

Раптова серцева
смерть: від етіології
до профілактики
с. 23–25

Пацієнт
з артеріальною
гіпертензією
та коморбідною
патологією: розбір
клінічного випадку
с. 59–65

Вплив війни
на людину.
Зміни психіки
та характеру
в умовах
воєнного стану
с. 93–97



КОНКОР® КОНКОР® КОР

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!






**УНІВЕРСАЛЬНИЙ*
КАРДИОСЕЛЕКТИВНИЙ
БЛОКАТОР
В-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶**

*Конкор® має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги^{1,2}. АГ — артеріальна гіпертензія, ХКС — хронічний коронарний синдром, ХСН — хронічна серцева недостатність. Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® та Конкор® Кор; 2. Sabido M. et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological research 139 (2019): 106-112. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 2; 353(9146): 9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug; 3(4): 467-75. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1995 Jan; 25(1): 231-8. 6. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs [The GENRES Study]. Am J Hypertens. 2007 Mar; 20(3): 311-20. Інформація для медичників та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних західів та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-COHC-IM-052022-084. Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг [Конкор® Кор], 5 мг або 10 мг [Конкор®] бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ, ІХС (стенокардія), ХСН із систолічно дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, діуретиками, у разі необхідності — серцевими глікозидами. Прогнозування гострої СН або СН у стані декомпенсації, що потребує інотропної терапії; кардіогенний шок; АВ-блокада III III ступеня (за винятком такої у пацієнтів зі штучним водієм ритму); синдром слабкості симуного вузла; синоатріальна блокада; симптоматична брадикардія; симптоматична артеріальна гіпотензія; тяжка форма бронхіальної астми; пізні стадії порушення периферичного кровообігу або хвороби Рейно; феохромоцитом, що не лікувалося; метаболічні ацидоз; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія, озноби, погіршення периферичної циркуляції, запаморочення, головний біль, мудога, блювання, діарея, запор, відчуття холоду або оніміння в кінцівках, артеріальна гіпотензія, астенія. Фармакологічні властивості: високоселективний блокатор В₁-адренорецепторів. Пригнічує реакцію на симпатоденергичну активність, блокує рецептори серця та нирок — чинить антигігантальну та антигіпертензивну дію. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник: Мерк Хелска КГА, Німеччина/Merck HealthCare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: Бульв. В. Гавела 8, м. Київ, 03124, Україна, тел.: +38 (044) 281 23 23. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)

Засновник і видавець
ТОВ «МОРІОН»

Свідоцтво 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.

№ 2 (154) 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 4 від 12.04.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергриц 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 Arschang (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)
Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaidis 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

Електронні рецепти на антибіотики як можливість та/або суворий обов'язок
О.А. Сартакова..... 5

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Печінка «під контролем»: ефективне застосування діагностичних
можливостей у клінічній практиці
І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька..... 9

АКТУАЛЬНО

Підвищення якості освіти та наближення її до оптимального рівня
при дистанційній формі викладання патологічної фізіології студентам
медичного університету
Р.С. Вастьянов, О.М. Стоянов, О.І. Тірон, В.Є. Вансович, І.О. Остапенко..... 13

Криза багатопрофільного закладу охорони здоров'я під час
пандемії COVID-19
К.В. Щиріна, О.К. Толстанов..... 19

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Раптова серцева смерть: від етіології до профілактики
А.В. Бойко..... 23

Прегабалін у лікуванні хронічного болю: як забезпечити ефективність,
підтримуючи прихильність до лікування?..... 27

Сучасне розуміння біологічних та механічних предикторів формування
остеоартрозу над'яtkово-гомількового суглоба
Л.О. Килимнюк, М.Б. Горобейко, М.М. Мацігура, В.М. Ковальчук..... 33

Як покращити результат лікування пацієнтів із серцево-судинними
захворюваннями, додаючи препарати калію та магнію: чи все так просто?..... 39

Лерканідипін у лікуванні артеріальної гіпертензії: виражений
нефропротекторний ефект та високий профіль безпеки 45

Застосування блокаторів β-адренорецепторів при серцевій
недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка..... 48

