

УДК 612.82, 616.36, 614-08

©Коллектив авторов

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИЧЕСКОЙ КОМЫ

О.С. Стрекалова¹, В.Ф. Учайкин¹, О.М. Ипатова¹, Т.И. Торховская^{1},
Н.В. Медведева¹, Г.И. Сторожаков², А.И. Арчаков¹*

¹ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, 119121, Москва,
Погодинская ул., д. 10; тел.: (495) 246-43-56; эл. почта: torti@mail.ru

²Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

В обзоре рассматриваются современные представления о биохимических механизмах процессов, приводящих к коматозному состоянию (КС), а также перспективы поиска новых терапевтических подходов к лечению этой патологии. Независимо от исходных причин, на конечном этапе КС проявляется выраженным угнетением функционирования клеток мозга, и, вследствие этого, устойчивой утратой сознания. Многочисленные причины различных КС классифицируют в две основные группы: 1) первичные мозговые нарушения (ишемия, опухоль мозга, травма), и 2) вторичные мозговые нарушения вследствие системных нарушений в организме (эндокринных, токсических и др.). Первичные КС - это чаще всего гипоксическая-ишемическая кома, возникающая как результат соответствующей энцефалопатии. В их основе лежит "энергетический кризис" мозговых клеток из-за сниженного поступления крови или недостаточности в ней энергетических субстратов или/и кислорода. Среди вторичных КС существенное место занимает гепатическая кома как следствие гепатической энцефалопатии при выраженных заболеваниях печени - циррозе, острой печеночной недостаточности или отравлениях. Основной её причиной считают поступление в ткань мозга избыточного количества аммония, накапливающегося в крови из-за нарушения его метаболизма поврежденными гепатоцитами. Продукт его реакции с глутаматом в астроцитах мозга - глутамин - вызывает осмотический дисбаланс, приводящий к изменению формы и дисфункции этих существенных мозговых клеток. Это ведет к дисфункции нейронов, изменению нейротрансмиссии, церебрального кровотока, что в конце концов вызывает КС. Большинство работ по КС проводится на клиническом материале. В экспериментальных исследованиях, в основном на крысах, модели гепатической комы воспроизводят чаще всего хирургическими воздействиями или путем введения D-галактозамина (иногда в сочетании с липополисахаридом из *E. coli*, или тиацетамида). В ранних работах вводили соли аммония при одновременном повреждении печени лигированием крупных сосудистых и протоковых структур или введением CCl_4 . Основные принципы лечения гепатического КС включают три направления - лечение энцефалопатии, детоксикацию и лечение печени. Создание новых нанолекарств с повышенным проникновением в ткани и клетки, в частности, на основе фосфолипидных частиц, может существенно повысить эффективность терапии. Таким лекарством может служить, например, новый гепатопротекторный препарат фосфоглив (наночастицы фосфатидилхолина с глицерилфосфатом). Предполагается, что более усовершенствованные наночастицы фосфолипидных препаратов, с минимальными размерами наночастиц, окажут и более выраженное действие при купировании КС.

Ключевые слова: гепатическая кома, энцефалопатия, гипераммониемия, модели комы, лечение комы, фосфолипидные препараты.

* - адресат для переписки

ВВЕДЕНИЕ. Кома (от греческого кома – глубокий сон) – экстенсивное угнетение и разобщение функционирования клеток мозга, проявляющееся устойчивой утратой сознания и реакций на внешние раздражители, нарастающими расстройствами кровообращения и других процессов жизнеобеспечения. Кома обычно происходит при дисфункции или повреждениях в обоих полушариях мозга или в стволе. При этом, по разным возможным исходным причинам, создаются ситуации, когда прерывается доставка в мозг или утилизация кислорода или субстратов, или оказывается какое-либо повреждающее воздействие на нейроны [1, 2]. Наряду с полной утратой сознания, в литературе по коматозным состояниям к последним относят также и частичные его проявления, с сохранением некоторых, в том числе болевых реакций. Эти состояния комы различной степени глубины оценивают с помощью специальных критериев, принятых как в клинических [3], так и в экспериментальных исследованиях [4].

