

П.О. БОГОМОЛОВ¹, к.м.н., А.О. БУЕВЕРОВ², д.м.н., профессор, О.В. УВАРОВА¹, М.В. МАЦИЕВИЧ¹, к.м.н.

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Московский областной гепатологический центр

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЛАТЕНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

У ПАЦИЕНТОВ С МИНИМАЛЬНЫМ ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Цель исследования. Оценить влияние перорального приема L-орнитин-L-аспартата (LOLA) на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Материал и методы. В исследование включено 42 пациента – мужчин в возрасте от 25 до 45 лет, водителей со стажем не менее 3 лет, признанных виновными в 3–4 ДТП за последние 3 года. У всех пациентов диагностирован хронический гепатит С (генотип 1) с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз и минимальным фиброзом печени. Исключены заболевания, которые могли бы повлиять на совершение ДТП, а также внешние факторы (состояние автомобиля, дорожного покрытия, погодные условия). Терапия LOLA в дозе 9 г в день проводилась 2-месячными циклами с 2-месячным перерывом, к настоящему времени общей продолжительностью 5 мес. Ежемесячно выполнялись биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Результаты. Концентрация иона аммония значительно снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к 6-му месяцу. Результаты теста критической частоты слияния мельканий достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии. Результаты теста связи чисел также значительно улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$) с сохранением тенденции на фоне последующих курсов. За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

Выводы. Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови и значимое улучшение показателей психометрических тестов.

Ключевые слова: аммиак, печеночная энцефалопатия, хронический гепатит С, L-орнитин-L-аспартат.

P.O. BOGOMOLOV¹, PhD in medicine, A.O. BUEVEROV², MD, Prof., O.V. UVAROVA¹, M.V. MATSIEVICH¹, PhD in medicine

¹ SBE Vladimirsky MRSRCI of the Ministry of Health of Moscow Region, Moscow Regional Hepatologic Center

² State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Institution Sechenov First Moscow Medical University

LATENT HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH MINIMUM HEPATIC FIBROSIS

Study objective. To evaluate effect of peroral administration of L-ornitin-L-aspartate (LOLA) on the frequency of road traffic accidents in persons with hepatic disease at the pre-cirrhotic stage.

Material and methods. The study included 42 patients – men aged 25-45, drivers with the driving experience no less than 3 years acknowledged guilty of 3-4 road traffic accidents in the recent 3 years. All patients were diagnosed with chronic hepatitis C (genotype 1), with minimum or low activity of aminotransferase and the minimum hepatic fibrosis. Diseases that could affect performance of the road traffic accident as well as external factors (state of the car, road surfacing, weather conditions). LOLA therapy at a dosage 9 g per day was done by 2-month cycles with 2-month intervals, by the present moment the total duration reached 5 months. Each month biochemical blood analysis, blood ammonium ion concentration determination and psychometric tests were performed.

Results. Ammonium ion concentration was reduced in a month after start of LOLA (from 145.4 $\mu\text{mol/l}$ to 130.3 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,016$) maintaining stable tendency to reduction during the therapy until achievement of the medium level 90.4 $\mu\text{mol/l}$ ($p = 0,003$) by the 6th month. Results of the flicker fusion frequency test significantly improved by the end of the first course LOLA ($p = 0,003$), remaining at the achieved level during the therapy. The results of the number connection test significantly improved by the end of the first month of therapy ($p < 0.001$), with maintenance of the trend on the background of the subsequent courses. In the specified period of observation no road traffic accidents through the fault of persons included in the study, according to the data of the STSI.

Conclusions. The intermitting LOLA therapy in patients with chronic hepatitis C and the minimum fibrosis preconditions quick reduction of the ammonium ion concentration in the blood and significant improvement of psychometric tests values.

Keywords: ammonia, hepatic encephalopathy, chronic hepatitis C, L-ornitin-L-aspartate.

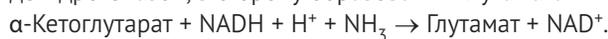
Латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ), обозначаемая также как минимальная, при помощи специальных методов может быть диагностирована у 30–85% больных циррозом, т. е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии [1–3]. Важнейшее клинико-социальное значение ЛПЭ определяется неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в первую

очередь при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [1, 4].

Результаты множества исследований – как экспериментальных, так и клинических – дают основание постулировать роль аммиака в качестве одного из важнейших нейротоксических метаболитов. Как известно, наиболее значительное его количество образуется вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных

источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинового цикла. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге [5–7].

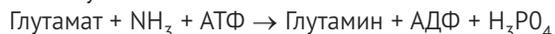
Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом, очевидно, связан с влиянием его на несколько функциональных систем [7, 8]. Во-первых, аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



Уменьшение концентрации α -кетоглутарата, в свою очередь, приводит к: 1) угнетению реакций трансминирования и, следовательно, синтеза из них нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.); 2) снижению концентрации метаболитов цитратного цикла, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением CO_2 . Усиленное образование и потребление диоксида углерода при гипераммониемии особенно характерны для клеток головного мозга.

