

НОВЫЕ ПОДХОДЫ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРАММОНИЕМии У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ – ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС И СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНОЙ ПРОТИВОПОЖАРНОЙ СЛУЖБЫ МЧС РОССИИ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им А.М. Никитина МЧС России
(Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2)

Актуальность данного исследования определяется необходимостью коррекции гипераммониемии у больных с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии, так как повышенный уровень аммиака в сыворотке крови обладает токсическими свойствами, влияющими на центральную нервную систему, развитие печеночной энцефалопатии.

Цель – оценить влияние современных вариантов медикаментозной терапии в интересах коррекции гипераммониемии при хроническом неалкогольном стеатогепатите у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и специалистов Федеральной противопожарной службы (ФПС) МЧС России.

Методология. Обследованы 34 ликвидатора последствий аварии на Чернобыльской АЭС и 38 сотрудников ФПС МЧС России, у которых проводились клинико-лабораторные исследования, уровень аммиака в плазме крови ферментным методом, оценка нарушений микробиоты до и после лечения. Терапия осуществлялась препаратом «L-орнитин-L-аспартата» («LOLA»), а также комбинацией лактулозы и курсового приема рифаксимины.

Результаты и их анализ. После коррекции гипераммониемии у больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и сотрудников ФПС МЧС России отмечалось уменьшение клинических проявлений астеновегетативного и диспепсического синдромов; частоты встречаемости цитолитического и холестатического синдромов, уменьшение степени нарушений микробиоты кишечника. В ранних исследованиях коррекция гипераммониемии в основном проводилась препаратом «LOLA» или лактулозой.

Заключение. Всем ликвидаторам последствий аварии на Чернобыльской АЭС и сотрудникам ФПС МЧС России, страдающим хроническим неалкогольным стеатогепатитом с выявленной гипераммониемией, необходимо проводить ее коррекцию, при нецирротической портальной гипертензии и развитии минимальной печеночной энцефалопатии наиболее эффективен препарат «LOLA», при преобладании синдрома дисбиоза кишечника – комбинация рифаксимины и лактулозы.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, Чернобыльская АЭС, ликвидатор последствий аварии, пожарный, стеатогепатит, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат, лактулоза, рифаксимин.

Введение

В результате длительного динамического мониторинга лиц опасных профессий и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) определен устойчивый рост заболеваний органов пищеварения. При этом наиболее значимыми из всех нозологических форм является группа хронических диффузных заболеваний печени неинфекционной этиологии, представленная жировым гепатозом, хроническим неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), стеатодистрофией [2, 11].

Установлено, что течение диффузных заболеваний печени, включая НАСГ, может сопровождаться повышением уровня аммиака в сыворотке крови. Причем его уровень, как

правило, не превышает $1\frac{1}{2}$ –2 норм, что оказывает существенное влияние на центральную нервную систему, но не сопровождается развитием печеночной комы [4, 6, 12, 16]. При этом у пациентов с НАСГ с гипераммонией нередко отмечается отсутствие клинических признаков печеночной энцефалопатии (ПЭ) либо развивается ее латентная стадия [1, 15].

В научной литературе активно обсуждаются эффективные схемы коррекции гипераммониемии с помощью L-орнитин-L-аспартата (LOLA), а также лактулозы и курсового приема рифаксимины, которые способны снижать уровень аммиака в сыворотке крови [11, 13, 14].

Известно, что действие лактулозы основано на осмотическом слабительном эффекте,

Бацков Сергей Сергеевич – д-р мед. наук проф., зав. отд. гастроэнтерологии и гепатологии Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никитина МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2);

Инжеваткин Денис Игоревич – канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог Всерос. центра экстрен. и радиац. медицины им. А.М. Никитина МЧС России (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 4/2), e-mail: denis.inzhevatkin@gmail.com

кроме того, препарат способствует пролиферации молочно-кислых бактерий и влияет на перистальтику толстой кишки. В толстой кишке микрофлорой осуществляется гидролиз лактулозы в основном до молочной и частично – до муравьиной и уксусной кислот. При этом нарастает осмотическое давление и снижается рН содержимого кишки, что приводит к задержке ионов аммония, переносу аммиака из крови в кишку и его ионизации, подавлению образования и абсорбции азотсодержащих токсинов в проксимальном отделе толстой кишки. В результате снижения концентрации ионов аммония в крови на 25–50 % нивелируются проявления ПЭ, что выражается в улучшении психического состояния пациента и коррекции электрической активности головного мозга [9].

Рифаксимин уменьшает микробную нагрузку, снижая образование микроорганизмами аммиака и иных токсических соединений, которые при наличии нарушений детоксикационной функции печени играют существенную роль в патогенезе и клинических проявлениях ПЭ [10].

Цель исследования – оценить влияние современных вариантов медикаментозной терапии в интересах коррекции гипераммониемии при хроническом неалкогольном стеатогепатите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и специалистов ФПС МЧС России.