Обираємо блокатор β-адренорецепторів відповідно до потреб пацієнта
Д.С. Полякова..... 55

Пацієнт з артеріальною гіпертензією та коморбідною патологією:
розбір клінічного випадку 59

Якщо петльовому діуретику надати перевагу: огляд даних
доказової медицини
Т.Л. Можина..... 67

Щодо деяких захворювань та станів, які можуть бути причиною гострого
порушення мозкового кровообігу
І.С. Зозуля, А.О. Волосовець, Б.Л. Пархоменко..... 71

Лікування пацієнтів із цукровим діабетом препаратами інсуліну гларгіну 75

Сучасні методи лікування пацієнтів із черепно-мозковою травмою.
Клінічний досвід лікарів України — застосування патогенетичної схеми Brainy
О.В. Селюк, Н.В. Яковлева, О.С. Уварова, Н.В. Вовченко, Ю.С. Бублій, Т.М. Дячук,
Б.Ю. Балута, Т.М. Погуляєва, І.В. Хубетова, О.М. Тюрюміна, І.С. Яблонь 77

Розвиток штучного інтелекту в сучасній медицині
А.А. Висоцький, О.О. Суріков, С.В. Василюк-Зайцева 84

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Суттєве зниження частоти поширення кондиллом на статевих органах
у жінок та чоловіків протягом шести років після вакцинації проти вірусу
папіломи людини у Швеції..... 89

Вплив війни на людину. Зміни психіки та характеру в умовах воєнного стану
М.М. Орос..... 93

Нові перспективи в лікуванні ішемічної хвороби серця у пацієнтів
із порушеннями ритму серця й артеріальною гіпертензією
В.Б. Яблонська, Л.С. Холопов, О.В. Хижняк, В.А. Баташова-Галинська..... 98

Алгоритм первинного ендопротезування колінного суглоба у хворих
на гонартроз залежно від тяжкості ураження
Т.І. Осадчук, О.А. Костогрив, О.В. Хиць..... 102

Особливості контамінаційних процесів окремих судинних колекторів
у пацієнтів із защемленою грижею живота, що ускладнилася гострою
кишковою непрохідністю
Б.І. Слонецький, І.В. Вербицький, В.О. Коцюбенко..... 105

Обґрунтування застосування ентеросорбції у хворих на перитоніт
в токсичній та термінальній стадії
О.О. Біляєва, В.В. Крижевський, І.В. Кароль..... 109

Печінка «під контролем»: ефективне застосування діагностичних можливостей у клінічній практиці

І.Л. Неміш, Г.Я. Ступницька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Анотація. Хронічна хвороба печінки (ХХП) є однією з важливих проблем системи охорони здоров'я, оскільки на ранніх стадіях захворювання не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою, що призводить до пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою. Тому важливо виділяти групи підвищеного ризику розвитку ХХП та направляти таких пацієнтів на додаткові обстеження з метою раннього встановлення діагнозу. Проте печінкові проби у хворих на ХХП можуть бути в межах норми, що зумовлює нові виклики в діагностиці. Порушення метаболічної функції печінки можуть відзначатися вже на стадії простого стеатозу, що призводить до зниження виведення амонію, розвитку гіперамоніємії на ранніх стадіях ХХП і прогресування захворювання. Раннє виявлення гіперамоніємії має важливе клінічне значення, оскільки зниження рівня амонію може запобігти прогресуванню ХХП і стати новою терапевтичною мішенню. Оригінальний L-орнітин-L-аспарат детоксидує амоній та зменшує вираженість гіперамоніємії, що супроводжується деактивацією та зниженням контрактильності зірчастих клітин печінки, підвищенням активності ендотеліальної NO-синтази, продукції оксиду азоту та пригніченням розвитку фіброзу печінки.

Ключові слова: хронічна хвороба печінки, гіперамоніємія, фактори ризику, діагностика, L-орнітин-L-аспарат.

