

Гостра печінкова недостатність: як діяти? с. 9–12

Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків. Частина I с. 82–85

Аномалія Арнольда – Кіарі: на що слід звертати увагу с. 122–124



НОВИНКА!

Клівас Дуо

Час подвійної допомоги судинам

Ефективний контроль двох факторів ризику одночасно^{1,2,3}

Покращення прогнозу у пацієнтів із ССЗ⁴

Підвищення прихильності до статинотерапії у пацієнтів із ССЗ⁵

Скорочено інструкція для медичного застосування препарату Клівас Дуо.
 Склад, 1 таблетка містить: ацетилсалicylic acidу 100,00 мг та розувастатину моногідрат 5,20 мг або 10,40 мг або 20,80 мг у порівнянні на розуастатину 5 мг, 10 мг або 20 мг.
 Лікарська форма. Консульт тверда. Формікопорова форма, з'єднання ПІІ-колі-редуктори, інші коензими, Код АТС С02Б02.
 Фармакологічні властивості: Розувастатин є селективним, конкурентним інгібітором HMG-колі-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофактор А на мезалоїл, попереджає синтезу холестерину знизжує рівень холестерину (ЛСД ЛПНД), збільшеною холестерину та тригліцеридів (ТГ), та збільшує кількість рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНД), зменшуючи загальну кількість холестерину ЛПНД та ЛПНД. Ацетилсалicylic кислота необхідно призначати окремою таблеткою.
 Показання. Вторинно профілактика серцево-судинних захворювань. Поєднана з коронарної хвороби та інфаркту. Після коронарної, коронарної в ході, головний біль, загострення, запор, діарея, нудота, блювота, печія, біль в животі, біль в м'язах, астения.
Категорія випуску: За рецептом.
РП, НМД: 19/99/01/01, UA 19/99/01/02, UA 19/99/01/03.
Виробник: Асінно Фарма С.А.
 Вуллиця Мельникова, 5, Подільський, 95-200, Київ.
 Площа інформації, еквівалентна в інструкції для медичного застосування, препарату, інформації для медичних і фармацевтичних працівників, для розширення інформації, еквівалентна інформації для медичних працівників, для задоволення на самонаві, конференції, спеціальні з медичної практики.
 1 – Patel H. Journal of Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Alone versus ESSENTIAL™ (rosuvastatin calcium) in the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003;95:163–169.
 2 – Sirtori CR, et al. Comparison of Rosuvastatin and Atorvastatin in the Treatment of Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2003;95:163–169.
 3 – Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:75–84.
 4 – Long-term relevance with cardiovascular drug treatment Study in Patients with Coronary Heart Disease (CORONARY HEART DISEASE STUDY). JAMA 1999;281:1001–1009.
 5 – Adherence to statin treatment and re-admission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. Li W, J Wang, J Thompson, S Wong, A-C Shum, J-H Hsu. Coronary Heart 2013;38:207–211.
ТОВ «Асінно Україна», Київ, 6-й В'язовий Галаган, 8, 03124, Компанія Асінно Group, Швейцарія, +38 044 281 2333, acino.ua



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal
1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)

Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Виходить 6 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.

№ 3 (155) 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 5 від 17.05.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)
Корнацький Василь Михайлович (Україна)
Морозова Ольга Григорівна (Україна)
Негріч Тетяна Іванівна (Україна)
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)
Слонецький Борис Іванович (Україна)
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)
Berezin Alexander E. (Ukraine)
Valipour Arshang (Austria)
Gibbs Trevor (Great Britain)
Gubergrits Natalya B. (Ukraine)
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)
Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)
Kozolykin Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaiides Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretskaya Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2023

РАЦІОНАЛЬНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Індивідуалізація антимікробної терапії з метою мінімізації розвитку резистентності
М.В. Хайтович, О.А. Темірова, Д.С. Полякова 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Гостра печінкова недостатність: як діяти?
І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька 9

АКТУАЛЬНО

Розсіяний склероз — діяти разом!
Необхідні кроки до підвищення якості життя пацієнтів
Д.С. Полякова 13

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Нейропротекція та вазопротекція: стратегія захисту мозку «два в одному»
С.Г. Бурчинський 19

