

Возможности терапевтической коррекции гипераммониемии и минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротической стадии

А.О. Буеверов^{1,2}, П.О. Богомолов¹, И.В. Маев³, М.В. Машиевич⁴, О.В. Уварова⁵

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ООО «Клиническая больница Центросоюза», Москва, Россия;

⁵МУ «Больница Центросоюза Российской Федерации», Москва, Россия;

Резюме

Цель. Изучение социальных последствий когнитивных расстройств при минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ) у больных хроническим гепатитом С (генотип 1) и возможностей их фармакологической коррекции L-орнитин-Л-аспаратом (LOLA, Геп-Мерц).

Материалы и методы. Исследуемая группа включала 60 пациентов мужского пола, с диагнозом «хронический гепатит С, генотип 1» со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR и наличием МПЭ. Средний возраст обследованных составил 34,2±5,3 года. В контрольную группу вошли 20 здоровых мужчин в возрасте 34,1±5,8 года без заболеваний печени. Основной группе проводилась интермиттирующая терапия LOLA по 15 г утром однократно в течение 2 мес с 2-месячным перерывом общей продолжительностью 12 мес. В процессе лечения оценивалась динамика МПЭ с помощью теста критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) и теста связи чисел (ТСЧ), а также сывороточной концентрации иона аммония. Конечной точкой оценки эффективности LOLA являлась динамика частоты нарушений правил дорожного движения (ПДД).

Результаты и обсуждение. Значимое снижение концентрации иона аммония отмечено через 5 мес терапии (135,53 и 82,9 мкмоль/л; $p=0,002$) и поддерживалось на протяжении всего исследования. Результаты КЧСМ-теста достоверно улучшились к окончанию 1-го месяца терапии LOLA ($p=0,008$), сохраняясь на достигнутом уровне в течение 9 мес. Показатели ТСЧ достигли минимальных значений через 5 мес ($p<0,001$) и сохранялись на этом уровне в течение всего исследования. За период проведения исследования частота нарушений ПДД участниками снизилась с 60 до 40% ($p=0,03$).

Выводы. Дробная терапия LOLA ведет к снижению концентрации иона аммония в крови и, как следствие, к улучшению психометрических тестов и снижению частоты нарушений ПДД. Достигнутый результат может оказать влияние на снижение аварийности.

Ключевые слова: минимальная печеночная энцефалопатия, хронический гепатит С, нарушение правил дорожного движения, лечение, L-орнитин-Л-аспарат.

Для цитирования: Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маев И.В. и др. Возможности терапевтической коррекции гипераммониемии и минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротической стадии. Терапевтический архив. 2019; 91 (2): 52–58. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000125

Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage

A.O. Buyeverov^{1,2}, P.O. Bogomolov¹, I.V. Mayev³, M.V. Matsievich⁴, O.V. Uvarova⁵

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Clinical Hospital of Centrosoyuz, Moscow, Russia;

⁵Hospital of Centrosoyuz of the Russian Federation, Moscow, Russia

Aim. Study of the social consequences of cognitive disorders in minimal hepatic encephalopathy (MHE) in patients with chronic genotype 1 hepatitis C and the possibilities of their pharmacological correction with L-ornithine-L-aspartate (LOLA, Hepa-Merz).

Materials and methods. The study group included 60 male patients diagnosed with chronic hepatitis C, genotype 1 with fibrosis stage F1 according to the METAVIR scale, and presented with MHE. The average age of the patients was 34.2±5.3 years. The control group included 20 healthy men aged 34.1±5.8 years without liver disease. Intermittent treatment with LOLA was given to the study group at 15 g once daily in the morning for 2 months with 2-month off-treatment intervals, with the total treatment duration of 12 months. In the course of treatment, MHE dynamics was assessed using the critical flicker fusion frequency (CFF) test and the number connecting test (NCT), as well as by serum concentrations of ammonium ion. The LOLA efficacy endpoint was the change in the frequency of violations of traffic rules (traffic code).

Results and discussion. A significant decrease in the concentration of ammonium ion was observed after 5 months of treatment (135.53 and 82.9 μmol/L, $p=0.002$) and maintained throughout the study. The results of the CFF test significantly improved by the end of the 1st month of LOLA treatment ($p=0.008$), remaining at the achieved level for 9 months. The NCT parameters reached their minimum values after 5 months ($p<0.001$) and remained at this level throughout the study. During the study period, the frequency of traffic code violations by participants decreased from 60 to 40% ($p=0.03$).