Хронічна хвороба печінки (ХХП) є однією з важливих проблем системи охорони здоров'я у світі. Абсолютна кількість хворих на ХХП в усьому світі становить близько 1,5 млрд осіб. Найпоширенішими причинами розвитку ХХП є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), вірусний гепатит В, вірусний гепатит С і алкогольна хвороба печінки. Рідше відмічають первинний біліарний цироз печінки, первинний склерозуючий холангіт, дефіцит α_1 -антитрипсину, хворобу Вільсона — Коновалова та аутоімунний гепатит. Очікується, що кількість випадків НАЖХП та алкогольної хвороби печінки зростатиме, оскільки в більшості країн відмічають підвищення рівня ожиріння та збільшення споживання алкоголю, а кількість хворих на вірусний гепатит В, швидше за все, зменшиться через зростання рівня охоплення дітей щепленням. Однак для більш точної оцінки впливу щеплення на захворюваність необхідний певний період [1].

Вдосконалення методів діагностики ХХП та пошук найбільш оптимального методу лікування залишаються ключовими складовими ведення хворих на ХХП.

Фактори підвищеного ризику розвитку ХХП

З метою визначення стратегії профілактики та лікування ХХП важливим є виділення груп ризику. Основні фактори ризику розвитку тяжких захворювань печінки включають некеровані (вік >50 років, чоловіча стать) та керовані (тютюнопаління, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), наявність гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, зниження швидкості клубочкової фільтрації) чинники. Це свідчить про користь проведення цільового скринінгу серед осіб груп ризику та про те, що варто виділяти керовані чинники, на які можна вплинути, що дозволить знизити ризик прогресування ХХП [2]. Зазначимо, що зв'язок між розвитком захворювань печінки та вживанням алкоголю є експоненціальним, при цьому зазначений фактор ризику має здатність посилювати негативний вплив інших факторів ризику (наприклад ожиріння). Так, при ІМТ >35 кг/м² вживання алкоголю супроводжується у 2 рази вищою гепатотоксичністю, ніж

у осіб без ожиріння. Зростання показника смертності у 2,5 рази відмічають при наявності вірусного гепатиту С та споживанні алкоголю >20 г на день. Ожиріння відіграє також негативну роль у прогресуванні захворювань печінки будь-якої етіології. Так, на кожну одиницю збільшення ІМТ ймовірність розвитку НАЖХП зростає на 13–38% [3]. Тобто за наявності факторів ризику, особливо при їх поєднанні протягом тривалого періоду, важливо направляти хворих на додаткові обстеження, оскільки більшість випадків ХХП можуть не супроводжуватися розвитком виражених клінічних ознак чи симптомів, оскільки печінка є «мовчазним органом». Досить часто діагноз ХХП встановлюють випадково, під час профілактичного огляду, обстежень щодо підозри на інші хронічні захворювання чи перед проведенням хірургічних втручань.

Лабораторна діагностика при ХХП

Зазначено, що з-поміж усіх ХХП найбільш поширеним «мовчазним» захворюванням є повільно прогресуюча НАЖХП, яка супроводжується жировою дистрофією печінки та верифікується на підставі оцінки візуалізаційних даних, рівня біомаркерів у сироватці крові та результатів біопсії [4]. НАЖХП є однією з найчастіших причин підвищення печінкових проб за відсутності клінічних симптомів. Серед численних факторів, які відіграють важливу роль у патогенезі НАЖХП, особлива роль належить інсулінорезистентності. Остання, у свою чергу, призводить до розвитку гіперглікемії та гіперінсулінемії, утворення кінцевих продуктів глікації, збільшення кількості вільних жирних кислот та їх метаболітів, вираженості оксидативного стресу і змін рівня адипоцитокінів. Ранні стадії жирової дистрофії печінки мають безсимптомний перебіг, можуть відмічатися підвищення рівня аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтранспептидази, підвищена ехогенність печінки та/або гепатомегалія (за даними ультразвукового дослідження) [5].

Печінка відіграє важливу роль у метаболізмі, травленні, знешкодженні токсичних речовин та їх виведенні з організму. З метою оцінки функції печінки проводять печінкові проби: ви-

значення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, сироваткового білірубину, а також протромбінового часу, міжнародного нормалізованого відношення, рівнів загального білка та альбуміну [6].