Материал и методы

Всем пациентам определяли уровень аммиака. Для исследования отбирали только пациентов с гипераммониемией: из них – 34 ликвидатора последствий аварии на ЧАЭС в возрасте 49–69 лет, средний возраст – $(57,6 \pm 5,3)$ года и 38 сотрудников ФПС МЧС России в возрасте 32–51 года, средний возраст – $(41,1 \pm 4,5)$ лет с установленным диагнозом НАСГ. 1-й группе пациентов проводилось лечение LOLA, а 2-й – лактулозой и рифаксимин по схеме с последующей оценкой в динамике уровня аммиака в сыворотке крови.

Исключали больных с алкогольным и вирусным поражением печени и аутоиммунным гепатитом, болезнями накопления и онкологических больных, а также пациентов с верифицированным циррозом печени.

Больным оценивали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ). Биохимические исследования проводили с исполь-

зованием коммерческих наборов реактивов фирмы «Beckman Coulter» (США) на автоматическом анализаторе «UniCel DxС600», с помощью которого определяли общий белок, альбумин, конъюгированный и неконъюгированный билирубин. Для количественного определения аммиака в плазме венозной крови ферментным методом использовали набор HTI-A7553-85 («High Technology Inc.», США) до и после курса лечения. Границами нормы аммиака считали от 10 до 47 мкмоль/л.

Для оценки состояния микробиоты кишечника пациентам выполняли исследование микробных маркеров в крови и кале методом газовой хроматографии, совмещенным с масс-спектрометрией (ГХ–МС). Данный метод позволял произвести расчет концентрации маркеров и соотнести их с конкретными микроорганизмами, обитающими в различных системах и органах. Эта методика предоставляла возможность разложения суперпозиции всего пула микробных маркеров [7, 8].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства осуществляли на аппарате «iU 22» фирмы «PHILIPS» (США) с цветным и энергетическим доплером. Система работала в дуплексном и триплексном режиме и была оснащена мультисекторными датчиками от 2 до 10,5 МГц. Оценивали количественные и качественные параметры серошкальной эхографии органов брюшной полости.

Для оценки выраженности фиброза печени на аппарате «Fibroscan 502» компании EchoSens (Франция) использовали эластометрию печени – современную неинвазивную методику, которую можно рассматривать как альтернативу пункционной биопсии печени. В ее основе была методика определения степени фиброза печени с помощью упругих волн, для измерения скорости распространения которых используются ультразвуковые сигналы. На основании скорости определяли эластичность печени. Полученный результат выражался в килопаскалях (кПа) и позволял оценить стадию заболевания от F0 до F4 по шкале METAVIR. Результаты интерпретировали с помощью таблицы соответствий (табл. 1). Пациентов с фиброзом F4 исключали из исследования.

Некоторые лабораторные (в том числе АСТ, ЩФ), ультразвуковые исследования, а также фибросканирование не представлены в тексте, они использовались для доказательства наличия неалкогольного стеатогепатита и отсутствия цирроза печени.

Таблица 1

Фибротические изменения печени по шкале METAVIR

Шкала METAVIR	Диапазон оценки, кПа	Изменения печени
F0	Менее 6,2	Нет фиброза
F1	6,2–8,3	Минимальные
F2	8,3–10,8	Умеренные
F3	10,8–14,0	Выраженные
F4	Более 14,0	Цирроз печени (не включали)

Таблица 2

Зависимость стадии энцефалопатии от времени проведения теста связанных чисел

Время, с	Стадия энцефалопатии
Менее 40	Нет
40–60	Латентная или минимальная
61–90	I, I-II
91–120	II
121–150	III
Более 150	IV

В качестве скринингового метода установления факта хронического злоупотребления алкоголем использовался опросник CAGE, в который включены следующие вопросы:

C (Cut Down) – Испытывали ли Вы потребность напиться «до отключения»?

A (Annoyed) – Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

G (Guilty) – Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

E (Eye-opener) – Употребляете ли Вы алкоголь для устранения похмелья?

При утвердительном ответе на 2 вопроса или более тест на скрытую алкогольную зависимость считался положительным.

Для оценки общей слабости у больных с НАСГ использован краткий опросник оценки слабости (Brief Fatigue Inventory, BFI), разработанный в 1999 г. C.S. Cleeland, T.R. Mendoza (Anderson Cancer Center, Houston, Texas) [19]. Опросник состоял из девяти (от 0 до 10) цифровых оценочных шкал:

- для оценки динамики интенсивности слабости (0 означает полное отсутствие слабости, 10 – самую сильную слабость, которую можно представить) за последние 24 ч:

- самый высокий уровень слабости;
- обычный для больного уровень слабости;
- уровень слабости в настоящий момент;

- для определения степени влияния слабости на различные аспекты жизни больного (0 – отсутствие влияния слабости на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 – слабость полностью изменяет один из аспектов жизни больного) за последние 24 ч:

- общая активность;
- настроение;
- отношение с другими людьми;
- работа (включая работу по дому и вне дома);
- способность двигаться;
- способность радоваться жизни.

