

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 2

**Журнал зарегистрирован**  
Государственной регистрационной службой Украины  
(регистрационное свидетельство  
КВ № 18717-7517P)  
**Учредители:**  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца (Украина)  
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации Республики Беларусь.  
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.  
**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Редакция в Беларуси**  
**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Дроздов Ю.В.  
**Руководитель службы рекламы и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Каулькин С.В.  
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78  
www.recipe.by  
E-mail: infecto@recipe.by

**Редакция в Украине**  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»  
**Директор** Ильина В.А.  
Тел.: (+38 067) 363-65-05  
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»  
При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)  
Тираж 1500 экз. (Украина)  
Заказ... ..  
Цена свободная.  
Подписано в печать: 14.06.2016 г.

**Отпечатано в типографии**  
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

**Подписка в Украине:**  
через офис ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания».

**Подписка в Беларуси:**  
ведомственная – 000842  
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна  
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,  
в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих сведений,  
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.  
Редакция может публиковать статьи  
в порядке обсуждения,  
не разделяя точки зрения автора.

**Главный редактор** Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев  
**Заместитель главного редактора**  
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев  
**Ответственный секретарь** Подолок О.А., к.м.н., Киев  
E-mail: opodolyuk@ukr.net

**Редационный совет:**  
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,  
проф., д.м.н., Тернополь;  
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;  
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;  
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;  
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;  
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;  
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;  
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;  
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;  
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;  
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;  
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;  
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;  
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Рябокоть Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;  
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;  
Ширококов В.П., академик НАН Украины,  
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

**Редакционная коллегия:**  
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;  
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;  
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;  
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;  
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;  
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;  
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;  
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев;  
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Нетьяненко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;  
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;  
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;  
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;  
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;  
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

**Рецензируемое издание**  
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для  
опубликования результатов диссертационных исследований  
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для  
украинских соискателей ученых степеней на основании  
приказа МОМмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112  
приравниваются к зарубежным публикациям.

<b>Передовые статьи</b> .....	150	Особенности морфологических изменений в печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на интерферонотерапию <i>Черняк С.А., Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Павлюкевич К.П.</i> .....	216
<b>Оригинальные исследования</b>		Связь микробиоценоза миндалин с клинико-лабораторными показателями у детей, страдающих атопическим дерматитом <i>Бедин П.Г., Ляликов С.А., Некрашевич Т.В., Новомлинова Л.В., Кривецкая Н.И.</i> .....	152
Дефицит системы гамма-интерферона при распространенных формах туберкулеза легких <i>Правада Н.С., Будрицкий А.М.</i> .....	161	Случай заболевания, вызванного вирусом Зика, у ВИЧ-инфицированного пациента <i>Заплотная А.А.</i> .....	223
Чувствительность/резистентность микроорганизмов, выделенных из биопленок, к антибактериальным средствам при хроническом тонзиллите <i>Рыбак Н.А., Соколова Т.Н., Цыркунов В.М., Островская О.Б.</i> .....	171	<b>Паразитарные болезни</b> Поражения глаз при токсокарозе <i>Бодня Е.И., Бодня И.П., Ануар Аль Хатиб</i> .....	227
<b>Лекции и обзоры</b>		<b>Практикующему врачу</b> Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных лиц. Случаи из практики <i>Голубовская О.А., Шестакова И.В., Гудзенко О.А., Заплотная А.А., Горошко О.Н., Гайнутдинова Т.И., Бабешко Ю.С., Минова Л.В., Добрянская М.А.</i> .....	234
Инфузионная терапия в лечении острых кишечных инфекций <i>Галушко А.А., Голубовская О.А.</i> .....	183	Клещевой боррелиоз, вызванный <i>Borrelia miyamotoi</i> : описание первых случаев, диагностированных на территории Республики Беларусь <i>Анисько Л.А., Соловей Н.В., Щерба В.В., Карпов И.А., Данилов Д.Е.</i> .....	242
<b>Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция</b>		<b>Лауреаты Нобелевской премии в области физиологии и медицины</b> .....	253
L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. От прошлого к будущему <i>Печенка А.М., Глей А.И., Мирошниченко И.А.</i> .....	190	<b>Информация ВОЗ</b> .....	255
Некоторые проблемные вопросы лечения гепатита С в Украине <i>Голубовская О.А.</i> .....	212		

International scientific journal  
**CLINICAL INFECTOLOGY AND PARASITOLOGY**

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

**www.recipe.by**

**2016, volume 5, № 2**

**The journal is registered** by the State registering service of Ukraine (register certificate KB No 18717-7517P)  
**Founding members:**  
Bogomolets A.A. National Medical University (Ukraine).  
UE «Professional Editions» (Belarus)

**The journal is registered** by The Ministry of information of the Republic of Belarus  
Certificate No 1619 from 19.04.2013 r.  
**Founding member:**  
UE «Professional Editions»

**Magazine staff in Belarus**  
**Director** Evtushenko L.  
**Deputy chief editor** Drozdov Yu.  
**Head of advertising and marketing** Koval M.  
**Technical editor** Kaulkin S.  
220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus  
phone: (017) 322-16-78, 322-16-85  
www.recipe.by  
E-mail: infecto@recipe.by

**Magazine staff in Ukraine**  
LLC «Publishing House «Professional Editions»  
**Director** Ilyina V.  
Phone.: (+38 067) 363-65-05  
E-mail: profidom@ukr.net

© «Clinical infectology and parasitology»  
When reprinting the of materials reference to the journal is required.  
Frequency of issue: 1 time in a quarter.  
Circulation is 800 copies (Belarus).  
Circulation is 1500 copies (Ukraine).  
Order. ....  
Price free  
Sent for the press 14.06.2016.

**Printed** in printing house  
Nesterova L.O. tel. +3 8068 22 62 444

**Subscription in Ukraine:**  
in the office of LLC «Publishing House «Professional Editions»

**Subscription in Belarus:**  
in the Republican unitary enterprise «Belposhta»  
individual index – 00084  
departmental index – 000842

The electronic version of the journal is available on the Scientific electronic library eLIBRARY.RU, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Authors are responsible for the accuracy of the facts, quotes, names and other information, and for disclosure of the indicated information.  
Editors can publish articles in order of discussion without sharing the author's opinion.

**Editor in Chief** Golubovskaya O.A., prof., MD, Kyiv  
**Deputy Editor in Chief** Shkurba A., prof., MD, Kyiv  
**Executive secretary** Podolyuk O., PhD, Kyiv  
E-mail: opodolyuk@ukr.net

**Editorial council:**  
Andreichin M.A., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Ternopl  
Babak O.Y., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kharkov  
Bodnya E.I., prof., MD, Kharkov  
Glumcher F.S., prof., MD, Kyiv  
Gerasun B.A., prof., MD, Lvov  
Dikii B.N., prof., MD, Ivano-Frankovsk  
Dubinskaya G.M., prof., MD, Poltava  
Duda A.K., prof., MD, Kyiv  
Zavoronok S.V., prof., MD, Minsk  
Zinchuk A.N., prof., MD, Lvov  
Kozko V.N., prof., MD, Kharkov  
Maidannik V.G., acad. of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv  
Moroz L.V., prof., MD, Vinnitsa  
Petrenko V.I., prof., MD, Kyiv  
Prishlyak A., prof., MD, Ivano-Frankovsk  
Ryabokon' E.V., prof., MD, Zaporozhye  
Semenov V.M., prof., MD, Vitebsk  
Shirobokov V.P., acad. of NAS of Ukraine, corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv  
Shostakovich-Koretskaya L.R., prof., MD, Dnepropetrovsk

**Editorial board:**  
Antonenko M.Y., associated prof., MD, Kyiv  
Danilov D.E., associated prof., MD, Minsk  
Doroshenko V.A., prof., MD, Kyiv  
Karpov I.A., prof., MD, Minsk  
Kramarev S.A., prof., MD, Kyiv  
Krasavtsev E.L., prof., MD, Gomel  
Kolesnikova I.P., prof., MD, Kyiv  
Korchinskii N.Ch., associated prof., MD, Kyiv  
Mitus N.V., associated prof., PhD, Kyiv  
Netyazhenko V.Z., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv  
Svincickii A.S., prof., MD, Kyiv  
Utepbergenova G.A., associated prof., MD, Shymkent  
Fedorchenko S.V., MD, Kyiv  
Hobzei N.K., prof., MD, Kyiv  
Cyrkunov V.M., prof., MD, Grodno  
Shestakova I.V., associated prof., PhD, Kyiv  
Yavorovskii A.P., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv

**Peer-reviewed publication**  
The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 27.06.2013 (protocol № 15/3)

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

<b>Editorials</b> .....	150	Morphological changes in the liver of patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon <i>Cherniak S., Tsyrukunov V., Prokopchik N., Pavlyukevich K.</i> .....	216
<b>Original researches</b>		The case of a disease caused by a Zika virus in HIV-infected patient <i>Zaplotna A.</i> .....	223
Interrelation between microbiocenosis of tonsils and clinical-laboratory indices in children with atopic dermatitis <i>Bedin P., Lyalikov S., Nekrashevich T., Novomlinova L., Krivetskaya N.</i> .....	152	<b>Parasitic diseases</b>	
Deficiency of gamma interferon system in common forms of pulmonary tuberculosis <i>Pravada N., Budritskaya A.</i> .....	161	Eye lesions in toxocariasis <i>Bodnya E., Bodnya I., Anwar Al Khatib</i> .....	227
Sensitivity/resistance of the microorganisms isolated from biofilms to antibacterial agents in chronic tonsillitis <i>Rybak N., Sokolova T., Tsyrukunov V., Ostrovskaya O.</i> .....	171	<b>Practitioner</b>	
<b>Lectures and Reviews</b>		Cytomegalovirus infection in immunocompetent adults. Clinical cases <i>Golubovska O., Shestakova I., Gudzenko O., Zaplotna A., Goroshko O., Ganutdinova T., Babeshko Y., Minova L., Dobryanska M.</i> .....	234
Infusion therapy in the treatment of acute intestinal infections <i>Halushko O., Golubovska O.</i> .....	183	Tick-borne borreliosis caused by <i>Borrelia miyamotoi</i> : description of the first cases diagnosed on the territory of the Republic of Belarus <i>Anisko L., Solovey N., Sherba V., Karpov I., Danilov D.</i> .....	242
<b>Viral hepatitis and HIV-infection</b>		<b>Nobel laureates in physiology or medicine</b> .....	253
L-ornithine and L-aspartate for treatment of hepatic encephalopathy. From past to future <i>Pechinka A., Gley A., Miroshnychenko I.</i> .....	190	<b>Information WHO</b> .....	255
Some problematic issues of hepatitis C treatment in Ukraine <i>Golubovska O.</i> .....	212		

Уважаемые коллеги!