Місце медикаментозної терапії в сучасній аритмології:
від результатів конгресу EHRA 2023 до національної клінічної практики
Н.М. Сидорова 27

Двоступінчаста лікувальна тактика при плечолопатковому больовому синдромі
Є.Д. Єгудіна 33

Попередження хронізації запалення за допомогою ступінчастої
терапії препаратами серратіопептидази
Д.С. Полякова 37

Фармакокінетика та фармакодинаміка блокаторів
β-адренорецепторів: у пошуку оптимального препарату
Т.Л. Можина 41

Вакцинація проти вірусу папіломи людини: рекомендації для
практики на основі тривалих досліджень
Д.С. Полякова 47

Вітаміни «для нервів»: однакові чи різні?
Т.Л. Можина 51

Шлях від первинної до вторинної профілактики серцево-судинних захворювань 55
Урсодезоксихолева кислота як гепатотропний засіб з одним
із найширших спектрів дії
Д.С. Полякова 63

Гострий та рецидивуючий пієлонефрит: сучасні клінічні
рекомендації з діагностики та лікування 69

Міжнародні настанови з лікування тривоги: чи відповідає їм
реальна клінічна практика в Україні?
Є.Г. Гриневич 79

Мікрофлора сучасної бойової рани та її чутливість до антибіотиків. Частина I
О.О. Фомін, Н.С. Фоміна, В.П. Ковальчук, С.А. Асланян 82

Ускладнення при первинному ендопротезуванні колінного суглоба у пацієнтів
із нестабільністю зв'язкового апарату та післятравматичним гонартрозом
В.Б. Заєць 86

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аутоімунні захворювання в гастроентерології: сучасний стан проблеми
Ю.М. Дехтяр, Л.Л. Бутенко, Г.Ю. Шевчук, М.М. Куртова 90

Ретроспективне дослідження переваг комбінованого лікування цитиколіном,
мемантином та інгібіторами ацетилхолінестерази у пацієнтів літнього віку
із хворобою Альцгеймера 95

Вивчення впливу дієтичної добавки Лізоферрин у жінок з метаболічним синдромом
В.Б. Шатило, І.А. Антонюк-Щеглова, С.С. Наскалова,
О.В. Бондаренко, М.К. Монастирьов, Т.О. Пріхна 99

Прихильність медичних працівників до вакцинації
А.М. Пугач, А.В. Бондаренко 104

Ультразвукова доплерографічна стратегія в діагностиці
та лікуванні токсичних форм зоба
В.Р. Антонів, Л.В. Шуляренко, Я.В. Олійник 108

Factors that are associated with clinical forms of ischemic heart disease
in patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis
N.M. Andoniev, O.V. Vysotska, O.A. Huts, T.L. Valkovska, L.M. Rysovana 112

Оцінка даних ультразвукового дослідження печінки у пацієнтів
з метаболічним синдромом у практиці сімейного лікаря
Т.А. Титова, Т.М. Бухановська 117

Комунікація в медичній галузі: проблеми та підходи
І.О. Боровик, Н.І. Корильчук, В.М. Творко 119

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Аномалія Арнольда — Кіарі: на що слід звертати увагу
Є.О. Тарасова, Л.А. Терещенко, А.Р. Гаріфуліна,
М.В. Лаба, А.В. Сорокін, О.О. Шпаченко 122

Гостра печінкова недостатність: як діяти?

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Гостра печінкова недостатність (ГПН) — небезпечний для життя стан, який виникає внаслідок тяжкого ураження гепатоцитів та супроводжується високим рівнем смертності внаслідок швидкого розвитку прогресуючої поліорганної недостатності, коагулопатії, приєднання супутньої інфекції чи набряку головного мозку. При вивченні патогенезу ГПН окрема увага належить розвитку печінкової енцефалопатії, яка виникає внаслідок амінокислотного дисбалансу та вивільнення ендогенних нейротоксинів, ключовим з яких є амонієм. Накопичення останнього в клітинах нейроглії призводить до набухання астроцитів, активації медіаторів запалення, посилення церебрального кровотоку і набряку головного мозку. У контексті тісного взаємозв'язку між ендогенними нейротоксинами (амонієм) та розвитком церебральних ускладнень при ГПН буде доцільним призначити лікування, спрямоване на зниження його концентрації у крові, що дасть змогу запобігти прогресуванню печінкової енцефалопатії та розвитку внутрішньочерепної гіпертензії. Отже, зниження рівня амонію в крові слід розглядати як терапевтичну ціль у веденні пацієнтів із ГПН.