Conclusion. Fractional treatment with LOLA leads to a decrease in the blood concentration of ammonium ion and, consequently, to an improvement in psychometric test results and a decrease in the frequency of traffic code violations. The result achieved can have an impact on the accident rate reduction.

Key words: minimal hepatic encephalopathy, chronic hepatitis C, violation of traffic rules, treatment, L-ornithine-L-aspartate.

For citation: Buyeverov A.O., Bogomolov P.O., Mayev I.V., et al. Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 52–58. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000125

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
КЧСМ-тест – тест критической частоты слияния мельканий
МПЭ – минимальная печеночная энцефалопатия

ПДД – правила дорожного движения
ПЭ – печеночная энцефалопатия
ТСЧ – тест связей чисел
LOLA – L-орнитин-L-аспартат

Энцефалопатия определяется как патологическое изменение функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся разнообразными нервно-психическими нарушениями. Под термином «печеночная энцефалопатия» (ПЭ) понимаются весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие остро или хронического поражения печени. Потенциально обратимые неврологические и психические нарушения варьируемы по интенсивности и могут наблюдаться в различных комбинациях, что позволяет выделить стадии ПЭ, которые по сути, с учетом их обратимости, являются степенями тяжести [1–3].

В развитии ПЭ принимают участие два основных механизма:

- 1) наличие тяжелого острого или хронического заболевания печени, сопровождающегося выраженным снижением ее детоксицирующей функции (обуславливает развитие «эндогенной» или «истинной» ПЭ);
- 2) формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсичных продуктов кишечного происхождения в головной мозг (обуславливает развитие портосистемной энцефалопатии) [1, 4].

Многочисленные результаты исследований дают основание утверждать, что аммиак является одним из важнейших нейротоксических метаболитов. Наиболее значительные количества аммиака образуются вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных его источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинового цикла. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамата в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге [1, 5, 6].

Заболевания печени ведут как к снижению скорости детоксикации аммиака, так и к избыточному поступлению последнего в системную циркуляцию за счет портосистемного шунтирования. Накопление аммиака в головном мозге обуславливает нарушение синтеза белков астроцитов, снижение активности нейрональных хлорных каналов, подавление образования аденозинтрифосфата

(АТФ) и возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата [6, 7].

Минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), обозначаемая также как латентная и субклиническая, при помощи специальных методов может быть диагностирована у 30–85% больных циррозом, т. е. представляет собой наиболее частое осложнение заболеваний печени вне зависимости от этиологии [4, 8]. Важнейшее клинико-социальное значение МПЭ определяется развитием когнитивной дисфункции. Последняя проявляется неадекватной реакцией пациента в экстремальных условиях, в первую очередь при вождении автомобиля, что сопряжено с повышенным риском создания аварийных ситуаций [9–11].

Гипераммониемия и МПЭ могут наблюдаться также у пациентов с портальной гипертензией нецирротического генеза [12], а согласно данным отдельных авторов – на доцирротической стадии хронических болезней печени [13]. Последняя проблема, в том числе ее клинические проявления и последствия, изучены недостаточно, что и послужило основанием для инициации настоящего исследования.

Цель исследования – изучение социальных последствий когнитивных расстройств при минимальной печеночной энцефалопатии у больных хроническим гепатитом С (генотип 1) и возможностей их фармакологической коррекции L-орнитин-L-аспартатом (LOLA, Гепэ-Мерц).

Задачи исследования:

- оценка динамики психометрических тестов: критической частоты слияния мельканий (КЧСМ-тест), теста связей чисел (ТСЧ);
- оценка динамики лабораторных показателей: биохимических параметров, концентрации иона аммония в плазме крови;
- оценка динамики частоты нарушения пациентами правил дорожного движения (ПДД).

Материалы и методы

Исследуемая группа включала 60 пациентов мужского пола, с диагнозом «хронический гепатит С, генотип 1» со стадией фиброза F1 по шкале METAVIR и наличием МПЭ по данным психометрических тестов. Средний возраст обследованных составил 34,2±5,3 года. В контрольную группу вошли 20 здоровых мужчин в возрасте 34,1±5,8 года без заболеваний печени.