В этом номере журнала мы вновь обсудим проблему резистентности и чувствительности микроорганизмов в инфектологии. В прошлом году в журнале «Ланцет» была опубликована статья, где говорилось об обнаружении гена MCR-1, который определяет устойчивость бактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*) к колистину; недавно было сообщено о первом зафиксированном на территории США случае заражения человека новым подвидом кишечной палочки, устойчивой к колистину. Белорусскими авторами представлены статьи, в одной из которых проведен анализ чувствительности и резистентности микрофлоры, выделенной из биопленок, к различным антибиотикам, представлены наиболее эффективные антибактериальные препараты для лечения хронического тонзиллита, а в другой – изучены морфологические изменения в печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на интерферонотерапию.

Лето уже началось, поэтому снова вспомним об особенностях инфузионной терапии при кишечных инфекциях. В обзоре, посвященном этому вопросу, представлен современный взгляд на возможности «классических» кристаллоидов и новых сбалансированных препаратов.

Вопросы клиники, этиопатогенеза и лечения печеночной энцефалопатии рассмотрены в статье «L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. От прошлого к будущему».

В разделе «Практикующему врачу» представлены клинические случаи актуальных для практического здравоохранения заболеваний – цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных лиц и клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, впервые диагностированного в Республике Беларусь.

Ольга Голубовская,  
главный редактор,  
доктор медицинских наук, профессор



**25 апреля прошел Всемирный день борьбы с малярией. Малярия до начала 60-х годов прошлого столетия была эндемичной для многих стран Европы, в том числе и для Украины, где осуществлялась местная передача заболевания. Глобальная стратегия ВОЗ по малярии является одной из самых успешных и на сегодняшний день – количество случаев передачи инфекции в Европе резко сократилось. Целых четыре Нобелевские премии были посвящены исследованиям в области этого заболевания (последняя в 2015 г. – китайке Ту Юю за открытие способа получения артемизинина). Однако не все так просто...**

---

На сегодняшний день в мире ежегодно растет количество людей, подвергающихся риску заражения малярией, сейчас это около 3,2 млрд человек, т.е. половина населения земного шара. Ситуация усугубляется распространением переносчика, комара рода *Anopheles*, за пределы его обычного обитания (в Украине имеется 7 его разновидностей, нас спасает отсутствие устойчивого очага инфекции) и резистентностью его к инсектицидам, а самого плазмодия – к противомалярийным препаратам.

Для путешественников малярия является огромной проблемой. Так, если ЭИК (энтомологический инокуляционный коэффициент – ежегодное количество «инфицирующих» комариных укусов, полученных одним человеком) в Восточном Таиланде составляет около 0,91, то в провинциях Танзании – уже 667, что эквивалентно двум «инфицирующим» укусам за ночь. Местная передача в Европе нередко происходит в виде так называемой аэропортной малярии, которая возникает в результате случайной транспортировки живых инфицированных комаров самолетами из эндемичных стран; большинство европейских случаев аэропортной малярии принадлежит странам с максимальным числом воздушных сообщений с Африкой, т.е. Бельгии, Франции, Швейцарии и Соединенному Королевству.

Ситуация усугубляется слабой осведомленностью врачей всех уровней об этой патологии, неэффективным консультированием, неадекватным обследованием в случае развития первых клинических симптомов (которые к тому же совершенно неспецифичны). Кроме этого, многие работники авиакомпаний, миротворцы и т.д. скрывают место своего пребывания (условия контрактов), в связи с чем диагностический поиск становится весьма затрудненным. Если ко всему этому добавить отсутствие у нас в стране препаратов для лечения тяжелой, церебральной формы малярии, становится понятным, почему смертность от этого абсолютно предотвратимого заболевания в нашей стране достигает 10% (!) из числа зарегистрированных случаев.

В прошлом году в нашей клинике погибло несколько человек от тропической малярии. Все молодые, сильные, успешные, их смерть была шоком и для наших студентов, которые еще только обучаются тому, что при некоторых состояниях лабораторные критерии тяжести течения болезни гораздо важнее самих клинических симптомов. У одного из них необходимое лечение лежало в кармане пиджака, просто он не знал (не рассказали о стратегии SBET), и были праздники (Пасха), что у нас равноценно стихийному бедствию.

Еще и еще раз говорим о необходимости создания в Киеве центра, занимающегося тропической медициной, обучению предмету медицины путешествий (наш базовый учебник уже содержит элементы этого направления, мы обучаем студентов на додипломном уровне).

Также крайне необходимо сохранить тот незначительный «выживший» после наших реформ санслужбы потенциал паразитологов, энтомологов, тем более в условиях появления новых и распространения в мире «старых» трансмиссивных болезней, таких как болезнь Зика, Денге и т.д. Роль этих специалистов в сдерживании таких инфекций трудно переоценить.

В подтверждение этих слов хочется вспомнить один поучительный исторический пример. В 1930 г. в бразильский порт Натал из Сенегала прибыл военный корабль Франции, который привез в страну гамбийский вид комара *Anopheles*. Местные энтомологи сообщили властям об этом факте, но администрация (как это часто бывает, можно сказать, всегда) не отреагировала должным образом. А зря – характерной чертой этого комара является повышенная склонность залетать в жилища человека. В результате через 7 лет, в 1937 г., в городе и окрестностях разразилась страшная эпидемия малярии, поразившая более 100 тысяч бразильцев и унесшая 12 тысяч жизней.

---

Ольга Голубовская,  
доктор медицинских наук, профессор

Печенка А.М.<sup>1</sup>, Глей А.И.<sup>1</sup>, Мирошниченко И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup> Киевский городской центр радиационной защиты населения г. Киева от последствий Чернобыльской катастрофы, Киев, Украина

Pechinka A.<sup>1</sup>, Gley A.<sup>1</sup>, Miroshnychenko I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kyiv City Center for Radiation Protection of Kyiv Population from the Chernobyl Disaster Consequences, Kyiv, Ukraine

## L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. От прошлого к будущему

L-ornithine and L-aspartate for treatment of hepatic encephalopathy: from past to future

---

### Резюме

В статье представлены данные результатов многочисленных исследований эффективности использования L-орнитин-L-аспартат в лечении печеночной энцефалопатии. Несмотря на определенную противоречивость результатов исследований, препарат успешно применяют во многих странах, в том числе и наших клиниках. Исследователи отмечают, что стандартизация подходов к протоколам клинических исследований, проводимых в разных странах, позволит и L-орнитин-L-аспартату занять заслуженное место в стандартах лечения хронических и острых заболеваний печени.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, лечение, L-орнитин, L-аспартат, LOLA\*, эффективность.

---

### Abstract

The article represents the results of numerous researches on effectiveness of L-ornithine and L-aspartate usage in treatment of hepatic encephalopathy. Despite of some contradictions in the results of the researches, the drug is successfully used in many countries. Our clinics are using it too. The researchers note that standardization of approaches to the protocols of clinical trials, conducted in different countries, will help L-ornithine-L-aspartate to occupy a deserved place in the standard treatment of chronic and acute liver diseases.

**Keywords:** hepatic encephalopathy, treatment, L-ornithine, L-aspartate, LOLA, efficiency.

---

Печеночная недостаточность (ПН) – основное тяжелое осложнение острых гепатитов различного происхождения и проявление хронических гепатитов и цирроза печени. Ежегодно в мире от острой печеночной недостаточности (фульминантной печеночной недостаточности

---

\* Торговое название: Гепат-Мерц

(ФПН), фульминантного гепатита) погибает около 2 млн человек, летальность достигает 50–80%. Имеющиеся различия в летальности от ФПН связаны с различием в этиологической структуре (в Европе и Северной Америке больше токсических, медикаментозных поражений, причем в США существенно преобладает отравление ацетаминофеном (парацетамолом) [1]; в странах Юго-Востока преобладают вирусные гепатиты, в том числе вирус гепатита E, который почти не встречается в Европе). Так, в Индии летальность от ФПН составляет 67% [2]. Летальность в нашей клинике уже многие годы составляет в среднем 24–25% при фульминантных вирусных гепатитах.

Главным клиническим проявлением печеночной недостаточности, как острой, так и хронической, является печеночная энцефалопатия (ПЭ). Открытая или явная ПЭ встречается у 20–45% пациентов с циррозом печени с ежегодным риском возникновения еще у 20%. Минимальная ПЭ многими исследователями рассматривается как доклиническая и это вполне логично [3, 4]. Касательно минимальной (скрытой) ПЭ, которую возможно диагностировать лишь благодаря специальным психометрическим тестам, указывающим на наличие когнитивной дисфункции, то ее выявляют у 60–80% пациентов с циррозом печени. А это значит, что практически у всех пациентов с циррозом печени [5], даже компенсированным, имеются психоневрологические расстройства. Соответственно для таких больных характерна частая госпитализация. Только за 2009–2011 гг. в США ежегодно госпитализировали с декомпенсированной ПЭ 89,2%, 87,8%, 86,4%, из них 60,3%, 62,3%, 63,9% не получали постоянную поддерживающую терапию [6, 7].

Клинические проявления ПН самые разнообразные, связаны с дисфункцией не столько других органов и систем, но вследствие большого количества «функциональных обязанностей» самой печени и их нарушений при печеночной недостаточности. Присоединение серьезной дисфункции других органов и систем (миокард, почки, гиперспленизм и т.д.) свидетельствует скорее о терминальной стадии процесса, когда развивается своеобразная полиорганная недостаточность с существенным превалированием нарушения функций печени. Одним из важнейших и ярчайших проявлений печеночной недостаточности является печеночная энцефалопатия (ПЭ). Часто именно она является основным маркером тяжести печеночной недостаточности, мерилем успеха проводимой терапии. О ней как о неотъемлемой части ПН нужно помнить и при социально-трудовой, бытовой адаптации пациентов.

В этой связи необходимо сказать, что лечение ПЭ является малоисследованным, эффективность его также недостаточна, что свидетельствует о больших проблемах с решением кардинальных вопросов патогенеза этого одновременно и сложного, и простого патологического процесса, связанного с функциональной недостаточностью печени.

Печеночная энцефалопатия – комплекс обратимых нервно-психических нарушений, возникающих вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Печеночная энцефалопатия может возникать и при некоторых других состояниях, без поражения печени, поэтому на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Вене в 1998 г. была принята следующая клас-

По данным ВОЗ, ПН как причина смерти занимает в мире 3-е место после сердечно-сосудистой патологии и онкологических болезней.

сификация печеночной энцефалопатии, согласно которой выделяют 3 типа ПЭ:

А (соответствует острой) – это ПЭ, связанная с острой печеночной недостаточностью, с дальнейшим развитием токсического отека головного мозга;

В (соответствует шунту – by pass) – это ПЭ, возникающая вследствие портосистемного шунтирования крови, вне связи с заболеванием печени;

С (соответствует циррозу печени) – это ПЭ, связанная с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

Тип С ПЭ разделяют на:

- а) эпизодически возникающую ПЭ;
- в) постоянную энцефалопатию;
- с) минимальную (скрытую) энцефалопатию [8, 9].