Для выявления стадии ПЭ проводили тест связи чисел. В основе теста – последовательное соединение цифр от 1 до 25 в течение ограниченного времени – 40 с (табл. 2). Тест не проводили, если пациент находился в состоянии утомления, так как данный результат был неинформативен.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Excel 2013, SPSS Statistics 17.0. Различия были проверены на статистическую значимость по t-критерию Стьюдента, ϕ -критерию Фишера. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. В статье количественные переменные представлены средними величинами и ошибкой средней ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение

Клинические проявления у больных с НАСГ представлены на рис. 1. Для всех групп больных с НАСГ было характерно моно- или олигосиндромное течение заболевания. Так у пациентов 1-й группы в клинической картине превалировал астеновегетативный синдром (у 24 пациента, или 71%). При осмотре больных с НАСГ довольно редко выявлялись субиктеричность склер и кожный зуд, но часто гепатомегалия, а в 1-й группе – в основном в сочетании со спленомегалией (у 32 пациента, или 94%). Признаки нецирротической портальной гипертензии определялись в обеих группах.

Результаты тестирования пациентов с помощью краткого опросника оценки слабости BFI изображены на рис. 1. До лечения в 1-й

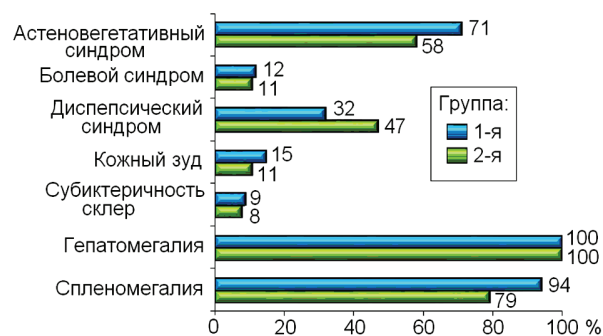


Рис. 1. Частота выявления клинических симптомов, характерных для НАСГ (%).

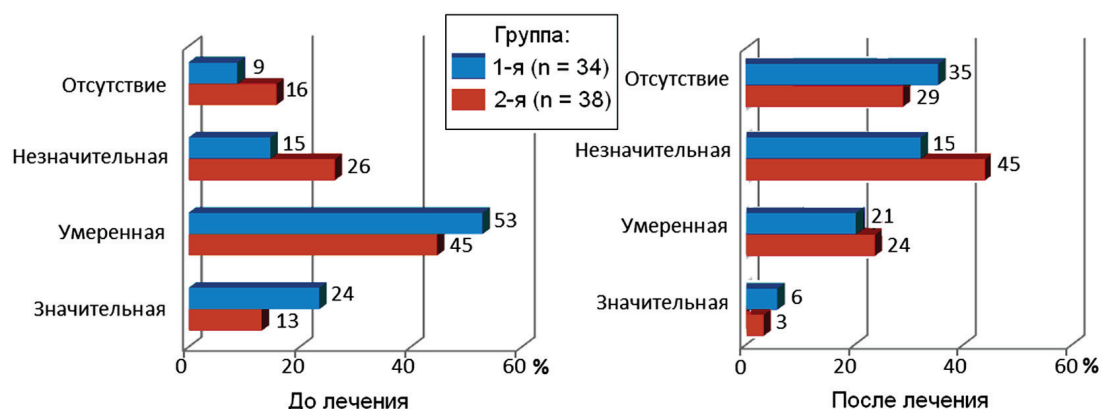


Рис. 2. Выраженность слабости у больных с НАСГ в период лечения (%).

и 2-й группе преобладали больные с умеренно выраженной слабостью – 18 (53%) и 17 (45%) пациентов соответственно. В 1-й группе было больше пациентов со значительно выраженной слабостью – 8 (24%), во 2-й – с незначительно выраженной слабостью – 10 (26%).

После проведенного лечения в 1-й и 2-й группе увеличилось количество пациентов с отсутствием слабости [12 (35%) и 11 (29%) пациентов соответственно] и с незначительно выраженной слабостью [13 (38%) и 17 (45%) пациентов соответственно], отмечено снижение числа пациентов в 1-й и 2-й группе с умеренно выраженной слабостью [7 (21%) и 9 (24%) пациентов соответственно] и со значительно выраженной слабостью [2 (6%) и 1 (3%) пациент соответственно] (рис. 2).