Критерии исключения: водительский стаж менее 3 лет; анамнестические указания на тяжелую черепно-мозговую

Сведения об авторах:

Богомолов Павел Олегович – к.м.н., научный руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

Маев Игорь Вениаминович – д.м.н., проф., академик РАН, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Мацевич Мария Владиславовна – к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии ООО «Клиническая больница Центросоюза»

Уварова Ольга Владимировна – врач-гастроэнтеролог отделения терапии №2 МУ «Больница Центросоюза РФ»

Контактная информация:

Буеверов Алексей Олегович – д.м.н., проф. каф. медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; в.н.с. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»; тел.: +7(499)317-65-01; e-mail: bcl72@yandex.ru

травму, острое и преходящее нарушение мозгового кровообращения, болезнь Меньера, хронические головные боли, глаукому и другие заболевания, которые могли послужить прямой или косвенной причиной нарушения способности к вождению автомобиля; наличие другой хронической патологии печени.

Испытуемые, давшие письменное согласие на участие в исследовании и соответствовавшие критериям отбора, проходили предварительное тестирование, которое включало:

- оценку концентрации внимания, памяти, интеллекта, выявление нарушений счета, поведения, координации движений;
- осмотр врачом в ходе выполнения тестов (настроение, двигательная активность, доступные осмотру кожные покровы и слизистые оболочки);
- КЧСМ-тест, ТСЧ.

Основной группе назначена интермиттирующая терапия LOLA по 15 г утром однократно в течение 2 мес с последующим 2-месячным перерывом. Ежемесячно проводились общий осмотр пациентов, биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометрические тесты (рис. 1).

Скрининговое обследование и методы контроля эффективности терапии:

- жалобы, объективный осмотр пациента;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза – АЛТ – и аспартатаминотрансфераза – АСТ, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, альбумин, билирубин, глюкоза, холестерин, триглицериды, креатинин);
- HBsAg, анти-HBcore, анти-HCV, анти-ВИЧ;
- HCV РНК, определение генотипа HCV;
- международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс;
- ТТГ, Т4 свободный;
- маркеры тезауризмозов (церулоплазмин, ферритин, α1-антитрипсин);
- α-фетопротеин;
- концентрация иона аммония в венозной крови с помощью спектрофотометра BECKMAN DU Series 520 (Германия) энзиматическим методом;

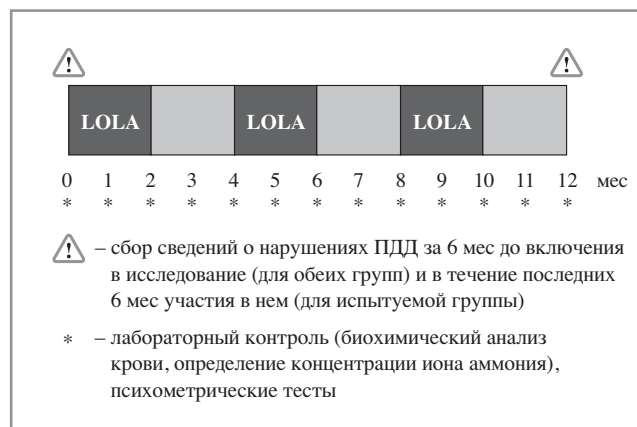


Рис. 1. Дизайн исследования.

- определение КЧСМ с помощью аппарата Hepatonorm Analyzer 2003 (Германия);
- ТСЧ;
- пункционная биопсия печени.

Конечной точкой оценки эффективности терапии LOLA являлась частота нарушений ПДД, которая определялась за предыдущий год и за период исследования по базе данных ГИБДД.

Результаты

Клинические и биохимические показатели. Интермиттирующий пероральный прием LOLA хорошо переносился всеми пациентами. Со стороны общего анализа крови и основных биохимических параметров значимых изменений не отмечалось. Колебания активности АЛТ и АСТ в процессе терапии были минимальными и соответствовали хроническому гепатиту С с низкой активностью (рис. 2). Колебания уровня сывороточного билирубина не выходили за пределы нормальных значений (рис. 3).