Основные механизмы процессов, лежащих в основе наиболее распространенных коматозных состояний, суммированы во многих обзорах [5-9]. Здесь рассмотрены в основном результаты исследований последних лет, с преимущественным вниманием к состоянию печени и к соответствующим терапевтическим подходам.

1. КЛАССИФИКАЦИИ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ.

В зависимости от исходной причины, приведшей к развитию коматозных состояний, их классифицируют на отдельные виды, которые, несмотря на кажущуюся одинаковость внешних проявлений, отличаются не только по патогенетическим механизмам, но и по способам лечения. В классификациях комы, построенных по этиологическому признаку, описано свыше 30 её видов, часть из которых относится не к отдельным заболеваниям, а к группам болезней или синдромов. Различные авторы приводят несколько отличающихся друг от друга классификаций – в зависимости от выбранного подхода. Но в качестве общего момента, приводящего к развитию коматозного состояния, рассматривают, по определению, выраженные нарушения центральной нервной системы (ЦНС) - энцефалопатии, которые могут быть как исходной причиной комы, так и развиваться вторично, в результате воздействий тех или иных нарушений функционирования различных органов [10]. В целом многочисленные причины различных коматозных состояний группируют как:

- 1) первичные мозговые нарушения (куда входит широкий ряд различных заболеваний мозга, мозговых сосудов, травматические поражения участков мозга),
- 2) системные нарушения в организме (метаболические, эндокринные, токсические, гипоксические), когда мозговые нарушения оказываются вторичными проявлениями исходного заболевания или события.

Общие причины комы мозгового происхождения – гипоксическая-ишемическая энцефалопатия, ишемический инсульт, травматическое поражение мозга, передозировка лекарств, инфекции ЦНС и опухоли мозга. Чаще всего причинами первичных коматозных состояний оказываются острые нарушения мозгового кровообращения. Возникающий при этом дефицит энергетических субстратов приводит к резкому снижению уровня метаболизма нейронов, проявлением чего и оказывается коматозное состояние.

В случаях же вторичной энцефалопатии такое состояние оказывается результатом воздействия на мозговые клетки токсических веществ, которые могут накапливаться в крови из-за различных нарушений, в первую очередь, функции печени или попадают в организм в случаях внешних токсических воздействий [1, 7, 8, 11-13 и др.]. Среди причин, приводящих к коматозному состоянию, называют некоторые семейства вирусов, в том числе вирус гепатита, избыточное потребление лекарств, обладающих гепатотоксическим действием (парацетамол, различные анестетики – типа фторотана, тетрациклины, некоторые противотуберкулёзные препараты, антидепрессанты), отравления органическими растворителями, четыреххлористым углеродом и т. п. [14].

Системными нарушениями, приводящими к коме, являются тяжелые состояния, связанные с сахарным диабетом, с острыми заболеваниями печени, реже – почек [1, 15]. К тяжелым системным заболеваниям, способным привести к коматозному состоянию, относят также септическую энцефалопатию [16].

В обзоре Schiff и Sabin [17] проведено сравнение частоты встречаемости коматозных состояний различного генеза. Отмечено, что среди пациентов, не приходящих в сознание более 6 часов, “40% составляют случаи седативно-токсической или гипоксической этиологии, 35% - церебрососудистой этиологии (включая инсульт), и 25% - метаболической этиологии (гепатической или почечной, диабетической, инфекционной)”.