Ключові слова: гостра печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, гіперамоніємія, діагностика, L-орнітин-L-аспартат.

Гостра печінкова недостатність (ГПН) — небезпечний для життя стан, який потребує ранньої діагностики та лікування у відділенні інтенсивної терапії та за можливості у спеціалізованих центрах. ГПН є клінічним синдромом, який виникає внаслідок тяжкого ураження гепатоцитів та супроводжується високим рівнем смертності внаслідок швидкого розвитку прогресуючої поліорганної недостатності, коагулопатії, приєднання супутньої інфекції чи розвитку набряку головного мозку. Захворюваність на ГПН становить менше ніж 5 випадків на 1 млн населення протягом року в розвинених країнах світу та близько 2000 випадків на рік у США [1]. Однак точні дані щодо захворюваності на ГПН складно отримати у зв'язку з тим, що багато пацієнтів помирають до моменту їх направлення у спеціалізовані центри, що не завжди враховують при зборі даних про захворюваність та смертність. Смертність від ГПН становить >80% до появи можливості проведення трансплантації печінки. Сьогодні загальна виживаність пацієнтів становить близько 70% [2].

Вперше термін «фульмінантна печінкова недостатність» використаний С. Trey та С. S. Davidson у 1970 р. і трактувався як потенційно зворотний стан, який розвинувся внаслідок тяжкого ураження печінки та характеризувався розвитком печінкової енцефалопатії (ПЕ) протягом 8 тиж від моменту появи перших симптомів гепатоцелюлярної недостатності за умови відсутності даних про попереднє захворювання печінки [3]. Основна ідея оригінального визначення ГПН залишається й сьогодні, однак протягом останніх років науковці дещо змінили трактування цього терміну. Сьогодні найпоширенішим є визначення ГПН як аномалії коагуляції (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) >1,5) з ознаками ПЕ будь-якого ступеня вираженості у пацієнтів без цирозу печінки при тривалості захворювання менше ніж 26 тиж [4]. Термін «ГПН» часто помилково трактують як стан, який характеризується гострим прогресуванням хронічної хвороби печінки (ХХП). Так, у 2020 р. у літературі з'явився термін «гостра на тлі хронічної печінкової недостатності», який трактується як синдром, який уражує пацієнтів із ХХП та характеризується інтенсивним системним запаленням, часто розвивається в поєднанні із прозапальними провокуючими явищами (наприклад інфекцією або алкогольним гепатитом) і пов'язаний з поліорганною недостатністю [5, 6].

Етіологія ГПН

З моменту введення в термінологію ГПН відбулися зміни в етіології захворювання. У країнах, що розвиваються, найпоширенішими причинами розвитку ГПН є віруси гепатиту А, В та Е, тоді як у США та більшості країн Західної Європи в етіології ГПН основна роль належить медикаментозному ураженню печінки. Прогноз є гіршим при ГПН, яка виникла в результаті інфікування вірусом гепатиту В, ніж у випадку захворюваності на вірусний гепатит А чи Е. Іншими непоширеними вірусними причинами розвитку ГПН є вірус простого герпесу 1-го і 2-го типів, вірус герпесу людини 6-го типу, вірус вітряної віспи, вірус Епштейна — Барр, цитомегаловірус і парвовірус В19 [7, 8].

Другою причиною розвитку ГПН є токсичне ураження печінки внаслідок прийому лікарських засобів, яке частіше розвивається в осіб старшого віку. Одним із нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), який часто застосовують пацієнти у високих дозах з метою анальгезії, є парацетамол, при передозуванні якого можливий розвиток надгострої форми ГПН з настанням прогресуючої поліорганної недостатності. Рідше відмічають розвиток ГПН внаслідок прийому інших груп лікарських засобів, а саме: протитуберкульозних препаратів, антибіотиків, протиепілептичних засобів, інших НПЗП. Останніми роками також зростає частка ГПН, причинами якої є вживання біологічних добавок. Проте загалом більшість випадків розвитку непарацетамолової ГПН є індивідуальними та непередбачуваними [8].