Ион аммония. Значимое снижение концентрации иона аммония наблюдалось в первые месяцы после начала приема LOLA, сохраняясь в межкурсовый период и достигнув достоверного отличия от исходного уровня через 5 мес

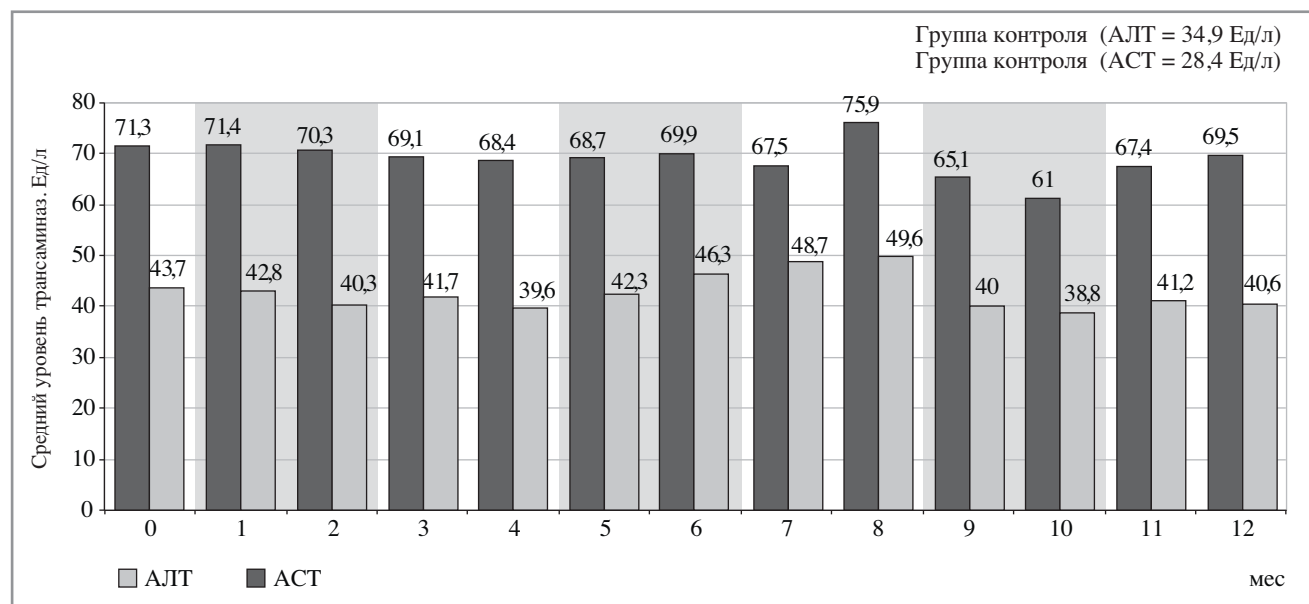


Рис. 2. Динамика уровней трансаминаз.



Рис. 3. Динамика уровня общего билирубина.

(135,53 и 82,9 мкмоль/л; $p=0,002$). После окончания первого курса LOLA различия между основной группой и группой контроля нивелировались. Нормальная концентрация NH_4^+ поддерживалась на протяжении всего исследования, не исключая промежутки между курсами (рис. 4).

Психометрические тесты. Результаты КЧСМ-теста достоверно улучшились уже к окончанию 1-го месяца терапии LOLA ($p=0,008$), сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении 9 мес. Начиная с 10-го месяца, после окончания последнего курса, наметилась тенденция к возвращению показателей к исходному уровню, однако они не имели статистически значимого отличия от контрольной группы (рис. 5).

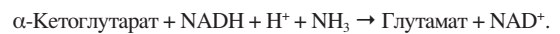
Улучшение показателей ТСЧ было более постепенным, но по достижении минимальных значений через 5 мес (отличие от исходных достоверно; $p<0,001$), они сохранялись на этом уровне в течение всего исследования (рис. 6).

Нарушения ПДД. За период проведения исследования частота нарушений ПДД участниками снизилась с 60 до 40% ($p=0,03$), сравнявшись с показателями контрольной группы (рис. 7).

Обсуждение

Результаты множества исследований – как экспериментальных, так и клинических – дают основание постулировать роль аммиака в качестве одного из важнейших нейротоксических метаболитов [7, 14]. Как известно, наиболее значительное его количество образуется вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинном цикле. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге [5, 7].