Эта классификация получила подтверждение и в последнем практическом руководстве (2014) American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver [10].

Остаются актуальными и классы тяжести ПЭ, определяющиеся по критериям West Haven. ПЭ сказывается на снижении самостоятельности, изменении сознания, поведения, интеллектуальных функций и зависимости от лечения. Серьезные психофизиологические исследования привели к появлению стадий 1-го класса – скрытую и минимальную ПЭ [8, 10]:

- 0-й – отсутствие энцефалопатии;
- 1-й – скрытый (covert), минимальный;
- 2-й – субкомпенсированный;
- 3-й – декомпенсированный;
- 4-й – печеночная кома.

Или

- 1 класс – неосведомленность в обычных предметах, беспричинные эйфория или тревога, сокращение продолжительности концентрации внимания, ошибки в математических действиях – сложении и вычитании;
- 2 класс – вялость или апатия, некоторая дезориентация во времени и пространстве, неадекватное поведение, тонкие изменения личности пациента;
- 3 класс – увеличивающаяся сонливость почти до ступора, полная дезориентация, постоянно путает понятия, но сохранена реакция на словесные раздражители;
- 4 класс – кома, не реагирует на словесные, болевые или световые раздражители [8, 11, 12].

Термином минимальная или латентная энцефалопатия определяется энцефалопатия, которая не приводит к клинически явным нарушениям когнитивной функции, но может быть выявлена при нейропсихологических исследованиях. Считается, что минимальная или латентная энцефалопатия имеет такой же патогенез, что и открытая [13, 14].

Это уточнение, появившееся относительно недавно, является чрезвычайно важным. В современных условиях жизни даже такая ПЭ способна ухудшать качество принятых решений ответственными государственными лицами, в том числе и военнослужащими, топ-менеджерами

высокого уровня, ухудшать качество жизни, увеличивать риск техногенных катастроф, транспортных происшествий [15, 16].

И уже в последние годы началось активное внедрение новой терминологии, особенно касательно минимальных проявлений ПЭ. Эта шкала как бы дополняет шкалу West Haven и называется SONIC (Spectrum of Neurocognitive Impairment in Cirrhosis – «спектр нейро-когнитивных нарушений при циррозе»). Она разделяет всю ПЭ на скрытую (covert) печеночную энцефалопатию (СНЭ), включающую в себя минимальную и I класс ПЭ, и явную (overt) ПЭ (ОНЭ), охватывающую классы II–IV ПЭ. Подобное разделение интересно тем, что оно четко определяет возможности диагностики:

- covert – применение психометрии обязательно, отсутствие, а затем и неспецифичность, незначительность клинической симптоматики, (изменения личности, дефицит внимания, раздражительность, подавленное состояние), обычно требующие длительного профессионального наблюдения для установления диагноза;
- overt – диагноз устанавливается клинически, не требует обязательной инструментальной верификации [17].

В данном сообщении мы рассмотрим современные проблемы лечения хронической печеночной энцефалопатии (ХПЭ) и ближайшую перспективу.

Разнообразие функций печени – этой главной биохимической лаборатории человеческого организма – определяет громадное количество химических процессов, часто связанных между собой и влияющих не только на состояние печени, но и других органов и систем. При ПН происходит нарушение всех функций печени, причем чем более выражена глубина и острота процесса (фульминантный гепатит, фульминантная печеночная недостаточность) при острых процессах и глубина поражения печени при хронических процессах, тем более выражена ПН и больше летальность.

Можно подытожить, что при ПН развивается системная недостаточность печени, всех ее функций, приводящая в дальнейшем и к недостаточности других органов и систем, центральное место среди которых занимает головной мозг. При ПН нарушаются такие главные функции этого органа:

- нарушение синтеза белка (альбумин, практически все факторы свертывания крови);
- нарушение синтеза других азотсодержащих веществ: холина, глутатиона, таурина, этаноламина;
- нарушение расщепления белков и аминокислот в реакциях дезаминирования, трансаминирования, декарбоксилирования;
- нарушение образования мочевины и накопление аммиака;
- нарушение обмена билирубина;
- нарушение обезвреживания других эндогенных токсинов, образовавшихся из белков, прежде всего в кишечнике (индол, скатол, ароматические углеводороды);
- нарушение обезвреживания экзогенных токсинов, функции детоксикации;
- нарушение обмена гормонов;
- нарушение обмена витаминов;

- нарушение обмена глюкозы и гликогена;
- нарушение КОС;
- нарушение деградации активированных факторов свертывания, фибринолитических и многих других ферментов [18].

Более подробное их рассмотрение приведет к тому, что количество пунктов вырастет до нескольких сотен.

Не менее многофакторным оказался и патогенез ПЭ, до конца не изученный и сейчас, несмотря на многие десятилетия изучения. Было выдвинуто много теорий (аммиачная, аминокислотная, цинковая, воспалительная и некоторые другие), но ни одна из них не была в состоянии полностью объяснить возникавшие изменения. В процессе изучения ПЭ происходило постепенное объединение этих теорий и сейчас они составляют ее патогенетический каркас, в котором вместе с тем еще достаточно непознанных элементов. Согласно этой объединенной теории-гипотезе эндогенные нейротоксины, аминокислотный дисбаланс и оксидативный стресс, нарушение обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), бензодиазепинов, марганца и цинка, возникающие в результате недостаточности функции клеток печени и/или портосистемного шунтирования крови, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии. Вследствие этого изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активность ионных каналов, нарушаются нервная передача и системная деятельность, обеспечение нейронов макроэргическими соединениями. Эти изменения и проявляются клиническими симптомами ПЭ [10]. Однако именно аммиак всегда рассматривается как наиболее важный фактор патогенеза и большинство методов лечения ПЭ сосредоточены именно на сокращении выработки и поглощения аммиака. А в последние годы присоединилась и воспалительная теория [19].

При острых фульминантных гепатитах ФПН эти нейротоксины имеют преимущественно эндогенное (вследствие деструкции печени) происхождение, то при циррозах печени эти вещества имеют преимущественно «кишечное» происхождение. И все же именно аммиак и некоторые незаменимые аминокислоты играют основную роль в этом процессе. С этим согласны практически все исследователи. Но какие еще «кишечные токсины»? Дебаты будут длиться еще долго...

Достаточно большое значение имеет в развитии ПЭ и так называемая «сенсibilизация» головного мозга токсинами, не имеющими отношения к печени и кишечнику. В этой ситуации признаки ПЭ появляются быстрее обычного, еще при нормальном уровне аммиака. Механизм такой «сенсibilизации» также до конца не ясен, однако понятно одно – не столько нарушение синтетической функции печени, сколько резкое снижение дезинтоксикационной способности этого органа приводит к развитию ПЭ.

Причиной нарушения функциональных возможностей (и обаянности!) гепатоцитов, в которых и происходит весь тот перечень биохимических процессов, являются альтерация гепатоцитов в инфекционном или ином повреждающем процессе и отек печени, усугубляющий расстройства метаболизма в пораженных гепатоцитах, нарушающий функционирование «здоровых» гепатоцитов вследствие гипоксии и оксидативного стресса. Именно гипоксия и оксидативный

По праву можно сказать о том, что печень – главная биохимическая лаборатория организма человека.

Существует немало исследований, свидетельствующих об отсутствии корреляции между концентрацией аммиака и уровнем ПЭ; аммиак может быть повышен и при отсутствии симптомов ПЭ при циррозе печени [20–22]. Кроме того, до 20% пациентов с хронической печеночной недостаточностью не реагируют положительно на лечение лактулозой, последняя не снижает смертность пациентов с циррозом печени и ПЭ [23, 24].

стресс становятся краеугольным камнем дальнейших повреждений. Ведь дезинтоксикация – это преимущественно энергозатратный кислородзависимый процесс. Гипоксия резко ограничивает возможности дезинтоксикационных процессов, которые продолжают преимущественно за счет анаэробных возможностей, в процессе которых могут образовываться новые токсические метаболиты, а оксидативный стресс продолжает повреждающие воздействия на здоровые гепатоциты.

Аммиачная теория была описана в 1950 г. как прямое нейротоксическое действие на головной мозг. Но она длительное время не имела серьезной доказательной базы, скорее всего из-за недостаточной точности измерительной аппаратуры. Именно недавние исследования подтвердили высокий уровень корреляции между концентрацией аммиака и уровнем ПЭ. Подтверждением этому является также и то, что у лиц с врожденным дефектом ферментов цикла мочевины развивается энцефалопатия, а эффективность терапии прекрасно объясняется способностью уменьшить образование и всасывание из кишечника аммиака. Вместе с тем при введении аммиака пациентам с циррозом печени не удалось получить клинические признаки ПЭ. Это свидетельствует о том, что не только аммиак имеет значение в развитии ПЭ.

Важнейшим этапом в развитии учения о ПЭ стал 2006 г., когда Haussinger и соавт. «спасли» аммиачную теорию ПЭ, соединив ее с воспалительной, бензодиазепиновой теориями, предположив, что аммиак выполняет триггерную функцию – запускает процесс отека астроцитов и головного мозга в целом. Эту теорию сейчас поддерживает большинство исследователей. Было показано, что чрезмерное накопление аммиака в ЦНС приводит к значительной активации глутамат-синтетазы, а накопление в астроцитах осмотически активного глутамина вызывает накопление воды, отек и дальнейшее его распространение со всеми вытекающими из этого последствиями [25–27].

Но при хронической и особенно при острой ПЭ источниками аммиака являются не только кишечник. Аммиак в основном образуется:

- в поперечно-полосатой мускулатуре и тонкой кишке вследствие распада глутамата;
- в печени в процессе дезаминирования аминокислот;
- в толстом кишечнике вследствие бактериального гидролиза мочевины и белка.

Усиление образования аммиака происходит вследствие гипокалиемии, алкалоза. Но и это не позволило полностью удовлетворить исследователей. Ведь иногда снижение уровня аммиака не приводило к уменьшению явлений энцефалопатии [28]. Как уже было сказано, решающее значение, по-видимому, имеет комплекс воздействия.

Следующая теория – меркапановая. Меркаптан – токсический для ЦНС метаболит, образующийся в кишечнике вместе со многими другими метаболитами-токсинами и способный вызвать ПЭ.

Теория ложных нейромедиаторов гласит о том, что ложные нейромедиаторы (типичный представитель – октапамин) образуются при печеночной недостаточности и влияют на нервную передачу. Однако непосредственное впрыскивание октопамина в ЦНС крыс не приводило к развитию симптомов энцефалопатии.

Существенное значение в нарушении элиминации аммиака и превращении его в малотоксичную мочевины имеет гипоксия гепатоцитов, развивающаяся вследствие альтерации и отека печени.

Теория аминокислотного дисбаланса базируется на нарушении белкового синтеза в печени, что приводит к накоплению незаменимых аминокислот тирозина и фенилаланина в ЦНС и развитию ПЭ. Кроме того, аммиак влияет на транспорт глутамина через ГЭБ. Однако применение пищевых добавок, не содержащих эти аминокислоты, хотя и приводило к ликвидации аминокислотного дисбаланса, но никак не влияло на ПЭ.