При оцінці функціонального стану печінки варто виділяти окремі клініко-лабораторні синдроми, такі як мезенхімально-запальний, імунозапальний, цитолізу, недостатності синтетичної функції печінки, холестази та детоксикаційної недостатності (таблиця). Ступінь вираженості цитолітичного синдрому визначається рівнем трансаміназ (підвищенням рівнів аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази і лактатдегідрогенази) та наявністю клінічних ознак гіпертермії й інтоксикаційного синдрому. Характерними особливостями синдрому холестази є підвищення рівня лужної фосфатази, загального білірубину, гамма-глутамілтранспептидази, холестерину, бета-ліпопротеїдів, наявність клінічних ознак жовтяниці, що в цілому є характерним для пацієнтів із первинним біліарним цирозом та ураженнями жовчовивідних проток (наявністю стриктур, каменів та пухлин у їх просвіті). Ознаками синдрому недостатності синтетичної функції печінки є зниження рівня загального білка (у тому числі альбумінів), протромбіну й фібриногену в сироватці крові та, як наслідок, поява у хворих клінічних ознак геморагічного і набряково-асцитичного синдромів різного ступеня вираженості. Мезенхімально-запальний синдром тісно пов'язаний з активним фіброгенозом, формуванням цирозу та портальною гіпертензією. Особливістю цього синдрому є зростання швидкості осідання еритроцитів, рівня С-реактивного білка, фібриногену, альфа₂- та гамма-глобулінів, тимолової проби, наявність ознак гіпертермії, що може призвести до розвитку інфекційно-токсичного шоку. В основі імунозапального синдрому лежить аутоімунне ураження печінки, яке супроводжується панцитопенією, зростанням рівня антитіл до гладких м'язів та до дезоксирибонуклеїнової кислоти, наявністю шкірного висипу, артриту та артралгії. При синдромі детоксикаційної недостатності характерними є підвищення рівня амонію, альдостерону, поява гіпернатріємії, печінкової енцефалопатії та спраги [10].

Таблиця Прояви дисфункції печінки [7–9]

<p>Синдром цитолізу</p> <ul style="list-style-type: none"> Аспартатамінотрансфераза ↑ Аланінамінотрансфераза ↑ Лактатдегідрогеназа ↑ Гіпертермія Інтоксикаційний синдром 	<p>Синдром холестази</p> <ul style="list-style-type: none"> Лужна фосфатаза ↑ Білірубін прямий ↑ Гамма-глутамілтранспептидаза ↑ Холестерин ↑ (бета-ліпопротеїди) Жовтяниця Первинний біліарний цироз Стриктури, камені, пухлини жовчовивідних шляхів
<p>Синдром недостатності синтетичної функції печінки</p> <ul style="list-style-type: none"> Білок ↓, в тому числі альбумін ↓ Фібриноген ↓ Протромбін ↓ Геморагічний синдром Набряково-асцитичний синдром 	<p>Синдром детоксикаційної недостатності</p> <ul style="list-style-type: none"> Амоній ↑ Гормони (альдостерон) ↑ Печінкова енцефалопатія Гіпернатріємія Спрага
<p>Мезенхімально-запальний синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> Швидкість осідання еритроцитів С-реактивний білок Фібриноген Альфа₂- і гамма-глобуліни Тимолова проба Гіпертермія Інфекційно-токсичний шок 	<p>Імунозапальний синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> Антитіла до гладких м'язів Антитіла до дезоксирибонуклеїнової кислоти Панцитопенія Шкірний висип Артрит, артралгія

При ХХП відмічають активацію запального процесу та руйнування гепатоцитів, що призводить до підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази у крові, які перевищують норму у 2–3 рази, проте нормальний рівень цих маркерів не виключає наявності ХХП [11].