Механизм токсического действия аммиака на мозг и организм в целом, очевидно, связан с влиянием его на несколько функциональных систем [1, 7]. Во-первых, аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



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

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

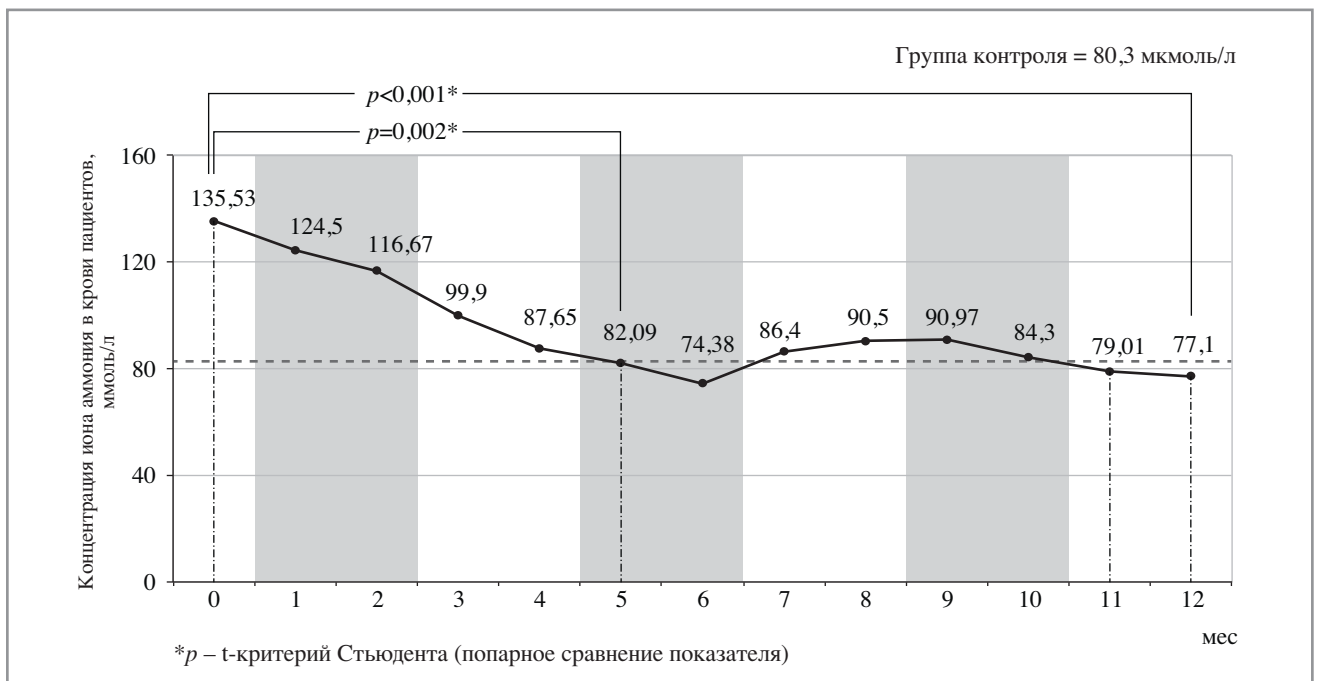


Рис. 4. Динамика концентрации иона аммония.