И, наконец, теория бензодиазепинов. Усиление угнетающего действия ГОМК-нейротрансмиссии в ЦНС из-за чрезмерного количества ГОМК и/или эндогенных бензодиазепинов в мозгу приводит к развитию ПЭ.

А еще появились гипотеза эндогенных опиатов, выраженного дефицита цинка, марганцевая гипотеза... Все они также не имеют самостоятельного значения.

Таким образом, можно сказать одно: полная картина патогенеза ПЭ еще не выяснена, она многофакторна и сложна. А наиболее изученным и доказанным является звено нарушения обмена аммиака в большой теории патогенеза ПЭ, оно и наиболее разработано с точки зрения происхождения биохимических процессов и лечебной тактики.

Именно на биохимические процессы, связанные с синтезом мочевины, и направлена значительная часть лечебных мероприятий при ПЭ.

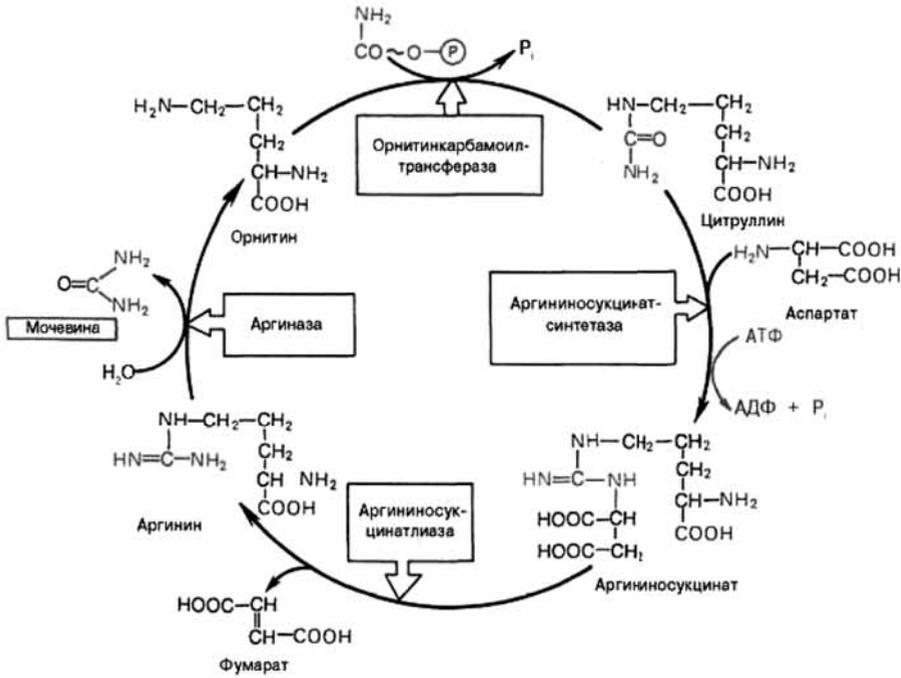
В 1932 г. Г. Кребс и К. Гензеляйт впервые вывели уравнения реакций синтеза мочевины, которые представили в виде цикла, получившего в специальной литературе название орнитинового цикла мочевинообразования Кребса (см. рисунок). Необходимо отметить, что синтез мочевины в гепатоцитах – энергозависимый процесс: на синтез одной молекулы мочевины затрачивается 4 высокоэнергетические фосфатные группы. Именно поэтому в условиях воспалительной гипоксии печени происходит нарушение синтеза мочевины – обезвреживание аммиака. С синтезом мочевины связано удаление наибольшего количества аммиака. На долю мочевины приходится 85% азота, экскретируемого с мочой, креатинина – 5%.

Основными причинами гипераммониемии при циррозах печени (их больше, чем при фульминантных гепатитах) являются:

- печеночно-клеточная недостаточность;
- портокавальные анастомозы;
- недостаточность метаболизма;
- диуретики;
- ацидоз;
- кровоизлияния в ткани;
- инфекционные процессы, сепсис;
- катаболизм (атрофия мышц);
- запоры;
- чрезмерное количество белка в пище;
- кровотечение из ЖКТ.

Такие теоретические данные обмена аммиака и причин развития ПЭ стали основой для определения тактики лечения и разработки лекарственных средств. Лечение ПЭ подразумевает в первую очередь уменьшение аммиачной интоксикации:

- уменьшение образования и всасывания аммиака в кишечнике и безбелковая диета на 3 дня (за счет этого можно уменьшить аммиач-



### Орнитиновый цикл синтеза мочевины в печени [29]

ную интоксикацию на 20%); по рекомендациям ESPEN необходимо в дальнейшем 1–1,5 г/кг массы тела белка для поддержания «положительного» азотного баланса;

- связывание и выведение аммиака из кровотока (уменьшение аммиачной интоксикации на 80%) [30].

Однако в это же время было проведено рандомизированное исследование, посвященное диете пациентов с циррозом печени. В нем было показано, что низкобелковая диета стимулирует катаболизм белка/образование аммиака, а результаты лечения в группах сравнения (низкобелковая диета и питание с нормальным уровнем белка) существенно не различаются [31].

Состояние лечения и лечебной эффективности препаратов при ХПЭ в настоящее время очень четко охарактеризовали британские и американские исследователи, научные работы которых все же не следует возводить в абсолют.

Американские исследователи Zafirova Z., O'Connor M. (2010), оценивая состояние изучения и лечения ПЭ, абсолютно справедливо считают, что печеночная энцефалопатия является еще плохо изученным синдромом, для которого нам не хватает высококачественных диагностических тестов и маркеров, и лечение которого лишь незначительно улучшилось за последние несколько десятилетий. Уровень аммиака в сыворотке крови остается золотым стандартом диагностики и критерием эффективности того или иного препарата. Терапия с лактулозой и

антибиотиком рифаксимином внутрь применяется в случае с любым госпитализированным пациентом с печеночной энцефалопатией, но высокая смертность от тяжелой ПЭ сохраняется. Нет более экономичной и эффективной альтернативы существующему лечению в краткосрочной перспективе [32].

Эту же мысль поддерживают и британские ученые. По мнению Jover-Cobos M., Khetan V, Jalan R. (2014), 20-тилетний анализ показал существование двух подходов, уменьшающих уровень аммиака и его воздействия на мозг:

- уменьшение образования аммиака в кишечнике;
- его обезвреживание.

Последние исследования показывают эффективность использования лактулозы, пробиотиков и рифаксимины, а также закрытие крупных портокавальных шунтов.

Одновременно последние достижения показывают лучшее понимание межорганного метаболизма аммиака, а существующие методы терапии в этом направлении еще несовершенны [33].

В этом плане канадский исследователь из Монреаля Rose CF. (2012) поддерживает существование 2 стратегий лечения ПЭ. Кишечник был в центре внимания ученых много лет, теперь пришла пора конкретно заняться поиском новых способов удаления аммиака из организма. Новые стратегии должны базироваться на стимуляции удаления аммиака и глутамина [34].

Но уровень аммиака в крови у пациентов с ПЭ никак не связан с уровнем психических расстройств, его динамика не соответствует динамике нарушений психики, он является скорее индивидуальным показателем каждого пациента в отдельности, что не позволяет проводить обобщающие исследования и разрабатывать определенную шкалу, предсказывать дальнейшее развитие ПЭ [35–37].

Если исходить из этих положений, то несовершенство существующих методов контроля, золотым стандартом которых является уровень аммиака в сыворотке крови, которому уже многие десятки лет, точно также может поставить под сомнение настолько же высокую эффективность препаратов первой группы. Таким примером может служить лактулоза, точный механизм действия которой неизвестен до последнего времени, обширных рандомизированных исследований не проводилось. Кокрановский обзор не обнаружил существенной разницы в результатах у пациентов, получавших и не получавших лактулозу [24]. Тем не менее, крупные размеры выборки, необходимые для исследования эффективности лечения ПЭ, не были достигнуты в предыдущие испытания лактулозы, т.е. применение лактулозы и одновременное устранение фактора, спровоцировавшего обострение ПЭ, а также последовавшее затем улучшение психического статуса, не позволяют определить правильную причину улучшения [38].

Поэтому, скорее, стоит говорить о маркерной роли аммиака, учитывая многогранность патофизиологического процесса при ПЭ. А маркеры будут все же разными для препаратов совершенно различного уровня действия, какими являются препараты первой и второй групп.

Косвенно этот тезис поддерживает американский исследователь Vajaj J.S. (2010). В своем обзоре он пишет, что методы клинической, пси-

хометрической и нейрофизиологической оценки печеночной энцефалопатии пересматриваются. Но клинические шкалы ограничены, в то время как психометрические тесты (в частности, PSE), CFF и ИКТ могут быть использованы для диагностики минимальной печеночной энцефалопатии. Тем не менее, нет ни одного теста, который может захватить весь спектр когнитивных нарушений. Он считает будущей задачей разработку оценки когнитивных функций в непрерывном сочетании с клинически значимыми результатами и разработать хорошо переносимые и недорогие методы лечения печеночной энцефалопатии [39].

В дальнейшем, рассматривая механизмы воздействия LOLA, мы выйдем именно на эту ситуацию: несоответствие маркерного контроля клиническим и лабораторным эффектам, последние значительно более широкие, свидетельствующие о многофакторном воздействии.

Для реализации второго направления было создано целое семейство лекарственных средств, среди которых одним из наиболее эффективных является L-орнитин и L-аспартат. Выпускаемый уже более 40 лет, имеющий множество генериков, он состоит всего из двух составных частей: L-орнитина и L-аспартата (в дальнейшем – LOLA) – ключевых веществ синтезе мочевины и глутамина из аммиака.

L-орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата, в митохондриях перипортальных гепатоцитов служит метаболитом в образовании мочевины, а также активирует фермент карбамоилфосфатсинтетазу, ускоряющий синтез мочевины [41].

Образование глутамина из аммиака – это природная реакция организма на понижение концентрации аммиака в крови, однако эта реакция, направленная на дезинтоксикацию, уменьшает запас глутатиона в организме (прежде всего в печени), следствием чего является уменьшение синтеза никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), т.е. энергетического голода клетки, который приводит к усилению оксидантного стресса и вторичному повреждению гепатоцитов. Но чрезвычайно важным является еще одна «обязанность» L-орнитина – участие в синтезе полиамина, который усиливает образование НАДФ, увеличивая таким образом энергетический запас в митохондриях гепатоцита, уменьшая явления оксидантного стресса и явления вторичного повреждения гепатоцитов. Второй эффект был выявлен несколько позже [42].