Іншими причинами ГПН є гіпертермічне ураження внаслідок теплового шоку, отруєння грибами, порушення обміну речовин (наприклад хвороба Вільсона — Коновалова), імунологічні порушення (наприклад аутоімунний гепатит), ішемічне ураження в результаті артеріальної гіпотензії при сепсисі або серцевій недостатності, синдром Бадда — Кіари. Злоякісна інфільтрація печінки є рідкісною причиною ГПН та найчастіше відмічається в осіб похилого віку [7].

ГПН може розвинути у III триместр вагітності, характеризується розвитком HELLP-синдрому чи гострої жирової дистрофії печінки (acute fatty liver of pregnancy — AFLP). Діагноз HELLP-синдрому встановлюють за наявності прееклампсії, тромбоцитопенії, підвищення рівня печінкових маркерів (аспартатамінотрансферази, лактатдегідрогенази, загальної білірубину) та мікроангіопатичної гемолітичної анемії. AFLP

Рисунок 1 Схема патогенезу ПЕ [11]



діагностують за наявності ознак ГПН, включаючи жовтяницю, коагулопатію, енцефалопатію або гіпоглікемію в поєднанні чи без прееклампсії. В обох випадках швидке розродження дає змогу досягти хороших результатів лікування [2, 9].

Патогенез розвитку ГПН та її ускладнень

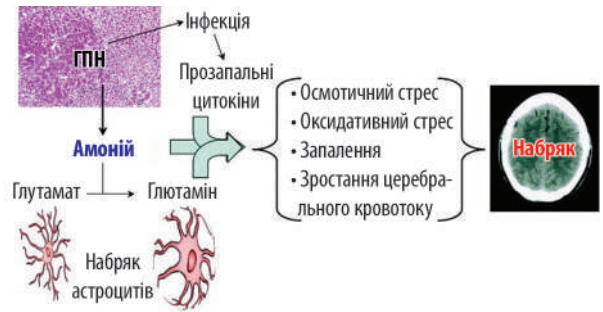
R.T. Chung та співавтори у 2012 р. узагальнили дані про дію патогенетичних чинників, які викликають гостре ураження печінки при ГПН. Так, описано роль вродженої імунної відповіді, синдрому системної запальної відповіді, який опосередковується вивільненням прозапальних цитокінів (наприклад фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 β та -6) і механізмів запуску апоптозу гепатоцитів. Активно вивчається й роль змін у JNK-каскаді передачі сигналу, впливу інфекційних агентів, стерильного запалення, генетичних особливостей організму людини та здатності печінки до регенерації в розвитку ГПН [10].

Окреме місце в патогенезі захворювання належить розвитку ускладнень, зокрема ПЕ, яка охоплює комплекс неврологічних і психоемоційних розладів, що супроводжуються порушенням свідомості, поведінки, мови, зниженням інтелекту та зміною особистості. Прогресування ПЕ призводить до сплутаності свідомості, розвитку набряку головного мозку та печінкової коми. У патогенезі ПЕ (рис. 1) важлива роль належить амінокислотному дисбалансу та вивільненню ендогенних нейротоксинів у відповідь на розвиток ГПН та/або портосистемного шунтування крові.

Амінокислотний дисбаланс характеризується підвищенням рівня ароматичних амінокислот (фенілаланіну, тирозину і триптофану) та зниженням рівня амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом (валіну, лейцину, ізолейцину) [11]. Серед ендогенних нейротоксинів варто виділити амоній, знешкодження якого відбувається в головному мозку шляхом зв'язування з глутаміновою кислотою та наступним утворенням глутаміну. У свою чергу, накопичення останнього в клітинах нейроглії призводить до осмотичного стресу, набухання астроцитів, активації медіаторів запалення, посилення церебрального кровотоку і набряку головного мозку, що може призвести до підвищення внутрішньочерепного тиску та ішемії головного мозку (рис. 2) [12].