Показатели теста связанных чисел в 1-й и 2-й группе до и после лечения представлены на рис. 3. В результате проведенных исследований у 48 (80%) больных по выполнению теста связи чисел определена минимальная ПЭ. До лечения у больных с НАСГ 1-й группы минимальная ПЭ встречалась у 28 (82%), во 2-й – у 29 (76%) пациентов. Выявлена прямая

корреляционная зависимость между уровнем гипераммониемии и тяжестью проявлений ПЭ ($p < 0,05$).

После лечения в 1-й группе отмечалось уменьшение количества пациентов, отвечающих на тест связанных чисел в течение 40–60 с, с 28 (82%) до 18 (53%) человек, а во 2-й – это снижение было выражено в меньшей степени – с 29 (76%) до 24 (63%) больных.

Наиболее информативными лабораторными тестами у больных с НАСГ для выявления цитолитического и холестатического синдромов явились определение активности АЛТ и ГГТП, а также уровня прямого билирубина. Результаты определения активности ферментов-индикаторов представлены на рис. 4.

До лечения повышение активности АЛТ и ГГТП чаще проявлялось в 1-й группе – у 25 (74%) и 18 (53%) больных соответственно, чем во 2-й – у 23 (61%) и 17 (45%) пациентов соответственно. После курса лечения LOLA в 1-й группе отмечалось снижение АЛТ и ГГТП у 5 (15%) и 3 (9%) пациентов соответственно, во 2-й – уменьшение показателей было у 3 (7%) и 2 (5%) больных соответственно. До

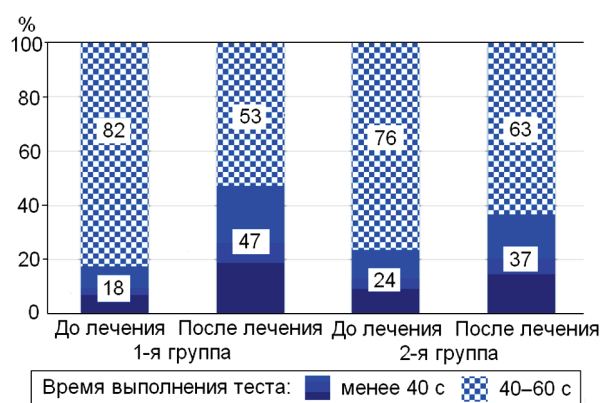


Рис. 3. Результаты теста связанных чисел в период лечения (%).

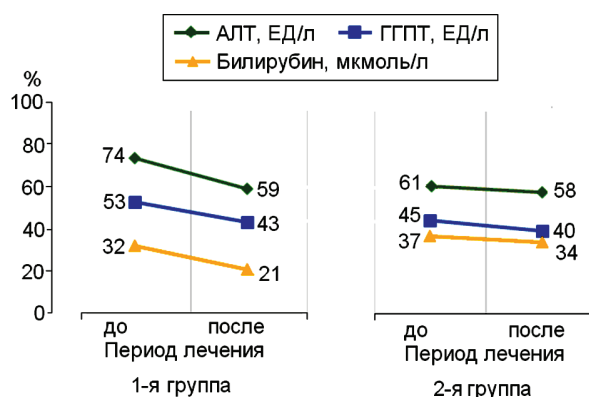


Рис. 4. Динамика отклонений от нормы в период лечения (%).

лечения повышение общего билирубина в 1-й и 2-й группах наблюдалось у 11 (32%) и 14 (37%) пациентов, в результате проведенного лечения пациентов с повышенным уровнем билирубина было 7 (21%) и 13 (34%). В результате лечения уменьшение общего билирубина наблюдалось у 4 (11%) и 1 (3%) пациента соответственно (см. рис. 4).

Активность аминотрансфераз в обеих группах достигала следующих значений: АЛТ – $(142,6 \pm 12,1)$ ЕД/л, АСТ – $(94,2 \pm 11,4)$ ЕД/л, средние значения при оценке холестаза составили: ГГТП – $(146,2 \pm 13,3)$ ЕД/л, ЩФ – $(118,6 \pm 12,1)$ ЕД/л. Повышение уровня общего билирубина происходило в основном за счет прямого и достигало $(5,8 \pm 0,3)$ мкмоль/л.

У обследуемых пациентов – ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС и специалистов ФПС МЧС России, страдающих НАСГ с гипераммониемией, исходное повышение уровня аммиака достигало в 1-й группе $(60,7 \pm 5,4)$ мкмоль/л, а во 2-й – $(57,4 \pm 4,1)$ мкмоль/л (рис. 5). После 14-дневного курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у пациентов 1-й группы достоверно снизился до $(46,9 \pm 3,8)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы, лечившихся рифаксимином 800 мг/сут и лактулозой в терапевтических дозах, уровень аммониемии снизился до $(48,4 \pm 5,7)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) (см. рис. 5).