Еще одна важная «обязанность» L-орнитина – активация глутаматсинтетазы в печени и мышцах. Именно тут включается вторая компонента – L-аспартат. L-аспартат также принимает участие в связывании аммиака и синтезе глутамина:

аспартат+аммиак=глутамин, который активирует обменные процессы в печени. Аспартат связывает аммиак, прежде всего в гепатоцитах, головном мозге, перивенозной крови, стимулируя в этих органах синтез глутамина [43].

Кроме того, аспартат превращается в аланин и оксалацетат, аланин в свою очередь уменьшает выделение ферментов из гепатоцитов (предупреждает снижение АТФ, снижает активность трансаминаз). Это означает непосредственное положительное влияние на пораженные гепатоциты (гепатопротекция) [44].

Важнейшей особенностью является и то, что аспартат встраивается в цикл Кребса, т.е. увеличивает синтез макроэргов и снижает об-

Описанные эффекты LOLA были подтверждены «в пробирке» и во время клинических испытаний, о чем подробно сообщили в своем обзоре польские исследователи [40].

разование молочной кислоты, что в свою очередь уменьшает проницаемость ГЭБ для токсических веществ и явления отека мозга.

Таким образом, аспартат и орнитин обладают взаимодополняющим гепатопротекторным и дезинтоксигирующим действиями в естественных биологических реакциях человеческого организма. Они действуют на оба главных источника образования аммиака – при циррозе печени и портальной гипертензии, так и вследствие острой печеночно-клеточной недостаточности. Воздействуя на гепатоцит, они уменьшают дистрофические изменения в клетке, повышают ее устойчивость к действию повреждающих факторов.

Созданный еще в 70-е годы прошлого столетия в фармацевтической компании Merz Pharmaceutical GmbH, Frankfurt am Main в Германии, получив название Нера-Merz, он достаточно быстро получил распространение в странах Европы, Азии, Северной Африки. И хотя LOLA давно применяется в стандартной терапии ПЭ до 2000 г. проведено всего 11 многоцентровых исследований [45]. Некоторые из них имели неоднозначные результаты исследований, что потребовало проведения дополнительных исследований. И все же по комплексу всех многоцентровых исследований Американская Медицинская Ассоциация проявила интерес к этому препарату (Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Featured CSA report: influence of funding source on outcome, validity. And reliability of pharmaceutical research (A-04) [46]. Это же позволило Кокрановскому сотрудничеству (международная некоммерческая организация, изучающая эффективность медицинских средств и методик путем проведения рандомизированных контролируемых исследований) внести часть исследований по LOLA (L-ornitin, L-aspartat) в список рандомизированных исследований по печеночной энцефалопатии [47]. И хотя до сих пор применение LOLA при ПЭ не является общепринятым, не прекращаются многочисленные клинические исследования, посвященные этому препарату вследствие противоречивости результатов. Но именно они, проведенные на современном методологическом уровне, с применением современных методов контроля, позволяют найти место LOLA в лечении ПЭ.

Появление новых методов исследования ПЭ также поможет установлению истинного места LOLA (и других препаратов) в лечении хронической печеночной энцефалопатии. Так, уже пилотное исследование по применению магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике ПЭ показало высокую МРС-эффективность LOLA и одновременно поставило много вопросов в отношении, казалось уже неизблемых, истин при этом патологическом процессе [48].

Об этом говорят и 2 больших обзора исследовательских работ, посвященных эффективности LOLA при печеночной энцефалопатии. Бразильские исследователи из федерального университета Сан-Паулу Soárez P.C., Oliveira A.C., Padovan J., Parise E.R., Ferraz M.B. в 2009 г. проанализировали все исследования с 1966 по 2006 гг., в качестве источника использовав базы данных LILACS, SciELO, MEDLINE, PubMed database and Cochrane Collaboration Register of Controlled Trials, но лишь источники на английском языке и двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования. Они показали лишь 4 работы с 1996 по 2000 гг., соответствовавшие необходимым критериям и показавшие эф-

фективность LOLA в лечении ПЭ и гипераммониемии. Авторы обзора отметили, что в целом по выборке испытания не показали эффективность LOLA в снижении гипераммониемии и печеночной энцефалопатии и достаточно свидетельствуют о значительном благотворном влиянии LOLA на пациентов с печеночной энцефалопатией. Исследования, проведенные в этой области, были небольшими и половина из них показала низкое методологическое качество [49]. Поэтому было вполне логично, что американская FDA не торопится с регистрацией препарата LOLA как препарата для лечения ПЭ.

Но уже в 2011 г. мексиканские ученые Pérez Hernández J.L., Higuera de la Tijera F., Serralde-Zúñiga A.E., Abdo Francis J.M. проанализировали 48 рефератов таких же исследований (17 из PubMed, 12 из Medline и 19 из Cochrane database) за последнее десятилетие. Из них только 6 соответствовали критериям включения. В общей сложности 623 пациента были рандомизированы в этих публикациях. Авторы обзора сделали заключение, что имеющиеся научные данные поддерживают мнение об эффективности LOLA в лечении ПЭ у пациентов с печеночной недостаточностью, поскольку они показали улучшение психоневрологического статуса и снижение уровня аммиака в крови при низкой частоте побочных эффектов (менее 5%) [50].

В 1997 г. немецкие ученые из университета Мартина Лютера (Галле-Виттенберга, Германия) провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 126 пациентов с циррозом печени, осложнившегося ПЭ с высоким уровнем гипераммониемии (более 50 мкмоль/л) для выяснения лечебного эффекта LOLA при внутривенном введении. Контролем служили психометрические тесты (NCT-A), уровень аммиака в крови, PSEI (портальный системный индекс энцефалопатии). В итоге критериям включения соответствовало 114 пациентов. Они показали значимую практически по всем показателям положительную динамику по сравнению с группой плацебо на уровне достоверности ( $p \leq 0,01$ ,  $p \leq 0,001$ ) в подгруппах с клинически явной ПЭ, разноречивые результаты при латентной ПЭ. Они считали необходимым продолжить исследования при латентной ПЭ [51]. Подобное исследование провел Kircheis G. с другим исследовательским коллективом ученых в университете Генриха Гейне в Дюссельдорфе и опубликовал результаты в 2002 г., подтвердив при этом результаты предыдущего исследования, где указано на снижение распада белка и стимуляцию синтеза белка в мышцах [52].

Небольшое плацебо-контролируемое исследование, посвященное эффективности LOLA и глутамина у 15 детей с циррозом печени (8 – без транс-яремного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS), 7 – с TIPS), провели британские ученые из Центра по изучению печени университетской клиники Ньюкасл. Отметив отсутствие эффективности глутамина у детей, это исследование показало, что с применением LOLA уменьшаются вредные психометрические изменения у детей с ЦП (с и без явлений портального шунтирования), поэтому авторы поддерживают его использование в клинической практике при печеночной энцефалопатии [53].

Австрийские врачи из университетской клиники в Граце привели случай успешного лечения резистентной к другим препаратам ПЭ у

больного ЦП после TIPs большими дозами LOLA, при этом отмечали несоответствие между уровнем снижения аммиака в крови и клиническим эффектом, а также хорошую переносимость. В дальнейшем пациенту провели успешную трансплантацию печени [54].

Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном австрийскими исследователями (Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F et al., 2010), LOLA вводили внутривенно пациентам с циррозом печени, осложнившимся ПЭ. В нем участвовало 40 пациентов в 2 группах. Они показали эффективность препарата почти по всем контрольным показателям (психометрическое тестирование, постурография, критическая частота мерцания, концентрация аммиака и парциальное давление аммиака в периферической крови), однако значимость оценить трудно, в связи с недостаточным количеством пациентов. По мнению авторов, для уверенного ответа необходимы большие когорты больных [55].

Одно из последних двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2013, Alvares-da-Silva M.R., de Araujo A, Vicenzi J.R.) было посвящено минимальной ПЭ или латентной ПЭ. Исследование проводилось с участием 64 пациентов. Они подтвердили более ранние исследования об отсутствии клинического эффекта в применении LOLA, однако эта работа отметила другой интересный эффект – протективный. Применение 60-дневного перорального курса LOLA при латентной ПЭ на протяжении 6 месяцев существенно уменьшала возможность обострения ПЭ с 37,9% в плацебо до 5% после приема LOLA [56].

Мета-анализ, проведенный Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. [57] по материалам Cochrane Collaboration, подтвердил эффективность применения LOLA при ПЭ 1–2 стадий и отсутствие эффекта при латентной форме ПЭ. Причем побочные реакции возникли лишь у 3 из 106 пациентов, принимавших LOLA.

В Мексике провели клиническое двойное слепое рандомизированное лактулозо-контролируемое исследование по пероральному применению LOLA при ПЭ у пациентов с циррозом печени, которые показали сравнимую эффективность этих препаратов при большем количестве побочных реакций у пациентов, принимавших лактулозу [58].

Китайские исследователи Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G. в 2013 г. также провели мета-анализ результатов последних двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по лечению ПЭ у пациентов с циррозом печени при помощи LOLA, но несколько с другой позиции. Как обычно, используя базу данных Medline, Embase и Cochrane Central Register of Controlled Trials, они включили 8 исследований с 646 пациентами. Анализ показал эффективность LOLA в лечении ПЭ при циррозах печени, как клинически явных форм, так и латентной, препарат никак не влиял на смертность, а частота побочных реакций не отличалась от плацебо. Еще одним интересным фактом стал вывод об одинаковой эффективности LOLA и лактулозы, причем авторы мета-анализа посчитали необходимым отметить отсутствие необходимости в дальнейших сравнениях эффективности этих препаратов. А между тем, считается, что именно лактулоза и антибиотик рифаксимин до сих пор являются единственными эффективными препаратами в лечении ПЭ при циррозах печени [59]. Но фармакоэффективность рифаксимины,

особенно при латентной ПЭ, явно не соответствует его стоимости, которая является чрезмерной, особенно в сравнении с лактулозой [60].

Тем не менее, ученые клиники Мейо из Рочестера, оценив исследования, проведенные с 2003 по 2013 гг., результаты которых были опубликованы в PubMed, заявили, что LOLA может применяться при лечении ПЭ лишь в случае неэффективности стандартной терапии (лактоза, рифаксимин) [61].

В последние годы проведены клинические исследования во многих странах мира, которые показали эффективность LOLA как при внутривенном, так и при пероральном введении у пациентов с ПЭ, связанной с циррозом печени, за исключением латентной энцефалопатии [62–67].

Все больше внимания уделяется в последние годы не только эффективности препарата, но и качеству жизни на фоне лечения. Недавно проведенное большое рандомизированное контролируемое исследование по применению лактулозы, пробиотика и LOLA в лечении минимальной ПЭ (МПЭ) с участием 312 пациентов показало сравнимый положительный эффект этих препаратов не только при МПЭ, но и показало значительное улучшение качества жизни [69, 70].

Dhiman RK., Chawla YK. (2008) считают, что в лечении МПЭ наибольшее применение должны иметь лактулоза и LOLA, имеющие хороший профиль безопасности, а в отношении пробиотиков – левокарнитина и бензоат натрия – необходимо проведение дальнейших исследований [71, 72].