Во-вторых, повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипоэнергетическому состоянию, к которому также наиболее чувствительны нейроны головного мозга.

В-третьих, высокие концентрации аммиака стимулируют синтез глутамина из глутамата в нервной ткани при участии глутаминсинтетазы:



Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез γ -аминоасляной кислоты – основного медиатора, участвующего в процессах центрального торможения. Наконец, избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, что также влияет на проведение нервных импульсов.

Практически во всех публикациях ЛПЭ изучалась у пациентов с циррозом печени [1–4, 8–10]. Исключение составляют отдельные описания ПЭ при внепеченочной портальной гипертензии [11]. Вопрос о возможности развития ЛПЭ на начальных стадиях заболевания печени остается открытым.

Нами было инициировано открытое сравнительное контролируемое моноцентровое клиническое исследование по изучению влияния L-орнитин-L-аспартата (LOLA) на частоту совершения дорожно-транспортных происшествий (ДТП) – СМАРТ РАДАР. Исследование проводилось на базе гепатологического центра Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

Цель исследования: оценить влияние перорального приема LOLA на частоту ДТП у лиц с заболеванием печени на доцирротической стадии.

Задачи исследования

Первичная

Определить изменение концентрации иона аммония и показателей психометрических тестов на фоне терапии LOLA у исследуемой группы пациентов.

Вторичные

- Оценить наличие и выраженность психомоторных нарушений у водителей – виновников ДТП.
- Выявить связь зарегистрированной ЛПЭ с наличием заболевания печени на доцирротической стадии.
- Определить связь наличия ЛПЭ с частотой совершения ДТП у опытных водителей.
- Выявить изменения в частоте совершения ДТП на фоне терапии LOLA.

Пациенты и методы исследования

Критерии включения

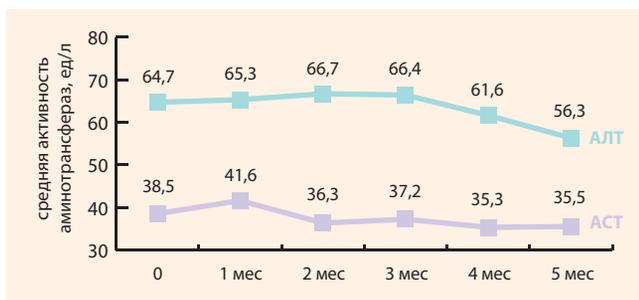
- мужчина – виновник 3–4 ДТП за последние 3 года,
- возраст от 25 до 45 лет,
- стаж вождения не менее 3 лет,
- хронический гепатит С, генотип 1, с минимальным фиброзом,
- удовлетворительное состояние транспортного средства в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД),
- удовлетворительные дорожные условия в момент совершения всех ДТП (согласно данным ГИБДД).

Критерии исключения

- совершение ДТП в первые 2 года активного вождения,
- болезненное состояние в момент совершения всех ДТП (лихорадка, предшествующая психологическая травма, прием психотропных лекарственных препаратов, бессонница, депрессия, наблюдение у психиатра или невролога),
- алкогольное, наркотическое опьянение в момент всех совершенных ДТП (по результатам судебно-медицинской экспертизы),
- анамнестические указания о наличии до совершения ДТП тяжелой черепно-мозговой травмы, остро и преходящего нарушения мозгового кровообращения, болезни Меньера, хронических головных болей, глаукомы и других заболеваний, которые могли явиться прямой или косвенной причиной совершения ДТП и при этом не зафиксированных в медицинской справке водителя транспортного средства.

Испытуемые, давшие письменное согласие на участие в исследовании, соответствующие критериям отбора, проходили предварительное тестирование, включавшее:

- оценку концентрации внимания, памяти, интеллекта, выявление нарушений счета, поведения, координации движений
- осмотр врачом в ходе выполнения тестов (настроение, двигательная активность, доступные осмотру кожные покровы и слизистые)
- определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ).

Рисунок 1. Динамика активности аминотрансфераз

Терапия LOLA в дозе 9 г в день (однократно утром) проводилась 2-месячными циклами с 2-месячным перерывом общей продолжительностью 12 мес. Ежемесячно выполнялись общий осмотр пациентов, биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты.