Несколько отличны от этого данные по России, представленные Национальным научно-практическим обществом скорой медицинской помощи [18]. Согласно этим данным, на догоспитальном этапе 57,2% коматозных состояний приходится на инсульты, 14,5 % - на передозировку наркотиков, по 3,1% на черепно-мозговые травмы и отравления, 2,5% - диабетическая кома, 1,3% – алкогольная кома, и в 11,9% случаев причина комы остается невыясненной. Как видно из представленных данных, наиболее распространенной оказывается первичная мозговая локализация источника возникновения комы – в случаях инсульта, церебральной ишемии или/и травмы: при этом в участок мозга поступает недостаточно энергетических субстратов, что вызывает гипоксическую-ишемическую энцефалопатию и, соответственно, гипоксическую-ишемическую кому [19, 20].

Однако в литературе последних лет уделяется много внимания также вторичной, метаболической коме, и, особенно, коме, возникшей в результате острых заболеваний печени. Показано, что выраженные случаи острой печеночной недостаточности (ALF, acute liver failure) или цирроза печени могут вызывать мозговые нарушения (гепатическую энцефалопатию), в тяжелых случаях приводящую к гепатической коме. Внимание к этим процессам обусловлено известным фактом высокой распространенности печеночных заболеваний, с необходимостью понимания их проявлений в резко выраженном, коматозном состоянии [13, 21-23]. Это же относится и к коматозным состояниям на основе сахарного диабета [24, 25]. Патопфизиология токсической и метаболической комы специфична в зависимости от исходных причин и не всегда полностью выяснена.

2. ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ.

Следует отметить, что в отличие от исследований патогенеза различных других заболеваний, широко использующих экспериментальные модели на животных, большинство работ по коматозным состояниям сделано на клиническом материале. Много внимания уделялось способам оценки состояния больного (балльная “шкала Глазго” - в зависимости от характера ответных реакций), использованию электрофизиологических и электроэнцефалографических тестов, магниторезонансного имиджинга, прогнозам выхода из комы в зависимости от этих показателей и особенно способам лечения [1-3, 8, 10, 20-23, 25-36].

Использование экспериментальных моделей, направленных на изучение коматозных состояний, наиболее интенсивно проводилось в отношении комы, связанной с травматическими повреждениями мозга. Исходя из того, что они являются распространенной причиной смерти в современном обществе, многие авторы пытались найти наиболее адекватные модели – на различных видах животных, вызывая травмы мозга различными путями и разной степени. Работы проводились на приматах, овцах, кошках, крысах, кроликах, с разными способами травматических поражений. Изучались в основном электроэнцефалографические и морфологические показатели повреждения структур отдельных участков мозга и данные электроэнцефалографии. Наблюдали деформацию и деполяризацию клеточных мембран, перегрузку Ca^{2+} , активацию ферментов, повреждение аксонов [38].

Коматозные состояния, возникающие как проявление патологических изменений состояния мозга (энцефалопатий) в результате системных заболеваний,

изучались на экспериментальных моделях этих энцефалопатий. В таких исследованиях коматозное состояние, как правило, было не целью развития модели, а ее “терминальным статусом”. Это в основном модели гепатической или гипоксической-ишемической комы, иногда в сочетании с гипогликемической. Исследовались биохимические изменения мозга и крови, церебральный кровоток, наличие и степень отеков мозга, морфологические изменения отдельных его участков, а также возможности различных лечебных воздействий на эти показатели. При этом для оценки степени выраженности коматозного состояния у экспериментальных животных используется, как правило, 4х-уровневая система – от простой спутанности движений (I степень) до глубокого сна с отсутствием болевых реакций (IV степень) [4].