В открытом многоцентровом проспективном обсервационном исследовании с участием 191 пациента с ЦП и ПЭ LOLA применили внутри в большой дозе в течение 8 недель. Авторы показали не только клиничко-лабораторную эффективность, но и улучшение качества жизни, а также хорошую переносимость без побочных реакций, составлявшую 97,8% [73]. Положительный клиничко-лабораторный эффект применения LOLA отметили и российские ученые [74].

Другое исследование показало увеличение детоксицирующей способности печени при ЦП и ПЭ вследствие применения LOLA [75].

Между тем, появились исследования, посвященные комбинированному применению методов лечения. Общеизвестной является необходимость специфической низкобелковой диеты у пациентов с ПЭ на фоне ЦП, которая часто может приводить к недоеданию, повышенному катаболизму белков и соответственно повышению гипераммониемии и степени ПЭ. Ученые провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 34 пациентов, у которых показали, что добавление LOLA в гранулах позволяло увеличить суточную дозу белка до 1,5 г/кг массы тела и уменьшить степень ПЭ [76].

По иным критериям оценили эффективность LOLA при ЦП с ПЭ мексиканские исследователи Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A., Hernández-Vásquez J.R., ретроспективно сравнившие длительность госпитализации и затраты на лечение пациентов, получавших лактулозу или LOLA. Суммарная длительность госпитализации 40 пациентов, получавших лактулозу, составила 443 дня, тогда как 40 пациентов, получавших LOLA – 264 дня. В группе, получавшей лактулозу, средняя продолжительность госпитализации составила 11,07 дней против 6,47 дней в группе, получавшей LOLA. А средняя длительность ликвидации энцефалопатии была меньше с лечением LOLA (4,32 про-

Важным фактором является возможность проникать через ГЭБ и увеличивать внутримозговую утилизацию аммиака. Исследователи доказали, что оральный препарат LOLA является безопасным препаратом, хорошо переносится и оказывает благоприятный терапевтический эффект у пациентов с циррозом печени и стабильной, открытой, хронической ПЭ [68].

тив 10,15 дней). Соответственно существенно различалась и стоимость лечения [77], что чрезвычайно важно для небогатых стран. Другие мексиканские исследователи акцентируют внимание не только на эффективности LOLA в лечении ПЭ, но и на значительном улучшении качества жизни, восприятия жизни пациентом, чему сейчас придается особое значение [78].

Недавно в Германии было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование по лечению цирроза печени с ПЭ в амбулаторных условиях пероральным применением LOLA 6 г 3 раза в день на протяжении 8 недель у 191 пациента. В результате кардинально или значительно улучшилось состояние 70% пациентов: значительно уменьшились явления энцефалопатии, не менее явно улучшилось качество жизни. Препарат пациенты переносили очень хорошо или хорошо в 97,8% случаев, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности [79]. В стационаре применение LOLA для купирования ПЭ приводило к существенному сокращению стационарного периода болезни по сравнению с лактулозой более чем в 2 раза [80].

Между тем, Petersen KU. (2015) показал, что наряду с хорошей эффективностью LOLA при ПЭ, отмечаются случаи полного отсутствия эффекта, что требует более глубокого изучения показаний к применению [81]. Petersen K.U., Sharma P., Sharma B.C. (2015) применяли LOLA в комбинации с рифампином или лактулозой и отметили положительное влияние комбинации на уровень ПЭ. Они, как и некоторые другие исследователи, отметили необходимость дальнейшего исследования эффектов LOLA в более крупных исследованиях [82]. A Sharma K. и соавт. (2014) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что при минимальной ПЭ, обусловленной циррозом печени, эффективность LOLA практически не уступала рифаксимину [84].

Не лучшим образом обстоит и ситуация с применением LOLA при ФПН. В целом LOLA давно применяется в лечении ФПН различного происхождения [85].

Индийские медики на большом материале в двойном слепом рандомизированном исследовании показали отсутствие эффекта от применения LOLA: летальность оказалась даже выше, чем в группе плацебо, но разница была статистически недостоверной, не отмечалось существенной разницы в регрессировании ПЭ, во времени восстановления сознания и некоторых других показателях [86]. Не приводит к снижению уровня аммиака внутривенное введение LOLA при ФПН [87].

Не рассматривается LOLA в передоперационной медикаментозной подготовке и постоперационном периоде при трансплантации печени [88]. Тем не менее, именно LOLA оказалась высокоэффективной в лечении ПЭ, спровоцированной шунтированием [89]. А в США, несмотря на достаточно высокую общую выживаемость, после пересадки печени (60%), в том числе и вследствие ФПН, наконец-то прозвучало признание, что в большинстве случаев ФПН не является показанием к пересадке печени, и развернулась работа по созданию терапевтических подходов к лечению этого состояния. Поиск идет как среди уже применяющихся препаратов и методик, так и среди современных, еще не апробированных. И здесь лекарственное средство LOLA должно найти свое место, и, что особенно важно, быть включено в комплекс мероприятий, приме-

няемых в начале развития ОПН [90]. Интересным оказалось небольшое исследование по эффективности LOLA у детей с циррозом печени, ожидающих пересадки печени, причем часть из них была с установленным трансъюгулярным шунтом, часть – без. Авторы отметили положительный эффект LOLA на глубину ПЭ, контролируемую психометрическими тестами, у пациентов без трансъюгулярного шунта и рекомендовали препарат к применению для лечения ПЭ [91]. Это входит в противоречие с более ранним исследованием, показавшим негативное влияние LOLA на уровень ПЭ при наличии TIPS [92].

Тем временем китайские военные медики провели очередной мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (646 пациентов), по данным Medline, Embase, и the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 6), от начала до июня 2012 г., показав высокую эффективность LOLA как при открытой ПЭ, так и при минимальной ее форме. Авторы анализа считают, что нет необходимости в дальнейших сравнительных исследованиях эффективности LOLA и других препаратов для лечения ПЭ [93]. Британские исследователи, анализируя эффективность всех основных препаратов в лечении минимальной ПЭ, считают LOLA достаточно эффективным препаратом, который повышает метаболизм и выведение аммиака, а также изменяет ответ на воздействие аммиака [94].

Уже и в США появляются работы, считающие, что LOLA является препаратом, необходимым для лечения ПЭ. Многофакторность патогенеза требует и многофакторности лечения. Наиболее эффективной является внутривенная форма [95]. Доза перорального препарата должна быть ограничена, чтобы избежать трансаминирования в слизистой оболочке кишечника [96].

Однако другие китайские исследователи, анализируя результаты лечения минимальной ПЭ в мета-анализе целого ряда клинических исследований, сообщают об отсутствии эффекта LOLA [97], еще одна группа китайских ученых провела мета-анализ лечения ПЭ при циррозах печени с позиции современной воспалительной теории; они даже не упоминают о возможности применения LOLA в своем исследовании [98]. С ними полностью согласны британские исследователи [99], а американские ученые Rahimi R.S., Rockey D.C. (2014), также отдавая предпочтение рифаксимину и лактулозе, тем не менее проводят сравнительный анализ возможности применения LOLA в лечении ПЭ [100]. Отмечены попытки использовать препарат по частям, применяя в лечении лишь орнитина фенилацетат, но эффект оказался недостаточен, по сравнению с рифаксиминном и лактулозой [101].

Следствием таких противоречивых результатов исследований является отсутствие регистрации препаратов LOLA в США до последнего времени, хотя препарат применяется во многих странах мира в качестве адъювантного препарата [102].

А что же фармакологические стандарты лечения ПЭ? Результаты здесь не менее противоречивы. Так, анализ исследований, проведенный американскими учеными из Питтсбурга, показал противоречивость результатов исследований даже для общепризнанных препаратов – лактулозы, рифаксимины, неомицина, пробиотиков в сравнении с плацебо [103].

По мнению Petersen K.U. (2015), основной эффект LOLA заключается в уменьшении количества аммиака путем превращения его в глутамин. Однако итоговое «сальдо» оказывается неблагоприятным. Как доказательство – имеющиеся исследования и неоднозначный в каждом случае результат, поэтому LOLA в лечении ПЭ должна применяться у пациентов, которые не отвечают на стандартную терапию [104]. Именно поэтому специалисты клиники Мейо рекомендуют применять ЛОЛА лишь на 3–4 стадии ПЭ в случае неэффективности лечения рифаксиминном или неомицином, формировании MELD – модели терминальной стадии болезни печени и отсутствии возможности наложить большой портосистемный шунт [105].

Несмотря ни на что, исследования продолжают, более глубокое познание патогенеза ПЭ при циррозе печени наверняка позволит уточнить точки приложения одного из первых препаратов, применявшихся в лечении этого состояния. Это поможет в дальнейшем объяснить и причины, по которым препарат так долго находился в тени. Кроме всего прочего, о чем уже было сказано, исследователи не учитывают, что многофакторность патогенеза подразумевает применение соответствующих элементов лечения и лишь в таком случае именно ограниченная, но комплексная терапия, максимально учитывающая основные звенья патогенеза, дает свой позитивный эффект.

Ожидать «чудо»-эффекта от применения одного препарата при ФПН, когда грубо и многогранно нарушается функционирование главной биохимической лаборатории организма, по нашему мнению, не стоит. Ярким примером этого тезиса является эффективность системы Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) и плазмафереза в лечении ФПН и обострения ХПН. Как показали исследования, при ФПН и обострении ХПН MARS не стала панацеей, пока результаты противоречивые: в одном из мета-анализов было показано, что она не снижает смертность по сравнению со стандартной терапией, лишь исследовательский анализ двух нерандомизированных исследований показал значительное увеличение выживаемости при лечении MARS [106]. Хотя FDA одобряет применение MARS при декомпенсации хронических заболеваний печени, для этого метода существует целый ряд противопоказаний; также имеются некоторые недостатки, влияющие на эффективность сопутствующего лечения, отметим и высокую его стоимость [107]. Об отсутствии эффекта применения MARS и Prometheus (еще одна подобная экстракорпоральная система) в сравнении со стандартной терапией ФПН сообщают и китайские ученые [108].

В то же время применение плазмаобмена (плазмафереза) в лечении ФПН и обострения ХПН в Китае на большом материале (400 случаев) показало значительный эффект: излечение при фульминантном и субфульминантном течении составило 78,9% в основной группе и 11,9% – в группе сравнения, при обострении ХПН – соответственно 43,4% и 15,4%. При этом были также апробированы классическая гемосорбция, гемоперфузия, гемофильтрация, непрерывная гемодиализация [109]. Эти результаты по применению плазмафереза в лечении ФПН и субФПН, ассоциированных с вирусными гепатитами, соответствуют результатам многолетнего применения этого метода и в нашей клинике.