По данным ГХ–МС, общая микробная нагрузка была выше в 1-й группе при сопоставлении со 2-й и составляла $(28\,103 \pm 1523)$ и $(25\,359 \pm 1114)$ клеток/г · 10^5 соответственно. В 1-й группе после лечения LOLA снижение было незначительно – $(27\,561 \pm 726)$ клеток/г · 10^5 , во 2-й группе после лечения лактулозой и рифаксимином наблюдалось

достоверное снижение общей микробной нагрузки до $(21\,324 \pm 501)$ клеток/г · 10^5 ($p < 0,05$). Полученные данные представлены на рис. 6. После лечения во 2-й группе отмечено снижение уровня эндотоксина в 2 раза с $(0,79 \pm 0,21)$ до $(0,42 \pm 0,13)$ нмоль/мл ($p < 0,05$).

После проведенного лечения (рис. 7) у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й изменения микробиомного статуса организма были связаны с избыточным ростом клостридий (*Cl. difficile*, *Cl. Perfringens*), эубактерий (*E. lentum*), представителей группы герпес, микробных грибов (кампестерол, ситостерол), бактероидов, при дефиците клостридий (*Cl. Coccoides*), оральных стрептококков, актиномицет, энтерококков, *Achronobacter*, *Alcaligenes*, *Staphylococcus*, *Rhodococcus*, *Prevotella*, пропионобактерий, фузобактерий ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных с НАСГ как в 1-й, так и 2-й группе имело место нарушение внутримикробной ассоциации, что коррелировало с более высокой частотой встречаемости гипераммониемии. Это обусловлено тем, что микрофлора толстой кишки участвует в синтезе уреазы, образующейся в результате разложения мочевины и белка, которая и является дополнительным источником продукции аммиака [3, 4].

По результатам проведенного исследования можно заключить, что в клинической картине у пациентов с НАСГ наблюдались астеновегетативный и диспепсический синдромы. Более выраженная слабость имела место преимущественно у больных с НАСГ с гипераммониемией, что, вероятнее всего, обусловлено токсическим воздействием аммиака на ЦНС. Таким образом, гипераммони-

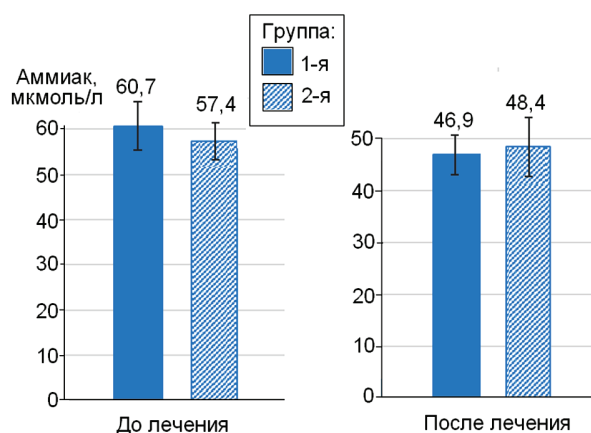


Рис. 5. Уровень аммиака в крови до и после курса лечения LOLA (1-я группа) и лактулозой с рифаксимином (2-я группа).



Рис. 6. Результаты исследования методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии общей микробной нагрузки в крови у больных с НАСГ до и после лечения.