У дослідженні за участю пацієнтів з ГПН показано, що середній рівень амонію у пацієнтів, які померли, значно вищий, ніж у тих, хто вижив. Встановлено, що значення амонію в артеріальній крові ≥ 124 мкмоль/л є негативним прогностичним фактором щодо смертності пацієнтів із ГПН (діагностична точність методу становить 77,5%, за даними дослідників). У пацієнтів з вищим рівнем амонію виявляли більше ускладнень, включаючи більш виражену ПЕ, набряк головного мозку, потребу у штучній вентиляції легень і розвиток судом. Автори зробили висновок, що наявність набряку головного мозку та рівень амонію в артеріальній крові при госпіталізації пацієнтів у стаціонар є незалежними предикторами смертності при ГПН [14].

Рисунок 2 Вплив гіперамоніємії на функцію головного мозку при ГПН [13]



Амінокислотний дисбаланс у поєднанні з вивільненням ендогенних нейротоксинів супроводжується розвитком набряку та функціонального порушення астроглії, що призводить до зміни постсинаптичних рецепторів, процесу нейротрансмісії, проникності гематоенцефалічного бар'єра та зниження забезпечення нейронів макроергічними сполуками (аденозинтрифосфорною кислотою). У свою чергу, ці зміни супроводжуються клінічними проявами ПЕ [11].

Діагностика ГПН

Діагностика ГПН часто є утрудненою, що пов'язано з відсутністю чітко визначеного обтяжувального фактора, розвитком клінічних симптомів захворювання без продромального періоду. Діагностика ГПН базується на даних анамнезу, клінічної картини, лабораторних та інструментальних даних. Клінічний перебіг ГПН може супроводжуватися нудотою, блюванням, гіпертермією, загальною слабкістю, жовтяницею, «печінковим» запахом з рота та неврологічними порушеннями. Зниження рівня альбумінів у крові зумовлює появу набряків та асцити, а дефіцит факторів згортання крові — розвиток шлунково-кишкових кровотеч та діapedезних крововиливів. У пацієнтів також може відмічатися розвиток метаболічних порушень у вигляді гіпоглікемії, яка виникає в результаті глюконеогенезу та підвищення рівня інсуліну. У разі декомпенсації ГПН у хворих можуть розвиватися перикардит, міокардит, набряк легень, інфекційні і септичні ускладнення та ниркова недостатність (гепаторенальний синдром). При надходженні пацієнта у стаціонар важливо провести ретельну оцінку анамнестичних даних із встановленням етіологічного фактора, умов, які передували розвитку ГПН, та проміжку часу між появою жовтяниці та першими ознаками ПЕ [15].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL) під час госпіталізації пацієнтів з підозрою на ГПН важливо провести ряд спеціальних лабораторних аналізів з метою оцінки ступеня тяжкості ураження печінки, встановлення етіології, визначення прогнозу для пацієнтів, які є кандидатами для трансплантації печінки, та виключення таких ускладнень, як гострий панкреатит. З метою оцін-



ки ступеня тяжкості ГПН рекомендовано провести оцінку показників коагулограми (включаючи протромбіновий час, МНВ, рівень фактора згортання крові V та фібриногену) та печінкових ферментів (з обов'язковим визначенням рівня лактатдегідрогенази, кон'югованого і некон'югованого білірубину, креатинінкінази). Важливою є також оцінка функції нирок за даними погодинного діурезу та рівня сечовини. Визначення значення креатиніну може бути утрудненим у зв'язку з високим рівнем білірубину. Слід оцінити газовий склад артеріальної крові та рівень амонію в крові. Для визначення етіології ГПН варто зробити хіміко-токсикологічний аналіз сечі, оцінити рівень парацетамолу в сироватці крові, провести скринінг на вірусні інфекції та аутоімунні захворювання. Для встановлення наявності ускладнень визначають вміст ліпази та амілази в сироватці крові та рівень тропоніну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [16].

У перелік необхідних діагностичних обстежень також входять посів крові, сечі та мокротиння, рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія, ехографія печінки, комп'ютерна томографія чи магнітно-резонансна томографія для вивчення структури та об'єму печінки, цілісності судин, виключення панкреатиту та цирозу печінки. Крім того, необхідно забезпечити пацієнту моніторинг артеріального тиску, сатурації крові, частоти серцевих скорочень, частоти дихання та погодинного діурезу. Слід проводити ретельний моніторинг появи ознак ПЕ ≥ 2 -го ступеня, за наявності яких хворого слід направити у відділення інтенсивної терапії та реанімації для запобігання прогресуванню захворювання та підтримки життєво важливих функцій організму [16].