Модели печёночной комы (и соответствующей энцефалопатии) воспроизводят чаще всего на крысах, путем воздействия на определенные сосуды [39] или реже - гепатэктомии [40]. Из “неоперационных” моделей используют введение D-галактозамина [4, 41], иногда в сочетании с липополисахаридом из *E. coli* [42], или тиацетамида [43]. Группа авторов в Санкт-Петербурге получила модель гепатической энцефалопатии и комы путём введения барбитуратов, индуцирующих гипераммониемию, основной фактор повреждения ЦНС при поражении печени [44, 45]. В некоторых, в основном ранних, работах коматозного состояния у крыс достигали непосредственным введением раствора аммония, после предварительного либо операционного повреждения печени (лигированием, шунтированием) или с помощью четырёххлористого углерода [46-48]. Применение у крыс только одного этого типичного гепатотропного яда, даже в условиях модели цирроза, не приводит к заметной энцефалопатии без последующего введения аммония. В то же время при прямом индуцировании гипераммониемии введением соли аммония хоть и происходят повреждения отдельных участков мозга, могущие привести к гибели животного, однако не наблюдается повреждения печени. Рядом авторов отмечается, что вопрос поиска удобной и адекватной модели гепатической комы, необходимой для разработки способов её лечения, остаётся актуальным [49, 50].

Модели гипоксической-ишемической комы получали чаще всего путём экспериментального снижения церебрального кровотока, в основном на крысах - взрослых [12, 51] или новорожденных [52, 53]. У крыс [54] и у собак [52] замедление кровообращения в мозге достигалось путём гипотермии. Группа авторов опубликовала несколько работ, проведённых на кошках, по изучению сочетаний действия различных факторов, вызывающих недостаточность энергоснабжения мозга – ишемии, гипоксии, гипогликемии [55].

Ниже рассмотрены данные последних лет по коматозным состояниям на основе энцефалопатий гипоксического-ишемического и гепатического происхождения.

3. ГИПОКСИЧЕСКАЯ-ИШЕМИЧЕСКАЯ КОМА.

Эта кома развивается как результат соответствующей энцефалопатии. Её механизм в настоящее время считается достаточно выясненным: в его основе лежит “энергетический кризис” мозговых клеток из-за недостаточного поступления с кровью субстратов окисления или/и кислорода. Это происходит в тех случаях, когда или в участок мозга поступает мало крови (ишемия, опухоль мозга или травма), или в ней недостаточно энергетических субстратов. Полная, или тотальная ишемия головного мозга может быть индуцирована как остановкой кровообращения, так и критическим уменьшением мозгового кровотока и доставки кислорода к головному мозгу [19].

Развитие коматозного состояния в таких условиях обусловлено высокой энергетической потребностью мозга для обеспечения его нормальной работы, т. е. для координированной интеграции церебральной перфузии и метаболизма нейронов. Так как мозг не имеет собственных запасов энергии (за исключением небольшого количества гликогена в астроцитах), то для поддержания функционирования нейронов он потребляет энергию за счет окислительного фосфорилирования поступающей глюкозы и гидролиза АТФ (жирные кислоты

не могут быть использованы, так как они не транспортируются через капилляры мозга). В нормальных условиях, при общем мозговом кровотоке у человека ~50 мл/100 г ткани в минуту, доставка кислорода значительно превышает потребность. При снижении кровотока до 25-15 мл/100 г ткани в мин электрическая активность мозга замедляется. До 2 минут возможно еще продолжение энергетического обмена мозга за счет резерва свободной глюкозы и гликогена, а далее наступает дефицит глюкозы и гипоксия. Нейроны используют глюкозу и кислород быстрее, чем они поступают, создается выраженный дефицит энергии, приводящий к коматозному состоянию. Это происходит за счет возникающего нарушения ионного и электрического градиента, и если это продолжается долго, развивается нарушение клеточного гомеостаза, прекращение клеточных функций и гибель клеток.

Первый результат дефицита энергии - снижение функционирования Na^+/K^+ насоса, вызывающее деполяризацию мембран нейронов. Это приводит к высвобождению глутамата в избыточных количествах, при которых он становится токсином, активируя ионные каналы и вызывая поступление Cl^- и Na^+ в клетку. Следствием оказывается осмотический (цитотоксический) отёк и быстрая гибель клетки.