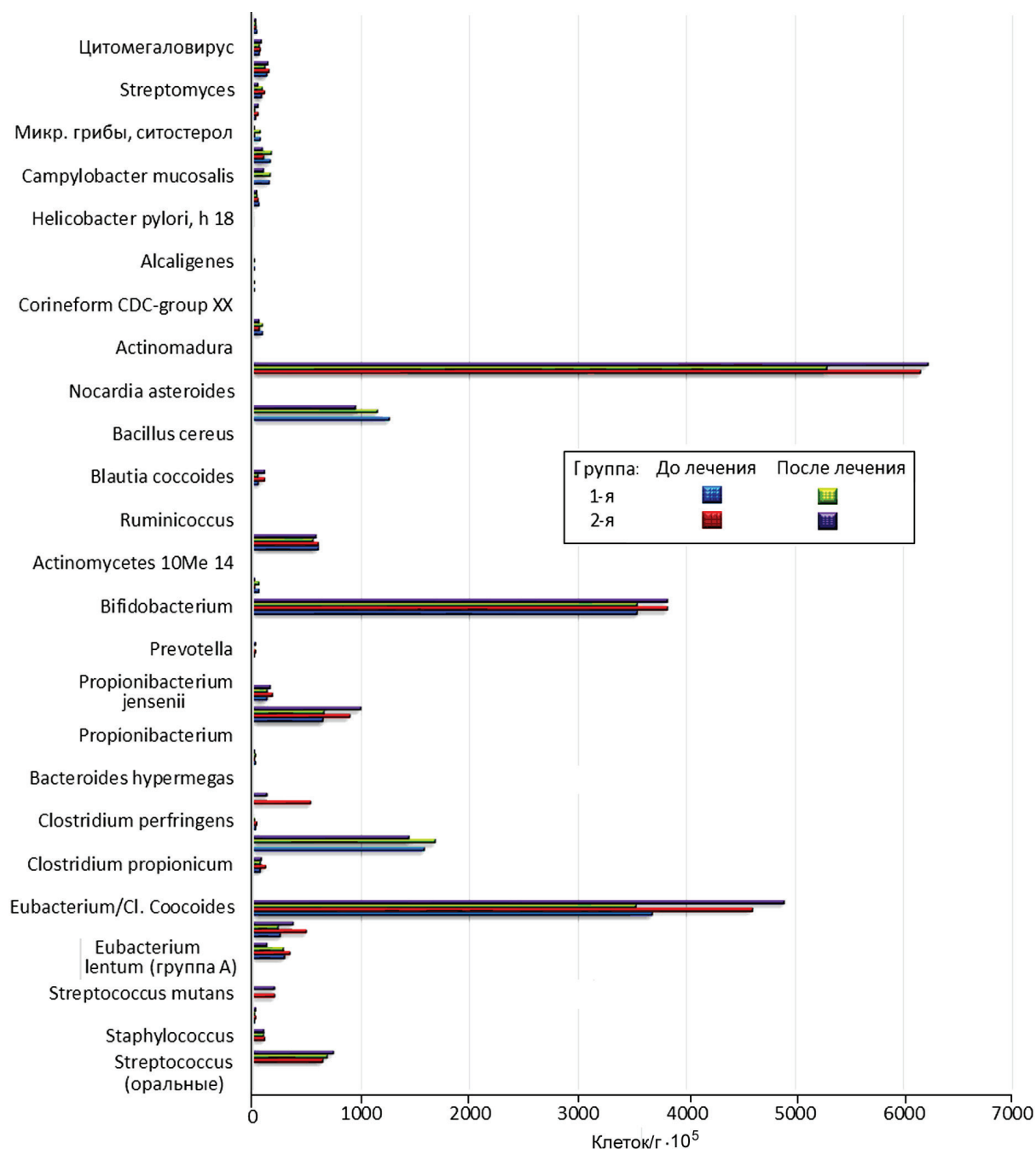


Рис. 7. Результаты исследования состава микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии у больных с НАСГ в период лечения.

емия является ведущим фактором развития и прогрессирования ПЭ [5, 16].

Влияние гипераммониемии нами рассматривалось применительно к каждому показателю, включая показатели цитолиза и холестаза. При этом наиболее информативными показателями явились повышение активности АЛТ, ГГТП и уровня прямого билирубина.

У 34 ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС подтверждена эффективность применения в пероральной форме LOLA в течение

2 нед. В течение такого же периода проведен курс лечения лактулозой и рифаксиминном 38 сотрудникам ФПС МЧС России. При контрольном определении аммиака отмечалось его достоверное снижение в обеих группах за счет разных механизмов действия изучаемых лекарственных препаратов, а также сочетания их эффектов.

Таким образом, применение средств (LOLA и лактулозы), обладающих гипоаммониемическим свойством, а также противомикроб-

ных препаратов широкого спектра действия, обладающих бактерицидным, антибактериальным (рифаксимин) свойством, при НАСГ имеет клинико-лабораторное обоснование. Данное исследование показывает необходимость ранней диагностики гипераммониемии у больных с НАСГ, оценки ее клинического значения, динамического наблюдения за уровнем аммиака в крови в динамике, обязательной коррекции при выявлении гипераммониемии различными курсами патогенетического лечения с целью предупреждения прогрессирования фиброза печени, развития признаков нарушений внутрипеченочной гемодинамики, что было подробно изложено в предыдущих публикациях [2, 3].

Выводы

1. У ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и сотрудников Федеральной противопожарной службы МЧС России – больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом до развития цирротической трансформации печени выявляется повышение уровня аммиака в сыворотке крови более 60 мкмоль/л, что требует обязательной коррекции.

2. Коррекция гипераммониемии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и сотрудников Федеральной противопожарной службы МЧС России – больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом сопровождается уменьшением клинических проявлений астеновегетативного синдрома, частоты встречаемости цитолитического и холестатического синдромов.

3. Прием в пероральной форме LOLA или комбинации рифаксимины и лактулозы эффективно снижает уровень аммиака в крови у больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом.

4. Для коррекции гипераммониемии у больных с хроническим неалкогольным стеатогепатитом при преобладании синдрома дисбиоза кишечника целесообразно применение рифаксимины, а при нецирротической портальной гипертензии и/или развитии минимальной печеночной энцефалопатии – препарата «LOLA».

Литература

1. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической

стадии // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 5. С. 12–14.