Сучасні підходи в лікуванні ГПН

На етапі звернення пацієнта за медичною допомогою слід ретельно монітувати його загальний стан і появу будь-яких ознак ПЕ. Необхідно виключити наявність у пацієнта цирозу печінки, алкогольного ураження чи злоякісного переродження печінки та встановити можливу причину розвитку ГПН, що дасть змогу обрати подальшу тактику лікування. При МНВ $> 1,5$ і появі ознак ПЕ чи інших несприятливих прогностичних ознак варто перевести хворого у спеціалізоване відділення.

Згідно з рекомендаціями EASL, на первинному етапі надання медичної допомоги потрібно забезпечити пацієнту положення в ліжку з підйомом голови на 30° та необхідне поповнення об'єму циркулюючої крові шляхом інфузії 10–20% глюкози та підтримки рівня Na в межах норми (135–145 ммоль/л). У подальшому слід провести комплекс заходів, спрямованих на профілактику стресових виразок шляхом введення N-ацетилцистеїну на ранній стадії захворювання, навіть у випадках, не пов'язаних з передозуванням парацетамолу. У разі відсутності активної кровотечі варто обмежити застосування факторів згортання крові. Необхідно уникати застосування гепатотоксичних та нефротоксичних препаратів [16].

При перших ознаках психічних змін хворого слід перевести у відділення реанімації. У разі прогресування ГПН та розвитку ПЕ 3-ї та 4-ї стадії необхідно провести пацієнту ранню інтубацію, вентиляцію та седацію. Забезпечити поповнення об'єму та нормалізацію біохімічних параметрів (Na, Mg, PO_4 , K) та розпочати емпіричне застосування антибіотиків при погіршенні гемодинаміки та/або збільшенні вираженості проявів ПЕ із запальним компонентом. При підвищенні внутрішньочерепного тиску рекомендоване болюсне введення гіпертонічного розчину (200 мл 2,7% розчину або 20 мл 30%) або внутрішньовенне введення 150 мл 20% манітолу протягом 20 хв, окрім забезпечення

оптимальної седації. У резистентних до лікування випадках проводять короткочасну гіпервентиляцію з метою зниження артеріального $PaCO_2$ до 25–30 мм рт. ст. При збереженні стійкої гіпотензії після адекватного поповнення об'єму циркулюючої крові необхідно призначити вазопресори (норадреналін у початковій дозі 0,05 мкг/кг/хв та додаткову низьку дозу вазопресину (1–2 од./год), якщо потреба в норадреналіні зростає до значення $> 0,2$ – $0,3$ мкг/кг/хв) [16].

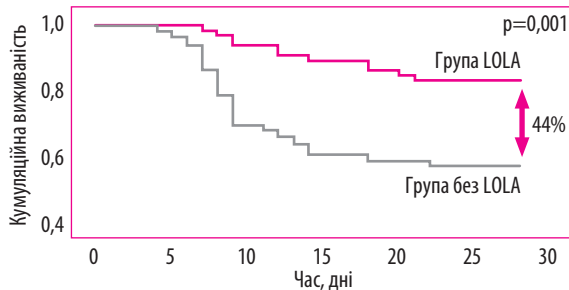
У контексті тісного взаємозв'язку між ендогенними нейротоксинами (амонієм) та розвитком церебральних ускладнень внаслідок ГПН є доцільним призначення лікування, спрямованого на зниження концентрації амонію, що дасть змогу запобігти прогресуванню ПЕ та розвитку внутрішньочерепної гіпертензії. Основним шляхом детоксикації амонію є орнітиновий цикл синтезу сечовини. Проте у зв'язку з порушенням функцій печінки при ГПН концентрація амонію зростає, що призводить до запуску процесу альтернативної його детоксикації в м'язах шляхом його метаболізму під дією глутамінсинтетази назад до глутаміну. У цьому разі з метою посилення знешкодження амонію через стимуляцію синтезу глутаміну є доцільним застосування оригінального L-орнітину-L-аспартату, який на фармацевтичному ринку України представлений препаратом Гепа-Мерц. Призначення цього лікарського засобу забезпечує гіпоамоніємічну дію шляхом впливу L-орнітину на стимуляцію провідного ферменту синтезу сечовини в перипортальних гепатоцитах — карбамоїлфосфатсинтетази і L-аспартату на синтез глутамінсинтетази в перивенозних гепатоцитах, головному мозку та м'язах [17].