Згідно з оновленими настановами Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL), на етапі надання первинної медичної допомоги хворим з ознаками запущеного фіброзу печінки, наявністю метаболічних факторів ризику чи даних анамнезу про зловживання алкоголем рекомендовано систематичне проведення тесту fibrosis-4 (FIB-4). Підрахунок FIB-4 проводять на основі даних про вік хворих, рівень аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та тромбоцитів. Значення FIB-4 <1,3 свідчить про низький ризик розвитку фіброзу, в той час як FIB-4 ≥1,3 — про середній та високий ризик прогресування захворювання печінки та необхідність подальшого дообстеження (визначення показників жорсткості печінки (liver stiffness measurement — LSM) за даними транзйентної еластографії). Якщо значення LSM за даними транзйентної еластографії становить ≥8 кПа, рекомендовано використовувати запатентовані тести [12].

На етапі діагностики ХХП важливо розуміти, що печінкові проби можуть бути в межах норми як при компенсованій ХХП, так і при цирозі печінки (ЦП), що ускладнює діагностику. У цьому разі варто виділити центральну роль печінки в метаболізмі азоту та амонію, що свідчить про те, що на початкових стадіях розвитку ХХП інтенсивність детоксикації амонію суттєво знижується, що супроводжується безпосереднім потраплянням амонію в системний кровотік. З часом гіперамоніємія призводить до потовщення стінок синусоїдів, розвитку портокавальних анастомозів та формування замкненого хибного кола з виникненням незворотних порушень усіх функцій печінки, збільшення вираженості симптомів енцефалопатії та формуванням саркопенії [13].

Є й окремі дані досліджень *in vitro* щодо впливу гіперамоніємії на індукцію оксидативного стресу, апоптозу та активацію зірчастих клітин печінки (ЗКП), що може зумовлювати прогресування ХХП до портальної гіпертензії та фіброзу печінки. Вплив різних факторів спричиняє структурні та функціональні зміни у ЗКП, що забезпечує їх трансформацію в міофібробластоподібні клітини, які сприяють посиленому колагенутворенню та фіброгенозу. Крім того, ЗКП відіграють важливу роль у регуляції мікроциркуляторних процесів у печінці, тому їх активація та підвищення контрактильності супроводжуються порушеннями внутрішньопечінкової гемодинаміки, розвитком ішемії гепатоцитів та активацією фіброгенозу в печінці [11, 14]. При прогресуванні ХХП (розвитку ЦП) рівень амонію в сироватці крові зростає, що зумовлено змінами мікробіому кишечника та надмірною продукцією амонію, зниженням метаболізму амонію в циклі сечовини та шляхом синтезу глутаміну та портосистемним шунтуванням через колатералі в печінці (при розвитку та прогресуванні портальної гіпертензії) [14].

Сучасні дані свідчать про порушення метаболічної функції печінки вже на ранніх стадіях ХХП. При НАЖХП встановлено порушення функціональної здатності печінки до синтезу сечовини, зниження експресії генів ферментів циклу сечовини вже на стадії простого стеатозу, що призводить до зниження виведення амонію та розвитку гіперамоніємії на доциротичній стадії. Амоній є нейротоксичною молекулою, яка легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і займає центральне місце в патогенезі печінкової енцефалопатії (ПЕ) [15]. Навіть за відсутності клінічних ознак вираженої ПЕ набряк астроцитів головного мозку низького ступеня, який відмічають при НАЖХП, може мати негативні наслідки та погіршити перехресний зв'язок між набряклими астро-

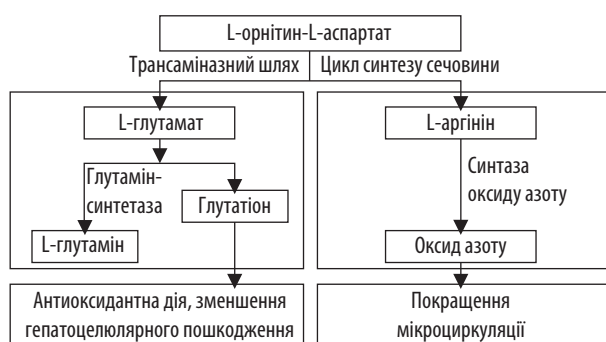
цитами та нейронами головного мозку [16]. Тому припускають, що хронічне системне запалення низького ступеня при НАЖХП у поєднанні з несуттєвим підвищенням рівня амонію в сироватці крові негативно впливає на когнітивні функції уже на ранніх стадіях захворювання, що може бути пов'язано з початком розвитку мінімальної ПЕ у пацієнтів із НАЖХП [15]. Тобто гіперамоніємія у хворих на доциротичній стадії ХХП призводить до прогресування патології та розвитку печінково-клітинної недостатності, ПЕ та портальної гіпертензії. Раннє виявлення гіперамоніємії має важливе клінічне значення, оскільки зниження рівня амонію може запобігти прогресуванню ХХП та стати новою терапевтичною мішенню в її лікуванні [17].