Ведь по своей сути MARS – это высокоэффективная и специализированная гемосорбция в сочетании с гемодиализом, тогда как плазма-

ферез, будучи несективным методом лечения, лишь немного уступая MARS в детоксикации, значительно мощнее как реокорректор и иммуноректор, т.е. оказывает комплексное воздействие [110]. Вот почему и появляется в консенсусных Рекомендациях Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по изучению печени (APASL) по лечению острой и хронической печеночной недостаточности применение плазмаобмена (плазмафереза), хотя и на уровне (3b, C) [111].

И еще, возможно, одна из главных причин – стандартизация методик исследований и дефиниций. Как мы уже отмечали, причина ФПН (ALF) в странах Юго-Восточной Азии одна (преимущественно вирусные гепатиты и некоторые препараты растительного происхождения, в одних, гепатиты В и Е в других), тогда как в США совершенно другая (отравление ацетаминофеном – парацетамолом), различаются также пациенты возрастом и полом [112]. При этом американские ученые совершенно справедливо указывают, что всегда необходимо уточнить этиологию процесса, ведь против многих этиологических факторов имеется специальное лечение. Тогда почему же мы пытаемся сделать патогенетическую терапию абсолютно универсальной, не зависимой от этиологического фактора? Ведь здесь же они, кроме общепринятой фульминантной печеночной недостаточности (FLF), развивающейся в течение 8 недель заболевания (желтухи), тепер говорят еще и об острой печеночной недостаточности (ALF) при острых повреждениях ранее интактной печени, развивающейся в срок до 26 (!) недель от начала желтухи [112]. В то же время другие американские исследователи из Техаса говорят об ФПН (FLF) как варианте названия ОПН (ALF), а 8-недельный срок даже не упоминается, только 6-месячный период от начала болезни. При этом в структуре ОПН 50% составляет отравление ацетаминофеном, остальные случаи – другие лекарственные поражения и аутоиммунные гепатиты, а также, видимо, вирусные гепатиты [113]. Не пора ли заговорить на одном языке?

А ведь еще есть обострение хронической печеночной недостаточности (acute-on-chronic liver failure), хроническая печеночная недостаточность при циррозе печени, никак не регламентирующаяся стадией процесса, целая группа токсических печеночных энцефалопатий. И все это требует стандартизации хотя бы уже существующих дефиниций в пределах трех громадных исследовательских сообществ: американского, европейского и азиатско-тихоокеанского. А современные диагностические тесты, применяемые при ПЭ, несовершенны, имеющееся современное лечение неспецифично, высокочатотно. И пока, к сожалению, не существует более экономичной и более эффективной альтернативы сейчас или в ближайшую краткосрочную перспективу [114].

Лишь полная стандартизация исследований позволит нам наконец-то прекратить длящийся десятилетиями спор. Эта работа была начата еще в 1998 г. на XI Всемирном конгрессе по гастроэнтерологии в Вене и лишь в 2002 г. были опубликованы не только первые основные дефиниции, но и поставлены очередные задачи [115]. Но количество новых исследовательских методик и наших познаний увеличивалось как снежный ком, что потребовало усовершенствования очередной группы дефиниций и стандартизации самих методик, они же выявили очередные противоречия в уже принятых дефинициях. И сейчас уже

Азиатско-Тихоокеанская Ассоциация по изучению болезней печени (APASL) развернула широкомасштабную работу в этом направлении, уточняя не только способы стандартного лечения тех или иных ситуаций, возникающих при хронических заболеваниях печени, но и методики формирования однородных групп для клинических испытаний. Будем надеяться, что такой поход позволит не только уточнить место тех или иных препаратов в структуре лечебной помощи пациентам с поражением печени, но и быстро решать вопрос истинной эффективности вновь созданных методик [116].

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Punzalan C.S., Barry C.T. Acute Liver Failure: Diagnosis and Management. *J. Intensive Care Med.* 2015 Oct 6.
2. Subrat K. Acharya, Subrat K. Panda, Alka Saxena and S Datta Gupta Acute hepatic failure in India: A perspective from the East *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, Issue 5, pp. 473–479, May 2000.
3. Poordad F.F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl 1): 3–9.
4. Takuma Y., Nouse K., Makino Y., Hayashi M., Takahashi H. Clinical trial: oral zinc in hepatic encephalopathy. *Alimen Pharmacol Therap.* 2010; 32:1080–1090. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04448.x.; Schliess F, Gorg B, Haussinger D. RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia. *Metab Brain Dis.* 2009;24:119–134. doi: 10.1007/s11011-008-9125.
5. Ortiz M., Jacas C., Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol* 2005; 42(Suppl 1): S45–53.
6. Neff G.W. FRT. Assessing Treatment Patterns in Patients With Overt Hepatic Encephalopathy. *Hepatology* 2012;56(Number 4):945A.
7. Mohammad R.A., Regal R.E., Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *The Annals of pharmacotherapy.* 2012; 46:1559–1563.
8. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A. (2002). Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35 (3): 716–21. doi:10.1053/jhep.2002.31250. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(Suppl 1):S75–81. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.007. Epub 2014 Apr 1.
9. Waghray A., Waghray N., Mullen K. Management of covert hepatic encephalopathy.
10. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., Weissenborn K., Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60:715–735.
11. Cash W.J., Mc Conville P., Mc Dermott E., Mc Cormick P.A., Callender M.E., Mc Dougall N.I. (January 2010). Current concepts in the assessment and treatment of hepatic encephalopathy. *QJM* 103 (1): 9–16. doi:10.1093/qjmed/hcp152. PMID 19903725.
12. Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R. (1977). Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 72 (4 Pt 1): 573–83. PMID 14049.
13. Randolph C., Hillsabeck R., Kato A. (May 2009). Neuropsychological assessment of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int.* 29 (5): 629–35. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02009.x. PMID 19302444.
14. Dhiman R.K. Minimal hepatic encephalopathy: time to recognise and treat. *Chawla YK. Trop Gastroenterol.* 2008 Jan-Mar;29(1):6–12.
15. Bajaj J.S. (March 2010). Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31 (5): 537–47. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x. PMID 20002027.
16. Patidar K.R., Bajaj J.S. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2048–61. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.039. Epub 2015 Jul 9. Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management.
17. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):241–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009. Epub 2014 Jan 8. Management of hepatic encephalopathy in the hospital.
18. Vozianova Zh. (ed) (2002) *Infekcionnye i parazitarnye bolezni [Infectious and parasitic diseases]*, vol. 3, pp.570–600, Kyiv, Zdorov'ya.
19. Ming L., Jian-Yang G., Wu-Kui C. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 7; 21(41): 11815–11824. Published online 2015 Nov 7. doi: 10.3748/wjg.v21.i41.11815 Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis.
20. Castro-Tavares J. Effects of isoprenaline and phenylephrine on plasma potassium: role of the liver. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1975;218:110–119.
21. Shawcross D.L., Wright G., Olde Damink S.W., Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2007;22:125–138.
22. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., Arroliga A.C., Mullen K.D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114:188–193.
23. Sharma P., Sharma B.C., Sarin S.K. Predictors of nonresponse to lactulose in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:526–531.; Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2004;328:1046.
24. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2004;328:1046.

25. Häussinger D, Reinehr R, Schliess F; Acta Physiol (Oxf). 2006 May-Jun;187(1-2):249-55. The hepatocyte integrin system and cell volume sensing. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1187-90.
26. Häussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Arch Biochem Biophys*. 2006 May 15;449(1-2):104-14. Epub 2006 Mar 9. Inflammatory cytokines induce protein tyrosine nitration in rat astrocytes.
27. Görg B, Bidmon H.J., Keitel V., Foster N, Goerlich R, Schliess F, Häussinger D; [Hepatic encephalopathy] Häussinger D. *Praxis (Bern 1994)*. 2006 Oct 4;95(40):1543-9. Review. German.
28. Kobashi-Margain R.A., Gavilanes-Espinar J.G., Gutierrez-Grobe Y., Gutierrez-Jimenez A.A., Chavez-Tapia N., Ponciano-Rodriguez G., Uribe M., Mendez Sanchez N. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure. *Ann Hepatol*. 2011;10(Suppl 2):S70-S76.
29. <http://www.xumuk.ru/biologhim/194.html>.
30. Plautha M., Cabre E., Riggio O., Assis-Camilod M., Pirliche M., Kondrup J. *Clinical Nutrition* (2006) 25, 285-294 ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver Disease.
31. Cordoba J., Lopez-Hellin J., Planas M. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
32. Zafirova Z., O'connor M. Hepatic encephalopathy: current management strategies and treatment, including management and monitoring of cerebral edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Apr; 23(2):121-7.
33. Jover-Cobos M., Khetan V., Jalan R. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jan;17(1):105-10. Treatment of hyperammonemia in liver failure. /Jover-Cobos M.
34. Rose CF. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Sep;92(3):321-31. doi: 10.1038/clpt.2012.112. Epub 2012 Aug 8. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy.
35. Bass N.M. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25 (Suppl 1): 23-31.
36. Sotil E.U., Gottstein J., Ayala E., Randolph C., Blei A.T. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 184-92.
37. Stadlbauer V., Tauss J., Portugaller H.R., Stiegler P., Iberer F., Stauber R.E. Hepatic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): management with L-ornithine-L-aspartate and stent reduction. *Metab Brain Dis*. 2007 Mar;22(1):45-50. Epub 2006 Dec 14.
38. Blanc P., Daures J.P., Liautard J. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol*. 1994; 18: 1063-8.
39. Bajaj J.S. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Mar;31(5):537-47. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04211.x. Epub 2009 Dec 7. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy.
40. Sikorska H., Cianciara J., Wiercińska-Drapało A. *Pol Merkuriusz Lekarski*. Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. 2010 Jun;28(168):490-5.
41. Hommes F.A., Kitchings L. The uptake of ornithine and lysine by rat liver mitochondria *Biochem Med* 1983, 313-21.
42. Kaizer S., Gerok W. Ammonia and glutamate metabolism in human liver slices. *Eur J Clin Invest* 1988, 18:535-42.
43. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab Brain Dis* 1998;13:147-57.
44. Ishikawa Y., Kuwabara T. Toxic effects of ornithine and its related compounds on the retina. *Adv Exp Biol* 1982; 153:371-8.
45. Delcker A.M., Jalan R., Schumacher M., Comes G. L-ornithine-L-aspartate vs placebo in the treatment of hepatic encephalopathy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials using individual data [abstract]. *Hepatology* 2000;32:310A. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/print/2036-8608.html>. Accessed August 3, 2004.
47. Treatment of hepatic encephalopathy – systematic Cochrane reviews of randomised clinical trials/PhD Thesis, Bodil Als-Nielsen, Faculty of Health Sciences University of Copenhagen 2005, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, H:S Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital.
48. Hass H.G., Nägele T., Seeger U., Hösl F., Gregor M., Kaiser S. *Z Gastroenterol*. 2005 Apr;43(4):373-8. Detection of subclinical and overt hepatic encephalopathy and treatment control after L-ornithine-L-aspartate medication by magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS).
49. Soárez P.C., Oliveira A.C., Padovan J., Parise E.R., Ferraz M.B. *Arq Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;46(3):241-7. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment.
50. Pérez Hernández J.L., Higuera de la Tijera F., Serralde-Zúñiga A.E., Abdo Francis J.M. *Ann Hepatol*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S66-9. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure.
51. Kircheis G., Nilius R., Held C., Berndt H., Buchner M., Görtelmeyer R., Hendricks R., Krüger B., Kuklinski B., Meister H., Otto H.J., Rink C., Rösch W., Stauch S. *Hepatology*. 1997 Jun;25(6):1351-60. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study.
52. Kircheis G., Wettstein M., Dahl S., Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2002 Dec;17(4):453-62.
53. Rees C., Oppong K., Hudson M. and Record C. *An International Journal of Gastroenterology and Hepatology ( Gut)*. 2000 October; 47(4): 571-574.
54. Stadlbauer V., Tauss J., Portugaller H.R., Stiegler P., Iberer F., Stauber R.E. *Metab Brain Dis*. 2007 Mar; 22(1):45-50. Epub 2006 Dec 14. Hepatic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): management with L-ornithine-L-aspartate and stent reduction.
55. Schmid M., Peck-Radosavljevic M., König F., Mittermaier C., Gangl A., Ferenci P. *Liver Int*. 2010 Apr;30(4):574-82. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02213.x. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis.
56. Alvares-da-Silva M.R., de Araujo A., Vicenzi J.R., da Silva G.V., Oliveira F.B., Schacher F., Olibaldi L., Magnus A, Kruegel L.P., Prieb R., Fernandes L.N. Oral L-ornithine-L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res*. 2014 Sep;44(9):956-63. doi: 10.1111/hepr.12235. Epub 2013 Nov 11.

57. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;24(1):9–14.
58. Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F., Aguilar-Castillo S., García-Ramos G., Fernández-Zertuche M., Rodríguez-Fragoso L. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Urbe MAnn Hepatol*. 2006 Oct-Dec;5(4):281–8.
59. Phongsamran P.V., Kim J.W. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Cupo Abbott J., Rosenblatt A.Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1131–48.
60. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164–71. doi: 10.1002/hep.25507.
61. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):241–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009. Epub 2014 Jan 8.
62. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Görtelmeyer R., Hendricks R., Heuser A., Karoff C., Malfertheiner P., Mayer D., Rösch W., Steffens J. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Nov;18(11):684–7. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 1998 May;28(5):856–64.
63. Ahmad I., Khan A.A., Alam A., Dilshad A., Butt A.K., Shafqat F., Malik K., Sarwar S., Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy. 2005 Jun;25(6):718–9.
64. Chen M.F., Li R.C., Chen C.H., Gao X.C. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2009 Nov;57:760–3. Minimal hepatic encephalopathy. Sharma P. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Feb;13(1):26–33.
65. Montgomery J.Y., Bajaj J.S. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164–71.
66. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. *Med Sci Monit*. 2011; 17(2):RA53–RA63. Published online 2011 February 1.
67. Hepatic encephalopathy: An updated approach from pathogenesis to treatment Giannakis Toris T., Christos Bikis N., Gerasimos Tsurouflis S., and Stamatios Theocharis E. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. Ahmad I, Khan AA, Alam A, Dilshad A, Butt AK, Shafqat F, Malik K, Sarwar S. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Nov;18(11):684–7. doi: 11.2008/JCPSP684687.
68. Kircheis G., Wettstein M., vom Dahl S., Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of Hepatic Encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2002;17:453–62.
69. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. 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.
70. Abid S., Jafri W., Mumtaz K., Islam M., Abbas Z., Shah H.A., Hamid S. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011 Nov;21(11):666–71.
71. Dhiman R.K., Chawla Y.K. Minimal hepatic encephalopathy: time to recognise and treat. *Trop Gastroenterol*. 2008 Jan-Mar;29(1):6–12.
72. Sharma P.J. Minimal hepatic encephalopathy. *Assoc Physicians India*. 2009 Nov;57:760–3.
73. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(4):213–20.
74. Podymova S.D., Bueverov A.O., Nadinskaia. Mlu.Ter Arkh. The treatment of hepatic encephalopathy with Hepa-Mertz. 1995;67(6):45–7.
75. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-Ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jan;24(1):9–14.
76. Podymova S.D., Bueverov A.O., Nadinskaia M. The treatment of hepatic encephalopathy with Hepa-Mertz. *Iu.Ter Arkh*. 1995;67(6):45–7.
77. Ameri A.A. Hepatic encephalopathy. L-ornithine-L-aspartate stimulate detoxification capacity of the liver. *MMW Fortschr Med*. 2010 Jun 3;152(22):42–3.
78. Ndraha S., Hasan I., Simadibrata M. The effect of L-ornithine L-aspartate and branch chain amino acids on encephalopathy and nutritional status in liver cirrhosis with malnutrition. *Acta Med Indones*. 2011 Jan;43(1):18–22.
79. Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A., Hernández-Vásquez J.R. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(2):135–41.
80. Blanco Vela C.I., Poo Ramírez J.L. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2011 Jun;10 Suppl 2:S55–9.
81. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig*. 2011;31(4):213–20. doi: 10.2165/11586700-00000000-00000.
82. Abdo-Francis J.M., Pérez-Hernández J.L., Hinojosa-Ruiz A., Hernández-Vásquez J.R. Disminución de la estancia hospitalaria con el uso de L-ornitina L-aspartato (LOLA) en pacientes con encefalopatía hepática.
83. Petersen K.U. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm*. 2015 May;38(5):160–4.
84. Waghay A., Waghay N., Mullen K. Management of overt hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S82–7. doi: 10.1016/j.jceh.2014.04.004. Epub 2014 May 10.
85. Sharma P., Sharma B.C. Management of covert hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Mar;5(Suppl 1):S75–81. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.007. Epub 2014 Apr 1.
86. Sharma K., Pant S., Misra S., Dwivedi M., Misra A., Narang S., Tewari R., Bhadoria A.S. 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. doi: 10.4103/1319-3767.136975.
87. Lim Y.S. Acute liver failure in Korea: etiology, prognosis and treatment. *Korean J Hepatol* 2010;16:5–18.
88. Acharya S.K., Bhatia V., Sreenivas V., Khanal S., Panda S.K. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2159–68. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.050.

89. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPS. *Hepatology*. 2002;36:1163–71.
90. Teperman L.W. Impact of pretransplant hepatic encephalopathy on liver posttransplantation outcomes. *Int J Hepatol*. 2013;2013:952828. doi: 10.1155/2013/952828. Epub 2013 Nov 13.
91. Stadlbauer V., Tauss J., Portugaller H.R., Stiegler P., Iberer F., Stauber R.E. Hepatic encephalopathy following transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): management with L-ornithine-L-aspartate and stent reduction. *Metab Brain Dis*. 2007 Mar;22(1):45–50. Epub 2006 Dec 14.
92. Lee W.M. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Feb;33(1):36–45. doi: 10.1055/s-0032-1301733. Epub 2012 Mar 23. Acute liver failure.
93. Rees C.J., Oppong K., Al Mardini H., Hudson M., Record C.O. Effect of L-ornithine-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2000 Oct;47(4):571–4.
94. Haag K., Lu S., Rossle M. The influence of TIPS on portal haemodynamics and liver function with respect to hepatic encephalopathy and survival. *Hepatology*. 1995;22:296A.
95. 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. doi: 10.1111/jgh.12142.
96. Direkze S., Jalan R. Diagnosis and Treatment of Low-Grade Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis*. 2015;33(4):562–9. doi: 10.1159/000375350. Epub 2015 Jul 6.
97. Atluri D.K., Prakash R., Mullen K.D. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2011 Sep;1(2):77–86. doi: 10.1016/S0973-6883(11)60126-6. Epub 2011 Nov 9.
98. Kircheis G., Nilius R., Held C. 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.; Stauch S, Kircheis G, Adler G, et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998;28:856–64.
99. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:9–14.
100. Ming Luo, Jian-Yang Guo, Wu-Kui Cao. Inflammation: A novel target of current therapies for hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 7; 21(41): 11815–11824.
101. Jover-Cobos M., Khetan V., Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jan;17(1):105–10. doi: 10.1097/MCO.0000000000000012.
102. Rahimi R.S., Rockey D.C. Hepatic encephalopathy: how to test and treat. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 May;30(3):265–71. doi: 10.1097/MOG.0000000000000066.
103. Hadjihambi A., Khetan V., Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Aug;15(12):1685–95. doi: 10.1517/14656566.2014.931372.
104. Leise J., Poterucha J., Patrick J., Kamath S., Ray Kim W. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb; 89(2): 241–253.
105. Mohammad R.A., Regal R.E., Alaniz C. Combination therapy for the treatment and prevention of hepatic encephalopathy. *Ann Pharmacother*. 2012 Nov;46(11):1559–63. doi: 10.1345/aph.1R146. Epub 2012 Oct 23.
106. Petersen K.U. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm*. 2015 May;38(5):160–4.
107. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):241–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009. Epub 2014 Jan 8.
108. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Farahat K.L. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl*. 2004;10:1099–1106. doi: 10.1002/lt.20139.
109. Leise M.D., Poterucha J.J., Kamath P.S., Kim W.R. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014 Feb;89(2):241–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.11.009. Epub 2014 Jan 8.
110. Wang D.W., Yin Y.M., Yao Y.M. Advances in the management of acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2013 November 7; 19(41): 7069–7077.
111. Li L., Yang Q., Huang J.R., Xu X.W., Chen Y.M., Fu S.Z. Effect of artificial liver support system on patients with severe viral hepatitis: a study of four hundred cases. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2984–2988.
112. Kostyuchenko A. (2003) Efferentnaya terapiya [Efferent therapy]. Sankt-Peterburg: Foliant, pp. 426.
113. Sarin S.K., Kedarisetty C.K., Amarpurkar Z.A.D. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatology International* October 2014, vol. 8, Issue 4, pp. 453–471.
114. Punzalan C.S., Barry C.T. Acute Liver Failure: Diagnosis and Management. *J Intensive Care Med*. 2015 Oct 6. pii: 0885066615609271 [Epub ahead of print].
115. Lee W.M. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Feb;33(1):36–45. doi: 10.1055/s-0032-1301733. Epub 2012 Mar.
116. Zafirova Z.O., Curr M. Hepatic encephalopathy: current management strategies and treatment, including management and monitoring of cerebral edema and intracranial hypertension in fulminant hepatic failure. *Opin Anaesthesiol*. 2010 Apr;23(2):121–7. doi: 10.1097/ACO.0b013e32833724c3.
117. Ferenci P., Lockwood A., Mullen K., Tarter R., Weissenborn K., Blei A. (2002). Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 35 (3): 716–21.
118. Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatal Int*. 2009 Mar; 3(1): 269–282. Published online 2008 Nov 20. doi: 10.1007/s12072-008-9106-x.

Поступила / Received: 19.05.2016  
Контакты / Contacts: suinf@mail.ru