В експериментальному дослідженні вивчали ефективність L-орнітину-L-аспартату при ГПН, спричиненій деваскуляризацією печінки. Внутрішньовенні інфузії L-орнітину-L-аспартату зумовили нормалізацію концентрації амонію в плазмі крові та уповільнення настання тяжкої ПЕ. У групі отримання препарату набряк головного мозку значно зменшився. Застосування L-орнітину-L-аспартату супроводжувалося підвищенням плазмових концентрацій глутамату, гамма-аміномасляної кислоти, таурину та аланіну, а також амінокислот з розгалуженим ланцюгом (лейцину, ізолейцину та валіну). Виявлено також підвищення концентрації глутаміну у плазмі крові та активності глутамінсинтетази після застосування L-орнітину-L-аспартату. Отримані результати свідчили про вплив препарату на зниження рівня амонію поряд з наявністю захисних властивостей щодо розвитку церебральних ускладнень (ПЕ та набряку головного мозку) при ГПН [18].

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні оцінено вплив 5-денного внутрішньовенного застосування L-орнітину-L-аспартату у стаціонарних пацієнтів із ПЕ III–IV ступеня. Автори повідомили, що 28-денна смертність у групі пацієнтів, які приймали L-орнітину-L-аспартат, становила 16,4% порівняно з 41,8% у групі плацебо. Зроблено висновок, що застосування препарату сприяло зменшенню вираженості ознак ПЕ та зниженню смертності у цієї групи пацієнтів [19].

У подвійному сліпому контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із цирозом печінки та тяжкою ПЕ III–IV ступеня встановлено, що терапія комбінацією L-орнітину-L-аспартату з лактулозою та рифаксиміном супроводжувалася більш вираженим зниженням ступеня тяжкості ПЕ, рівня амонію у крові, інтелейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α та скороченням часу госпіталізації порівняно з застосуванням плацебо, лактулози та рифаксиміну. У групі додаткового отримання L-орнітину-L-аспартату 28-денна виживаність пацієнтів була на 44% вищою, ніж у групі порівняння (рис. 3) [20].

Рисунок 3 Вживаність пацієнтів протягом 28 днів (аналіз Каплана — Майєра)



День	0	5-й	10-й	15-й	20-й	24-й
Група LOLA	67	67	63	60	57	56
Група без LOLA	67	65	47	41	40	39

LOLA (L-ornithine-L-aspartate) — L-орнітин-L-аспартат.

На етапі надання медичної допомоги пацієнту з ГПН необхідно встановити, чи буде ефективним застосування медикаментозної терапії в цьому випадку та чи є цей хворий кандидатом для проведення трансплантації печінки. Прогностичну оцінку слід проводити як у центрі трансплантації, так і в місці надання першої медичної допомоги, оскільки рішення, пов'язане з переведенням пацієнта у спеціалізоване відділення для проведення трансплантації необхідно приймати якнайшвидше. У всьому світі використовують різні прогностичні системи оцінки для відбору кандидатів на трансплантацію, однак одними із найбільш поширених є критерії, які передбачають врахування ознак ПЕ, віку пацієнта та ступеня тяжкості ураження печінки, оціненої за наявністю коагулопатії або жовтяниці (таблиця).