Не завжди є можливість провести повноцінну діагностику функціонального стану печінки. Однак порушення детоксикаційної функції печінки передбачає збільшення вираженості гіперамоніємії, рівень якої необхідно знижувати шляхом застосування лікарських засобів, одним з яких є L-орнітин-L-аспартат (оригінальний препарат Гепа-Мерц) [18]. Механізм дії препарату Гепа-Мерц полягає у знешкодженні амонію шляхом синтезу сечовини та глутаміну. Ключову роль у реалізації послідовності реакцій детоксикації амонію в циклі синтезу сечовини відіграє орнітин, який засвоюється мітохондріями перипортальних гепатоцитів та стимулює активність та продукцію ферменту карбамоїлфосфатсинтетази (першого ферменту циклу сечовини). Останній за участю N-ацетилглутамінової кислоти забезпечує перетворення амонію в карбамоїлфосфат, з якого після низки послідовних перетворень утворюються молекули сечовини. Аспартат доповнює вплив орнітину на процес знешкодження амонію через стимуляцію синтезу глутаміну в перивенозних гепатоцитах, м'язах та головному мозку.

Надзвичайно важливим для пацієнтів із ЦП є те, що синтез глутаміну активується не тільки в печінці, але й у м'язах, оскільки у цієї групи хворих активність ферментів орнітинового циклу є зниженою, тому синтез глутаміну в м'язах є основною реакцією процесу детоксикації амонію [19]. Є свідчення про те, що можливі механізми гепатопротекторної дії препарату Гепа-Мерц забезпечуються шляхом опосередкованого перетворення L-орнітину в L-глутамат з подальшим синтезом L-глутаміну і глутатіону (потужного антиоксиданта) та шляхом конверсії L-орнітину в L-аргінін, який є субстратом для продукції оксиду азоту, що покращує мікроциркуляцію в печінці (рисунк) [20].

У ряді експериментальних робіт показано, що активація ЗКП є зворотним процесом. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* встановлено, що зниження гіперамоніємії за допомогою головного детоксиканта (на основі L-орнітину) значною мірою запобігає загибелі гепатоцитів та приводить до деактивації ЗКП, підвищення активності ендотеліальної NO-синтази, продукції оксиду азоту, що зумовлює зменшення накопичення колагену та ліпідів та уповільнення процесу фіброгенезу в печінці [21].

Рисунок Механізм гепатопротекторної дії препарату Гепа-Мерц



Застосування L-орнітину-L-аспартату характеризується включенням обох амінокислот в орнітиновий цикл, що забезпечує не тільки детоксикацію амонію, але й біосинтез проліну та поліамінів (сперміну, спермідину, путресцину), необхідних для синтезу ДНК, реплікації клітин та регенерації гепатоцитів [22, 23]. У дослідженні за участю хворих на ЦП з гіперамоніємією та хронічною ПЕ встановлено, що застосування L-орнітин-L-аспартату в дозі 18 г на добу перорально протягом 14 днів супроводжувалося зниженням порівняно з плацебо рівня амонію у венозній крові натще та після прийому їжі, зменшенням вираженості ПЕ за даними індексу портосистемної енцефалопатії (Portosystemic Encephalopathy Index) та даними оцінки психічного статусу. Через 14 днів у хворих, які отримували L-орнітин-L-аспартат, відмічали нормалізацію рівня амонію натще [24]. Схожі результати щодо ефективності L-орнітин-L-аспартату в корекції порушень детоксикаційної функції печінки у хворих із вираженою ПЕ та гіперамоніємією отримані в дослідженні G. Kircheis та співавторів (2002) [25]. У дослідженні M. Bai та співавторів (2014) за участю хворих на ЦП, яким проведено транс'югулярне внутрішньо-печінкове портосистемне шунтування, при застосуванні препарату Гепа-Мерц відмічали більш виражене зниження рівня амонію на 1-й, 4-й і 7-й день спостереження та покращання психічних функцій порівняно з пацієнтами контрольної групи [26].