Скрининговое обследование и методы контроля эффективности терапии

- жалобы, объективный осмотр пациента,
- общий анализ крови,
- биохимический анализ крови (АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, альбумин, билирубин + фракции, глюкоза, холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, креатинин),
- HBsAg, анти-HBcore, анти-HCV, анти-HIV,
- HCV РНК, определение генотипа HCV,
- коагулограмма (МНО, протромбиновый индекс),
- гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т₄ свободный, антитела к тиреопероксидазе),
- маркеры тезауризмозов (церулоплазмин, ферритин, α₁-антитрипсин),
- α-фетопротеин,
- концентрация иона аммония в венозной крови с помощью спектрофотометра BECKMAN DU Series 520 энзиматическим методом (Германия),
- определение КЧМ с помощью аппарата Hepatonorm Analyzer 2003 (Германия),
- тест связи чисел (ТСЧ),
- пункционная биопсия печени.

В исследование к настоящему времени включено 42 пациента, инфицированных генотипом 1 HCV, с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз. Средний возраст составил $35,8 \pm 6,5$ года. Индекс фиброза по данным гистологического исследования у всех больных – F1 по шкалам METAVIR и Ishak.

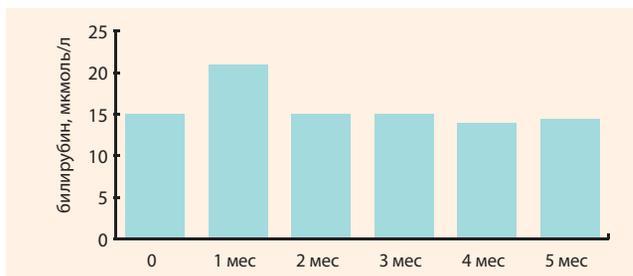
РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей статье рассматриваются предварительные результаты исследования за 5 мес.

Клинические и биохимические показатели

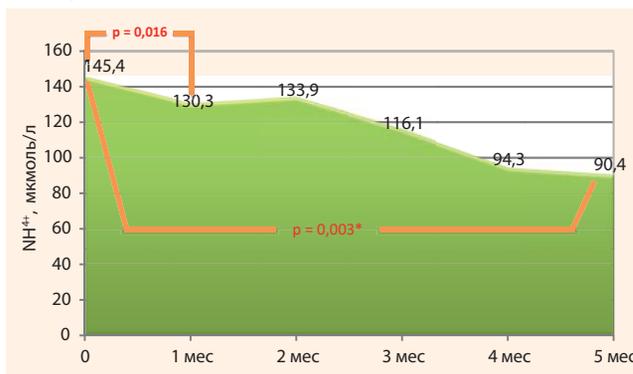
Интерmittирующий пероральный прием LOLA хорошо переносился всеми пациентами. Со стороны общего анализа крови и основных биохимических параметров изменений не отмечалось. К моменту окончания терапии

выявлена тенденция к снижению активности АлАТ (рис. 1), не достигшая, однако, статистически достоверного отличия от исходного уровня. Концентрация сывороточного билирубина несколько возросла после первого курса, возвращаясь затем к первоначальной позиции (рис. 2).

Рисунок 2. Динамика уровня сывороточного билирубина

Ион аммония

Концентрация иона аммония значительно снижалась уже через месяц после начала приема LOLA (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к 6-му месяцу (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика сывороточной концентрации иона аммония

Психометрические тесты

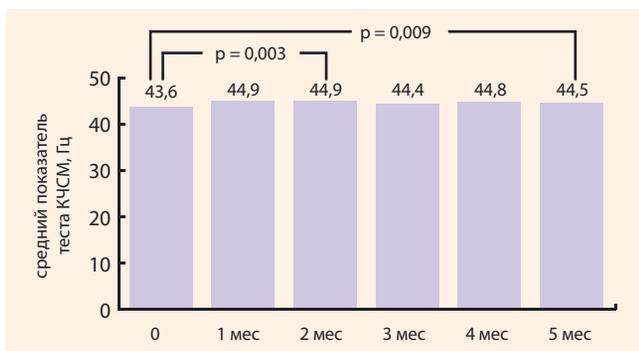
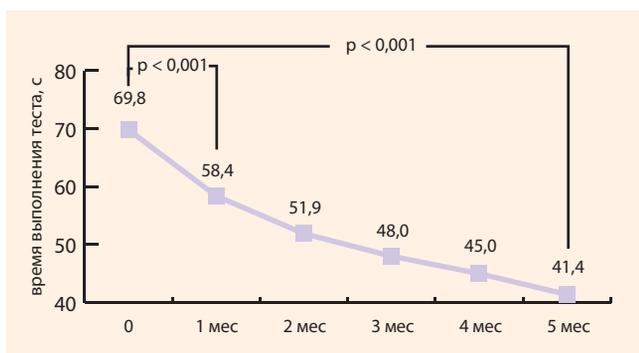
Результаты теста КЧМ достоверно улучшались к окончанию первого курса LOLA ($p = 0,003$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии (рис. 4). Результаты ТСЧ также значительно улучшались к концу первого месяца лечения ($p < 0,001$), с сохранением тенденции на фоне последующих курсов (рис. 5).