2. Алексанин С.С. и др. 25 лет после Чернобыля: состояние здоровья, патогенетические механизмы. Опыт медицинского сопровождения ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (руководство для врачей). СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2011. 736 с.

3. Бацков С.С., Сухонос Ю.А. Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитин L-аспартат» // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015. № 1. С. 37–41.

4. Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 6. С. 3–10.

5. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР») // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 3–8.

6. Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени / под ред. В.Т. Ивашкина. М. : Литерра, 2011. 64 с.

7. Осипов Г.А. Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // Вестн. РАМН. 1996. Т. 3, № 2. С. 52–59.

8. Оценка микробиологического статуса человека методом хромато-масс-спектрометрии (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24.02.2010 г. выдано Росздравнадзором). URL: <http://medbazis.com/issledovaniya-mikroekologii-cheloveka-po-osipovu-g-a>.

9. Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб., 2010. 36 с.

10. Ткаченко Е.И. Дисбиоз кишечника : руководство по диагностике и лечению / под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб. : Информ-Мед, 2009. 276 с.

11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, N. 16. P. 1221–131.

12. Häussinger D., Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Review // Gut. 2008. Vol. 57, N 8. P. 1156–1165. DOI: 10.1136/gut.2007.122176.

13. Mullen K.D., Sanyal A.J., Bass N.M. [et al.]. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014. Vol. 12, N 8. P. 1390–1397. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.

14. Ong J.P., Oehler G., Kruger-Jansen C. [et al.]. Oral Lornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicenter observational study. Review // Clin. Drug

Investig. 2011. Vol. 31, N 4. P. 213–220. DOI: 10.2165/11586700-000000000-00000.

15. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation // Cell. Mol. Life. Sci. 2005. Vol. 62, N 19/20. P. 2295–2304.

16. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J., [et al.]. 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. Vol. 60, N 2. P. 715–735. DOI: 10.1002/hep.27210.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.
Поступила 28.06.2018 г.

Для цитирования. Бацков С.С., Инжеваткин Д.И. Новые подходы коррекции гипераммониемии у больных с неалкогольным стеатогепатитом – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и специалистов Федеральной противопожарной службы МЧС России / Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. 2018. № 3. С. 26–34. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-26-34

New approaches to correction of hyperammonemia in patients with non-alcohol steatohepatitis – liquidators of consequences of the accident at Chernobyl APP and personnel of the Federal Fire Service of the EMERCOM of Russia

Batskov S.S., Inzhevatkin D.I.

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia
(Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia)

Sergei Sergeevich Batskov – Dr. Med. Sci. Prof., Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: bs_hep@mail.ru;

✉ Denis Igorevich Inzhevatkin – PhD Med. Sci., doctor gastroenterologist, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia (Academica Lebedeva Str., 4/2, St. Petersburg, 194044, Russia), e-mail: denis.inzhevatkin@gmail.com.

Abstract

Relevance. The relevance of this study is determined by the need to correct hyperammonemia in patients with diffuse liver diseases at the pre-cirrhotic stage, since elevated levels of ammonia in the serum have toxic effects on the central nervous system, with the development of hepatic encephalopathy.

Intention. To evaluate current medication options for correction of hyperammonemia in chronic non-alcoholic steatohepatitis in the liquidators of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (NPP) and personnel of the Federal Fire Service (FFS) of the Emercom of Russia.

Methodology. 34 liquidators of consequences of the accident at the Chernobyl NPP nuclear power plant and 38 employees of the FFS of the Emercom of Russia underwent clinical and laboratory studies, including ammonia levels in blood plasma by enzyme method, evaluation of microbiota disorders, and liver fibrosis grade before and after treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA), as well as a combination of lactulose and a course of rifaximin.

Results and Discussion. After correction of hyperammonemia in patients with chronic non-alcoholic steatohepatitis – the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident and personnel of the FFS of the Emercom of Russia, there was a decrease in the clinical manifestations of asthenovegetative and dyspeptic syndromes; the incidence of cytolytic and cholestatic syndromes. Besides, intestinal microbiota disorder decreased, as well as fibrotic changes in the liver, and the severity of intrahepatic hemodynamics disorder. In previous studies, the correction of hyperammonemia was mainly carried out with LOLA or lactulose.

Conclusion. All liquidators of the consequences of the Chernobyl accident and employees of the FFS of the Emercom of Russia with chronic non-alcoholic steatohepatitis and hyperammonemia should undergo its correction. LOLA is most effective in case of non-cirrhotic portal hypertension and the development of minimal hepatic encephalopathy, and a combination of rifaximin and lactulose is most effective if the intestinal dysbiosis prevails.

Keywords: emergency, Chernobyl NPP, liquidator of the Chernobyl NPP accident aftermath, fireman, steatohepatitis, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate, lactulose, rifaximin.