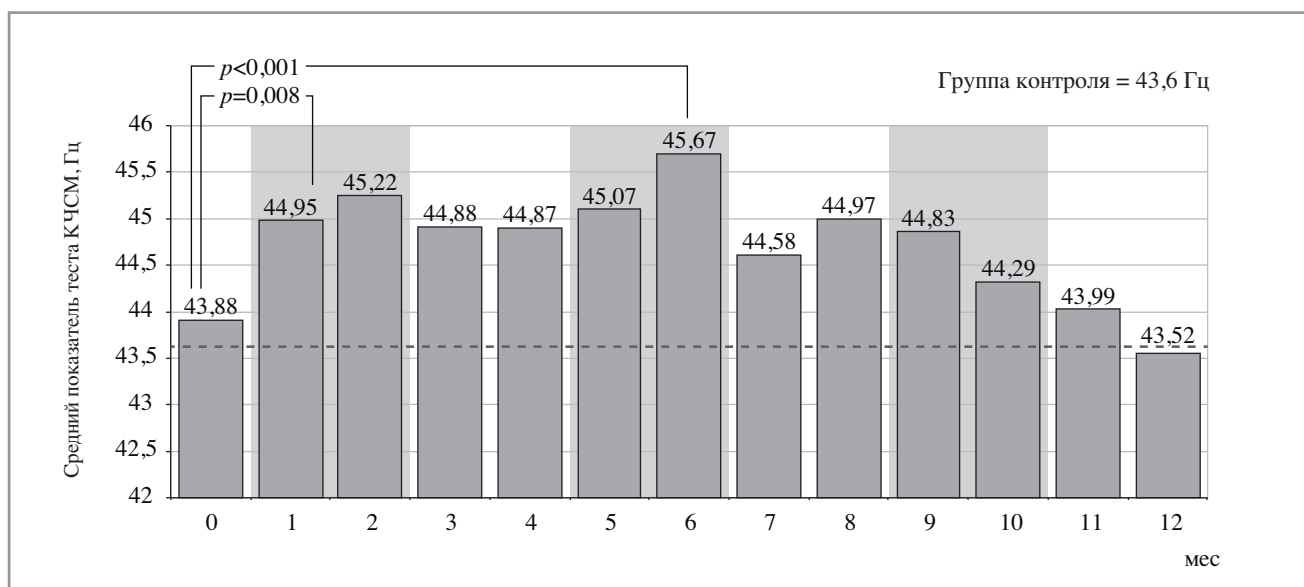
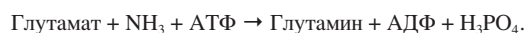


Рис. 5. Динамика результатов КЧСМ-теста.

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



Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности синтез гамма-аминомасляной кислоты – основного тормозного медиатора. Наконец, избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы, оказывая таким образом негативное влияние на проведение нервных импульсов.

Р. Jalan и соавт. недавно продемонстрировали, что аммиак способен самостоятельно активировать звездчатые клетки печени. Это закономерно ведет к нарушению пече-

ночного кровотока, гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса и, как результат, прогрессированию фиброза [5].

Связь МПЭ со снижением скорости реакции у опытных водителей изучена и описана в литературе [9–11]. Принципиальным отличием нашего исследования от проведенных ранее служит изучение связи биохимических причин когнитивных нарушений с начальными изменениями печени и попытка медикаментозного воздействия на них. Именно поэтому группа испытуемых сформирована из больных хроническим гепатитом С с низкой биохимической и гистологической активностью и минимальным фиброзом. Прием LOLA в дробном режиме – 2 мес через 2 мес – позволял осуществлять контроль сохранения эффекта терапии во время перерывов.

Влияние терапии LOLA на биохимические показатели практически отсутствовало: активность АЛТ колебалась в пределах 61–76 Ед/л, отражая наличие у пациентов хронического гепатита; колебания уровня сывороточного билирубина не выходили за пределы нормальных значений.

