бути рекомендований до застосування в широкій клінічній практиці.

7. Застосування амінокислот із розгалуженим бічним ланцюжком.

Для хронічних захворювань печінки, особливо які супроводжуються розвитком портокавальних анастомозів, є характерним збільшення вмісту в крові ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин, триптофан) і зниження концентрації амінокислот із розгалуженим бічним ланцюжком (валін, лейцин, ізолейцин). Співвідношення цих двох груп амінокислот відображає коефіцієнт Фішера, що являє собою відношення амінокислот із розгалуженим ланцюжком до ароматичних амінокислот. За нормою коефіцієнт Фішера дорівнює 3,0–4,5, а у випадках ПЕ знижується до 1 і менше [9]. Ароматичні амінокислоти проникають через гематоенцефалічний бар'єр у мозок, де зумовлюють низку патологічних змін, про які розповідалось вище. Розвиток вищевказаного амінокислотного дисбалансу у хворих із ПЕ є патогенетичним обґрунтуванням для призначення амінокислотних сумішей з високим вмістом амінокислот із розгалуженим бічним ланцюжком, у яких коефіцієнт Фішера перевищує 20 (гепасол-нео, аміностерил гепа). У дослідженнях із низьким методологічним рівнем ці амінокислотні суміші збільшували вірогідність покращення перебігу ПЕ наприкінці лікування. Дослідження високого методологічного рівня не підтвердили переваг амінокислотних сумішей для покращення симптоматики ПЕ. Не виявлено впливу цих препаратів на виживаність або розвиток небажаних побічних ефектів.

8. Застосування гепатопротекторів.

У більшості публікацій відсутнє патогенетичне обґрунтування застосування гепатопротекторів у лікуванні ПЕ з позиції сучасної концепції її пато-

генезу. Деякі з цих препаратів через механізм своєї дії можуть посилювати симптоматику ПЕ.

Таким чином, на сьогодні традиційні напрямки інтенсивної терапії печінкової енцефалопатії, такі як застосування дисахаридів лактулози і лактитолу для пригнічення продукції ендогенних нейротоксинів кишкового походження, допамінергічних препаратів для зменшення гальмівних процесів у головному мозку, амінокислот із розгалуженим бічним ланцюжком для стимуляції глюконеогенезу й усунення дисбалансу з ароматичними амінокислотами, гепатопротекторів, не отримали підтвердження своїх переваг із позиції доказової медицини. Єдиним незаперечним фактом є той, що основним механізмом знешкодження аміаку в тканинах є процес зв'язування його глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну. Відомо, що у хворих, які перебувають у критичних станах, добовий дефіцит глутамінової кислоти і глутаміну досягає 10–12 г, в першу чергу це стосується хворих із печінковою енцефалопатією. Тому науково обґрунтованим є застосування у хворих цієї категорії препаратів, що містять глутамінову кислоту. Такими препаратами є амінокислотні суміші Інфезол 40 та Інфезол 100, що містять 5 г глутамінової кислоти в 1 л розчину. Ці препарати й раніше рекомендувалися разом для нутритивної підтримки хворих із гострою печінковою недостатністю, але тільки як препарати для парентерального харчування [10].

Таким чином, завдяки останнім результатам досліджень механізму розвитку ПЕ розширилися показання до застосування Інфезолу 40 та Інфезолу 100 у хворих із цією патологією.

Список літератури

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Печеночная недостаточность // *Заболевания печени и желчных путей*. — М.: ГЭОТАР-Медцина, 1999. — С. 86–99.
2. Zakim Boyer. *A textbook of liver disease* // *Hepatology*. — 1990.
3. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K. et al. *Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th Congresses of Gastroenterology*. Vienna, 1998 // *Hepatology*. — 2002. — 35. — 716–21.
4. Conn H.O., Bircher J. *Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies*. — Bloomington, Illinois: Medi-Ed Press, 1994. — 429 p.
5. Hindfelt B., Plum F., Duffy T. *Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts* // *J. Clin. Invest.* — 1977. — 59, 7. — 177.
6. Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных с циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 1–22.
7. Anders T. *Hepatic encephalopathy* // Bircher J., Benhamou P., McIntyre N., Rizzeto M., Rodes J., eds. *Oxford textbook of clinical hepatology*. — 2nd ed. — Oxford: Oxford University Press, 1999. — 765–83.
8. Plauth M., Merli M., Kondrup J. et al. *ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation* // *Clin. Nutr.* — 1997. — 16. — 43–5.
9. Grungriff K., Kleine FD., Musil H.E. *Valin und verzweigt-kettige Aminosäuren in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie* // *Z. Gastroenterol.* — 1993. — 31. — 235–41.
10. Снеговой А.В., Сельчук В.Ю., Манзюк Л.В. Печеночная недостаточность и рациональная нутритивная поддержка // *РМЖ*. — 2007. — № 25. — С. 1–6.

Отримано 05.09.12 □