References

1. Ageyeva E.A., Alekseenko S.A. Primenenie peroral'noi formy L-ornitin-L-aspartata (LOLA) pri giperammoniemii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni na dotsirrotocheskoi stadii [Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease at the Pre-Cirrhotic Stage]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2017. N 5. Pp. 12–14. (In Russ.)

2. Aleksanin S.S. [et al.] 25 let posle Chernobylya: sostoyanie zdorov'ya, patogeneticheskie mekhanizmy. Opyt meditsinskogo soprovozhdeniya likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi atomnoi elektrostantsii [25 years after Chernobyl: state of health, pathogenetic mechanisms. Experience in the medical support of the liquidators of the consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident (a guide for doctors)]. Sankt-Peterburg. 2011. 736 p. (In Russ.)
3. Batskov S.S., Sukhonos Yu.A. Effektivnost' lecheniya bol'nykh tsirrozm pecheni s pechenochnoi entsefalopatiei preparatom «L-ornitina L-aspartat» [Efficacy of L-ornithine-L-aspartate in liver cirrhosis with hepatic encephalopathy]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2015. N 1. Pp. 37–41.
4. Buyeverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsefalopatii: fokus na ammiak [Pathogenic basis of hepatic encephalopathy: focus on ammonia]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2012. N 6. Pp. 3–10. (In Russ.)
5. Bogomolov P.O., Buyeverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Giperammoniemiya u patsientov s zabolevaniyami pecheni na dotsirrotocheskoi stadii: vozmozhno li eto? (predvaritel'nye rezul'taty issledovaniya «SMART RADAR») [Hyperammonemia in liver disease at precirrhotic stage: it is possible? (Preliminary data of "SMART RADAR" study)]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical prospects of gastroenterology, hepatology]. 2013. N 5. Pp. 3–8. (In Russ.)
6. Maevskaya M.V., Fedos'ina E.A. Lechenie oslozhnenii tsirroza pecheni [Treatment of complications of liver cirrhosis]. Ed. V.T. Ivashkin. Moskva. 2011. 64 p. (In Russ.)
7. Osipov G.A., Demina A.M. Khromato-mass-spektrometricheskoe obnaruzhenie mikroorganizmov v anaerobnykh infektsionnykh protsessakh [Recovering of microorganisms in anaerobic infections by Gas Chromatography-Mass Spectrometry]. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 1996. Vol. 3, N 2. Pp. 52–59. (In Russ.)
8. Otsenka mikroekologicheskogo statusa cheloveka metodom khromato-mass-spektrometrii. [Assessment of the microecological status of humans by chromatography-mass spectrometry]. URL: <http://medbazis.com/issledovaniya-mikroekologii-cheloveka-po-osipovu-g-a>. (In Russ.)
9. Radchenko V.G., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. Printsipy diagnostiki i lecheniya disbioza kishechnika u bol'nykh khronicheskimi zabolevaniyami pecheni [Principles of diagnosis and treatment of intestinal dysbiosis in patients with chronic liver diseases]. Sankt-Peterburg. 2010 36 p. (In Russ.)
10. Tkachenko E.I. Disbioz kishechnika: rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu [Dysbiosis of the intestine: a guide to diagnosis and treatment]. Eds.: E.I. Tkachenko, A.N. Suvorov. Sankt-Peterburg. 2009. 276 p. (In Russ.)
11. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346, N 16. Pp. 1221–131.
12. Häussinger D., Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Review. *Gut.* 2008. Vol. 57, N 8. Pp. 1156–1165. DOI: 10.1136/gut.2007.122176.
13. Mullen KD [et al.]. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014. Vol. 12, N 8. P. 1390–1397. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.021.
14. Ong J.P., Oehler G., Kruger-Jansen C. [et al.]. Oral Lornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicenter observational study. Review. *Clin. Drug Investig.* 2011. Vol. 31, N 4. Pp. 213–220. DOI: 10.2165/11586700-000000000-00000.
15. Shawcross D., Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2005. Vol. 62, N 19/20. Pp 2295–2304.
16. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., [et al.]. 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. Vol. 60, N 2. P. 715–735. DOI: 10.1002/hep.27210.

Received 28.06.2018

For citing: Batskov S.S., Inzhvatkin D.I. Novye podkhody korrektsii giperammoniemii u bol'nykh s nealkogol'nym steatohepatitom – likvidatorov posledstviy avarii na Chernobyl'skoi AES i spetsialistov Federal'noi protivopozharnoi sluzhby MChS Rossii. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh*. 2018. N 3. Pp. 26–34. (In Russ.)

Batskov S.S., Inzhvatkin D.I. New approaches to correction of hyperammonemia in patients with non-alcohol steatohepatitis – liquidators of consequences of the accident at Chernobyl APP and personnel of the Federal Fire Service of the EMERCOM of Russia. *Medical-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2018. N 3. Pp. 26–34. DOI 10.25016/2541-7487-2018-0-3-26-34