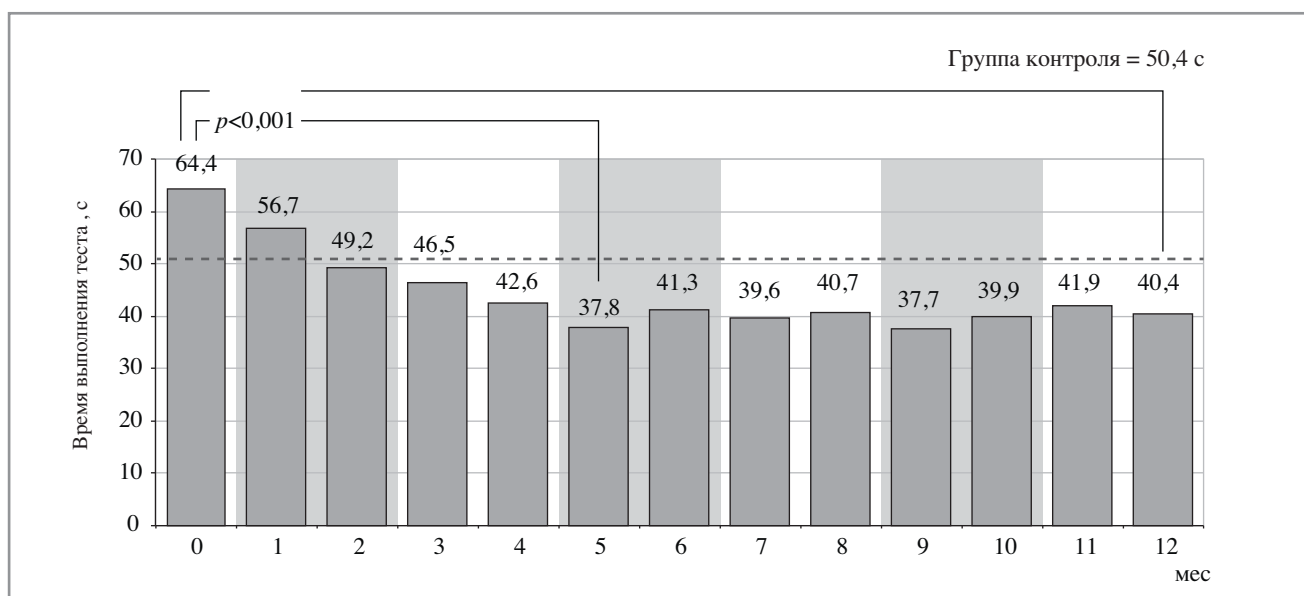


Рис. 6. Динамика результатов ТСЧ.

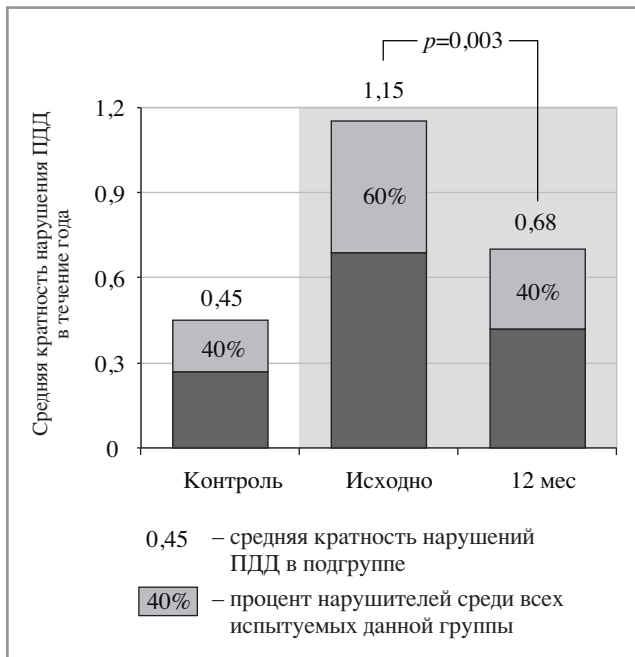


Рис. 7. Динамика нарушений ПДД на фоне терапии.

Вместе с тем ранее публиковались данные о возможном гепатопротективном эффекте LOLA, проявляющемся в улучшении биохимических показателей у больных с хронической патологией печени [13]. По-видимому, данный эффект обусловлен обсуждавшимся выше универсальным токсическим действием аммиака.

Показательна динамика сывороточной концентрации иона аммония. Она начала снижаться уже в течение 1-го месяца терапии, причем эта тенденция сохранялась и в промежутках между курсами LOLA. Через 5 мес концентрация NH_4^+ достигла достоверного отличия от исходного, сравнявшись со значениями контрольной группы. Эти показатели поддерживались на достигнутом уровне на протяжении всего периода лечения и наблюдения. Данный результат отражает основной механизм действия LOLA – ускорение процессов детоксикации аммиака – и тесно связан с улучшением результатов психометрических тестов [14].

Изменения результатов двух психометрических тестов – КЧСМ и ТСЧ – на фоне применения препарата раз-

личались. Как на этапе скрининга, так и на протяжении всего исследования значимые различия между основной и контрольной группами по данным КЧСМ-теста отсутствовали. При этом в периоды терапии LOLA наблюдалось достоверное улучшение показателей, которые постепенно вернулись к исходным значениям ко времени завершения исследования. Результаты же ТСЧ улучшались в течение первых 5 мес (особенно заметно в первые 2 мес), сохраняясь на этом уровне в течение всего периода наблюдения. Следует отметить, что во второй половине исследования показатели ТСЧ оказались лучше, чем в контрольной группе.