Інструментальні методи діагностики

Одним із найпоширеніших і доступних методів візуалізації при ХХП є ультразвукове дослідження, яке дозволяє визначити розміри, ехогенність, наявність горбистості контуру печінки, виміряти діаметр ворітної вени та провести оцінку наявності тромбів у печінковій та ворітній вені. Допплерівське сканування може бути корисним у діагностиці синдрому Бадда — Кіарі та тромбозу ворітної вени. Встановлено, що транзиторна еластографія демонструє хорошу чутливість, специфічність і високу точність для виявлення ЦП [27]. У свою чергу, комп'ютерна томографія дозволяє більш точно встановити локалізацію ураження печінки або обструкцію жовчовивідних шляхів. Однак з метою діагностики гепатоцелюлярної карциноми варто надати перевагу трифазній комп'ютерній томографії. При проведенні електроенцефалографії можна виявити дельта-хвилі, характерні для ПЕ. Езофагогастродуоденоскопія може бути корисною в діагностиці та лікуванні варикозно розширених вен стравоходу. Проте біопсія печінки на сьогодні залишається найточнішим методом, який дозволяє встановити тяжкість ураження паренхіми печінки при ХХП [6]. Метод може використовуватися для точного встановлення діагнозу, оцінки некрозапальної активності печінки, вираженості фіброзу, виключення супутніх причин захворювання печінки (автоімунного гепатиту), прогнозування перебігу вже діагностованого захворювання печінки та оцінки ефективності лікування у IIb та III фази клінічних досліджень. При плануванні проведення біопсії варто враховувати ймовірність розвитку потенційних побічних ефектів для пацієнта (інфекція, біль, кровотеча), тому, за даними I. Sporea та співавторів (2008), метод є виправданим для точного визначення стадії та класифікації хронічного вірусного гепатиту С [28].

Отже, у хворих на ХХП на ранніх стадіях відмічають гіперамоніємію, раннє виявлення якої може дозволити запобігти прогресуванню захворювання (розвитку фіброзу печінки та портальної гіпертензії) шляхом вчасно розпочатої терапії L-орнітин-L-аспартатом (оригінальним препаратом Гепа-Мерц), що забезпечує знешкодження амонію в клітинах печінки, м'язах і астроцитах головного мозку.