ДТП

За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь ЛПЭ с ДТП у опытных водителей изучена и описана в литературе [1, 4]. Принципиальным отличием нашего исследования от проведенных ранее служит изучение связи биохимических причин снижения реакции в

Рисунок 4. Динамика результатов теста КЧСМ**Рисунок 5.** Динамика результатов ТСЧ

экстремальных ситуациях и попытка медикаментозного воздействия на эти причины у пациентов с минимальными изменениями печени. Именно поэтому группа испытуемых была сформирована из лиц с хроническим гепатитом С с низкой биохимической и гистологической активностью и минимальным фиброзом. В процессе отбора пациентов исключены привходящие факторы, которые могли бы повлиять на совершение водителем ДТП: заболевания, влияющие на реакцию, алкогольное или наркотическое опьянение, малый стаж вождения, плохое состояние дорожного покрытия и т.д.

Прием LOLA в интермиттирующем режиме – 2 мес. через 2 мес. – позволял осуществлять контроль сохранения эффекта терапии во время перерывов.

Влияние терапии LOLA на биохимические показатели было минимальным, однако наблюдалась тенденция к снижению активности АлАТ, проявившаяся к моменту окончания терапии. Ранее публиковались данные о возможном гепатопротективном эффекте LOLA, проявлявшемся в улучшении биохимических показателей у больных с хронической патологией печени [12]. Не исключено, что указанный эффект обусловлен обсуждавшимся выше универсальным токсическим действием аммиака.

Выраженное падение сывороточной концентрации иона аммония представляет собой, на наш взгляд, весьма важный эффект LOLA, представляющий его основной механизм действия – ускорение процессов дезинтоксикации аммиака [2, 6, 10, 12]. Именно он наиболее логично объясняет улучшение результатов психометрических тестов и, возможно, обеспечение безопасности вождения автомобиля.

Изменение результатов двух психометрических тестов – КЧСМ и ТСЧ – на фоне применения препарата было различным, хотя и с явной положительной динамикой в обоих случаях. Тогда как показатели КЧСМ улучшались в начале терапии LOLA с последующей стабилизацией на достигнутом уровне, показатели ТСЧ продолжали улучшаться в течение всего периода наблюдения. Однозначно объяснить этот феномен затруднительно. Следует учитывать, что ТСЧ представляет собой довольно грубый оценочный инструмент ЛПЭ, который, однако, ввиду простоты выполнения широко используется в диагностических целях [3, 10].

Таким образом, на основании предварительных результатов исследования можно предположить, что прием LOLA способствует снижению концентрации иона аммония в крови и улучшению психомоторных реакций. Эти обстоятельства могут объяснять предотвращение совершения ДТП опытными водителями, которые ранее неоднократно выступали в роли их виновников.

ВЫВОДЫ

1. Интермиттирующая терапия LOLA у пациентов с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом обуславливает быстрое снижение концентрации иона аммония в крови.
2. На фоне применения LOLA отмечено статистически значимое улучшение показателей психометрических тестов, причем изменения наблюдаются уже через 1 месяц приема LOLA.
3. Терапия LOLA хорошо переносится пациентами. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Ennaifer R, Cheikh M, Hefaihed R et al. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognostic. *Presse Med*, 2014, 43: 127-133.
2. Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA et al. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, 76: 646-654.
3. Wang JY, Zhang NP, Chi BR et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 4984-4491.
4. Bajaj JS, Hafeezullah M, Zadornova Y et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104: 898-905.
5. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2012, 6: 3-10/Буверов А.О. Pathogenetic fundamentals of hepatic encephalopathy: focus for ammonia. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. Hepatol*, 2012, 6: 3-10.
6. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.*, 2013, 2: 41-49./ Plotnikova E.Y. Role of L-ornithin-L-aspartate in complex therapy of patients with hyperammonemia. *Klin. Perspekt. Gastroenterol. Hepatol*, 2013, 2: 41-49.
7. Северин Е.С. Биохимия. ГЭОТАР-Медиа. 2003: 476-489./Severin E.S. Biochemistry. GEOTAR-Media. 2003: 476-489.
8. Butterworth RF, Norenberg MD, Felipe V et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int*, 2009, 29: 783-788.
9. Amodio P, Montagnese S, Merkel C et al. Attention: minimal hepatic encephalopathy and road accidents. *Hepatology*, 2012, 55: 985-987.
10. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann. Hepatol.*, 2011, 10(Suppl 2): 55-59.
11. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C et al. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2014, 59: 689-694.
12. Грюнграфф К., Ламберт-Бауман Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерология*, 2008, 2: 59-66./Grüngraff K., Lambert-Bauman J. Effectiveness of L-ornithin-L-aspartate granules for therapy of chronic hepatic disease. *Suchasna gastroenterologia*, 2008, 2: 59-66.