На основании результатов нашей работы можно констатировать, что прием LOLA способствует снижению концентрации иона аммония в крови и улучшению психомоторных реакций. Это послужило базисом для достижения конечной точки исследования – частоты нарушений ПДД. За год интермиттирующего приема LOLA она снизилась в полтора раза и сравнялась с таковой в контрольной группе. Таким образом, мы полагаем, что, нормализуя обмен аммиака у лиц с патологией печени на доцирротической стадии, можно нивелировать влияние гипераммониемии на когнитивные функции в ситуациях, требующих концентрации внимания.

Выводы

Отражением наличия МПЭ у пациентов с хроническим гепатитом С на начальной стадии заболевания печени могут быть когнитивные нарушения (снижение скорости выполнения психометрических тестов, нарушение концентрации внимания при управлении транспортным средством). Одной из причин этого может служить увеличение концентрации аммиака в сыворотке крови.

Интермиттирующая терапия LOLA в течение 12 мес позволила констатировать снижение сывороточной концентрации иона аммония и, как следствие, уменьшение времени выполнения теста связи чисел и снижение частоты нарушений ПДД. Это может оказать существенное социальное влияние на снижение аварийности в целом. Проведенное исследование может явиться основой для внесения изменений в перечень необходимых обследований для выдачи водителям медицинского заключения.

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V, et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int.* 2009;29:783-8. doi: 10.1111/j.1478-3231
- Tiberi O, Tognarelli JM, Cook NA, Crossey MM, Dhanjal NS, Taylor-Robinson SD. Diagnosing and treating hepatic encephalopathy. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(11):646-54. doi: 10.12968/hmed
- Liu A, Yoo ER, Siddique O, Perumpail RB, Cholankeril G, Ahmed A. Hepatic encephalopathy: what the multidisciplinary team can do. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:113-9. doi: 10.2147/JMDH.S118963
- Wang JY, Zhang NP, Chi BR, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4984-91.
- Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V, Andreola F, Khetan V, Malago M, Pinzani M, Mookerjee RP, Rombouts K. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016;64(4):823-33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019
- Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л., Апресян А.Г. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека.* 2016;15:1-8 [Ermolova TV, Ermolov SYu, Sologub TV, Karev VE, Dobkes AL, Apresyanyan AG. Violations of portohepatic hemodynamics in chronic liver diseases in the initial stages of fibrosis and their correction. *Far-mateka.* 2016;15:1-8 (In Russ.)].
- Северин Е.С., редактор. Биохимия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 476-89 [Severin ES, editor. *Biokhimiya* [Biochemistry]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. P. 476-89 (In Russ.)].
- Ennaifer R, Cheikh M, Hefaidh R, Romdhane H, Ben Nejma H, Hadj NB. Minimal hepatic encephalopathy: a better diagnostic to improve prognostic. *Presse Med.* 2014;43(5):e127-33. doi: 10.1016/j.lpm.2013.09.016
- Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology.* 2004;39:739-45. doi: 10.1002/hep.20095

10. Bajaj JS, Hafeezullah M, Zadvornova Y, et al. The effect of fatigue on driving skills in patients with hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:898-905. doi: 10.1038/ajg.2009.7
11. Amodio P, Montagnese S, Merkel C, et al. Attention: minimal hepatic encephalopathy and road accidents. *Hepatology.* 2012;55:985-7. doi: 10.1002/hep.25583
12. D'Antiga L, Dacchille P, Boniver C, Poledri S, Schiff S, Zancan L, Amodio P. Clues for minimal hepatic encephalopathy in children with noncirrhotic portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(6):689-94. doi: 10.1097/MPG.0000000000000537
13. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата L-орнитин-L-аспартат при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015;(6):24-6 [Ageeva EA, Alekseenko SA. Experience with the use of the oral form of the drug L-ornithine-L-aspartate in patients with chronic liver diseases in the pre-cirrhotic stage. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2015;(6):24-6 (In Russ.)].
14. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol.* 2011;10(Suppl 2):55-9.

Поступила 30.10.2018