Список використаної літератури

1. Cheemerla S., Balakrishnan M. (2021) Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*, 17(5): 365–370. DOI: 10.1002/cld.1061.
2. Björkstöm K., Franzén S., Eliasson B. et al. (2016) Risk factors for severe liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17(13): 2769–2775.
3. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. (2018) Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.*, 69(3): 718–735.
4. Sotoudehmanesh R., Sotoudeh M., Ali-Asgari A. et al. (2006) Silent liver diseases in autopsies from forensic medicine of Tehran. *Arch. Iran Med.*, 9(4): 324–328.
5. Raszaja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W. et al. (2008) Non-alcoholic fatty liver disease — new view. *Pol. Merkur Lekarski*, 24(144): 568–571.
6. Lala V., Zubair M., Minter D.A. (2022) Liver Function Tests.
7. Шерлок Ш., Дули Д. (2002) Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. (пер. с англ.). ГЭОТАР-Медиа, Москва, 864 с.
8. Вялов С.С. (2012) Алгоритмы диагностики. МЕДпресс-информ, Москва, 127 с.
9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6): 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
10. Підгірний Я.М. (2018) Гостра печінкова дисфункція і вагітність. *Мед. неотл. сост.*, 3: 7–13.
11. Sharma A., Nagalli S. (2023) Chronic Liver Disease.
12. European Association for the Study of the Liver (2021) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 75(3): 659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
13. Налапко К.К., Гетьманенко О.А., Купершмидт В.Р. та ін. (2012) Синдром эндогенної інтоксикації і його гепатотропна корекція в клінічній практиці. *Укр. журн. екстрем. мед. імені Г.О. Можаява*, 13(2): 28–33.
14. Balcar L., Krawanja J., Scheiner B. et al. (2023) Impact of ammonia levels on outcome in clinically stable outpatients with advanced chronic liver disease. *JHEP Rep.*, 5(4): 100682.
15. Kjægaard K., Mikkelsen A.C.D., Wernberg C.W. et al. (2021) Cognitive Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—Current Knowledge, Mechanisms and Perspectives. *J. Clin. Med.*, 10(4): 673. DOI: 10.3390/jcm10040673.
16. Kimelberg H.K. (2005) Astrocytic swelling in cerebral ischemia as a possible cause of injury and target for therapy. *Glia*, 50: 389–397.
17. De Chiara F., Habiesion A., Davies N. et al. (2017) Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OP-OCR002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 7(1): 573–574. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.01.099.
18. clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847651.
19. Zafiris O., Kircheis G., Rood H.A. et al. (2004). Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 22(2): 541–552.
20. Butterworth R.F. (2019) L-Ornithine L-aspartate: multimodal therapeutic agent for hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J. Pharmacol. Pharm. Res.*, 2(3): 1–7.

Інформація про авторів:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.
 Ступницька Ганна Ярославівна — доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна
 E-mail: iranemish@ukr.net

21. De Chiara F., Thomsen K.L., Habtesion A. et al. (2020) Ammonia Scavenging Prevents Progression of Fibrosis in Experimental Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, 71(3): 874–892.
22. Panasiuk A. (2014) Encefalopatia wątrobowa. In: *Forum Medycyny Rodzinnej*, 8(2): 64–75.
23. Gutiérrez-de-Juan V., López de Davallillo S., Fernández-Ramos D. et al. (2017) A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*, 12: e0173914.
24. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. (1998) Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.*, 28(5): 856–864.
25. Kircheis G., Wettstein M., vom Dahl S., Häussinger D. (2002) Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.*, 17(4): 453–462.
26. Bai M., He C., Yin Z. et al. (2014) Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 40(1): 63–71. DOI: 10.1111/apt.12795.
27. Geng X.-X., Huang R.-G., Lin J.-M. et al. (2016) Transient Elastography in Clinical Detection of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.*, 22(4): 294–303. doi: 10.4103/1319-3767.187603.
28. Sporea I., Popescu A., Sirlu R. (2008) Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 14(21): 3396–3402.

Liver «under control»: effective use of diagnostic capabilities in clinical practice

I.L. Nemish, H.Y. Stupnytska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Chronic liver disease (CLD) is one of the major problems of the health care system in the world. In the early stages of the disease, it is not characterized by pronounced clinical symptoms, which leads to delays in seeking medical care. Therefore, it is important to identify groups at increased risk of developing CLD and refer such patients to additional examinations with the aim of early diagnosis. However liver tests in patients with CLD may be within the normal range, which causes new challenges in diagnosis. The violation in the metabolic function of the liver was already noted at the stage of steatosis, leading to a lowering of ammonium excretion and the development of hyperammonemia in the early stages of CLD and the progression of the disease. Early detection of hyperammonemia can prevent the progression of CLD and become a new therapeutic target. Original L-ornithine-L-aspartate detoxifies ammonium and reduces the severity of hyperammonemia, which is characterized by the decrease in contractility and deactivation of the liver stellate cells, the increase in endothelial NO-synthase activity, oxide nitrogen production and suppressing the development of liver fibrosis.

Key words: chronic liver diseases, hyperammonemia, risk factors, diagnostics, L-ornithine-L-aspartate.

Information about the authors:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.
 Stupnytska Hanna Y. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Address for correspondence:

Iryna Nemish
 E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 12.04.2023

Прийнято до друку/Accepted: 03.05.2023