Таблиця Критерії для направлення пацієнта до центру трансплантації при парацетамол- та непарацетамол-індукованій ГПН [16]

Парацетамол-індукована ГПН	
рН < 7,3	чи рівень лактату в сироватці крові > 3,0 ммоль/л або усі 3 умови, які виявили у 24-годинний період:
• наявність ПЕ III чи IV ступеня;	
• МНВ > 6,5;	
• рівень креатиніну в сироватці крові > 3,4 мг/дл.	
Непарацетамол-індукована ГПН	
МНВ > 6,5	чи наявність ознак ПЕ або наявність трьох з наступних ознак:
• вік < 10 чи > 40 років;	
• тривалість > 7 днів перед початком розвитку ПЕ;	
• МНВ ≥ 3,5;	
• білірубін у сироватці крові ≥ 17 мг/дл;	
• наявність такої етіології, як:	
– хвороба Вільсона — Коновалова;	
– ідіосинкразія, пов'язана із застосуванням лікарських засобів;	
– серонегативний гепатит.	

Таким чином, дані літератури свідчать, що рівень амонію в артеріальній крові може бути незалежним предик-

тором смертності у пацієнтів із ГПН. Відповідно, зниження рівня амонію в крові слід розглядати як терапевтичну ціль у веденні пацієнтів із ГПН.

UA-HEME-PUB-062023-047

Список використаної літератури

- Lee W.M., Larson A.M., Stravitz R.T. (2011) AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011.
- Bernal W., Hyrylainen A., Gera A. et al. (2013) Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J. Hepatol.*, 59(1): 74–80.
- Trey C., Davidson C.S. (1970) The management of fulminant hepatic failure. *Prog. Liver Dis.*, 3: 282–298.
- Polson J., Lee W.M. (2005) American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatol.*, 41(5): 1179–1197.
- Arroyo V., Moreau R., Jalan R. (2020) Acute-on-Chronic Liver Failure. *N. Engl. J. Med.*, 382(22): 2137–2145. doi: 10.1056/NEJMr1914900.
- Jalan R., Williams R. (2002) Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.*, 20: 252–261.
- Ichai P., Samuel D. (2008) Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. *Liver Transpl.*, 14(Suppl 2): 67–79.
- Pievsky D., Rustgi N., Nikolaos T.P. (2018) Classification and Epidemiologic Aspects of Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease*, 22(2): 229–241. doi:10.1016/j.cld.2018.01.001.
- Westbrook R.H., Yeoman A.D., Joshi D. et al. (2010) Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am. J. Transplant.*, 10: 2520–2526.
- Chung R.T., Stravitz R.T., Fontana R.J. et al. (2012) Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. *Gastroenterol.*, 43(3): e1–e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.011.
- Думанский Ю.В., Кабанова Н.В., Верхулецкий И.Е. и др. (2012) Острая печеночная недостаточность. *Мед. неотл. сост.*, 6(45): 85–95.
- Бондар М.В. (2012) Сучасні аспекти інтенсивної терапії печінкової енцефалопатії з позиції доказової медицини. *Медицина невідкладних станів*, 6(45): www.mif-ua.com/archive/article/34354.
- Davern T.J. (2007) Predicting prognosis in acute liver failure: Ammonia and the risk of cerebral edema. *Hepatol.*, 46(6): 1679–1681.
- Bhatia V., Rajbir S., Acharya S.K. (2006) Predictive value of arterial ammonia for complications and outcome in acute liver failure. *Gut*, 55(1): 98–104.
- Shakil A.O., Kramer D., Mazariogal G.V. (2000) Acute liver failure: Clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transplant.*, 6(2): 163–169.
- European Association for the Study of the Liver (2017) EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. Hepatol.*, 66: 1047–1081.
- Лукашик С.П., Карпов І.А., Ягвдик-Тележна Е.Н., Юревич І.В. (2013) Гостра печінкова недостатність і методи її корекції. *Гепатологія*, 3: 21–39.
- Rose C., Michalak A., Rao K.V.R. et al. (1999) L-Ornithine-L-Aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatol.*, 30: 636–640.
- Kovalic A.J., Lee T.P., Da B.L. (2022) L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatol.*, 76(5): E108–E109. doi: 10.1002/hep.32643.
- Jain A., Sharma B.C., Mahajan B. et al. (2022) L-Ornithine-L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatol.*, 75(5): 1194–1203. doi: 10.1002/hep.32255.

Інформація про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна. E-mail: iranemish@ukr.net
 Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. E-mail: iranemish@ukr.net
 Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції/Received: 24.05.2023
 Прийнято до друку/Accepted: 25.05.2023