В связи с возможностью поступления Ca^{2+} через глутаматные рецепторы возникает (через часы или дни) риск дополнительного повреждения, как результат вхождения Ca^{2+} в нейроны. Ионы Ca^{2+} активируют катаболические ферменты и NO-синтазу. В экспериментах на новорожденных крысах показано при гипоксическом-ишемическом поражении мозга возрастание активности нейрональной NO-синтазы, сопровождающееся высокой степенью клеточного некроза [53]. Сходные данные сообщались ранее для моделей мозговых нарушений, вызванных у крыс и у собак с применением гипотермии [56]. NO и свободные радикалы, образующиеся в результате разобщения окислительного фосфорилирования, а также катаболические ферменты разрушают структурные белки, мембранные липиды, нуклеиновые кислоты, вызывая некроз нейронов. Серия токсических реакций, заканчивающихся повреждением нейронов, убивает добавочные нейроны. Большинство клеток подвергается некрозу, в части из них развивается апоптоз (как результат повреждения ДНК эндонуклеазами и митохондрий свободными радикалами).

Дефицит энергии в мозге приводит к тому, что уровень метаболизма ткани серого вещества мозга у коматозных пациентов при ишемической-гипоксической или травматической коме составляет лишь 50-70% от нормы. Снижение интенсивности перфузии головного мозга и недостаточное удаление токсичных метаболитов могут выражаться различными неврологическими симптомами, вплоть до комы или даже смерти головного мозга, наступающей при дальнейшем снижении уровня метаболизма - до 25-30% и ниже. В то же время подчеркивается, что глобальное снижение церебрального метаболизма свойственно не только коме, но и глубокой анестезии и т.н. "вегетативному состоянию". Эти состояния различают с применением томографического метода исследования мозга (т.е. нейроимиджинга). Патофизиология токсической и метаболической комы специфична в зависимости от исходных причин и не всегда полностью выяснена [8].

Гипоксическая-ишемическая энцефалопатия может вызвать отёк мозга. На начальных фазах инсульта возможен цитотоксический (внутриклеточный) отёк, а далее (в случаях его прогрессирования и развития коматозного состояния) – интерстициальный (межклеточный) отёк, обусловленный повреждением сосудов и выходом вазоактивных метаболитов, – арахидоновой кислоты, молочной кислоты, электролитов и др. Присутствие арахидоновой кислоты и ее возможных метаболитов позволило предположить участие воспалительных процессов [21].

Эти реакции активируются после реперфузии, которая может возникнуть вследствие компенсаторных механизмов; в неперфузированной, полностью ишемизированной ткани они практически не развиваются. Реперфузию в этом

плане называют “палкой о двух концах”. Без нее нет надежды на выход из приступа (комы), так как при низкой перфузии головного мозга – наряду с дефицитом энергии - происходит также повышение осмолярности ткани (с риском привлечения внеклеточной воды), не удаляются продукты церебрального метаболизма, снижается рН (за счет лактат-ацидоза). Поэтому гипоксическая кома, возникающая за счёт низкого кровотока, имеет худший прогноз, чем травматическая [2]. С другой стороны, реперфузия вызывает дополнительное (отсроченное) повреждение нейронов, доставляет моноциты к месту повреждения, поддерживает глиальные и сосудистые реакции – то есть способствует разуплотнению слоя окружающих мозговые сосуды глиальных клеток. Это может привести к ослаблению гематоэнцефалического барьера и дальнейшей дезинтеграции мозговой ткани [19]

Изучение этих процессов проводилось в экспериментальных исследованиях у животных (крыс, кошек) с моделями ишемии или гипоксии, иногда в сочетании с гипогликемией, усугубляющей дефицит энергии, а также на модели опухоли мозга у крыс [57].

На моделях гипоксии и ишемии мозга у крыс показано, что сама по себе гипоксия (без ишемии) не вызывает некроза нейронов [12]. Это соответствует данным для человека: при гипоксии без ишемии выход из комы легче, а при ишемии состояние усугубляется накоплением молочной кислоты и других токсичных метаболитов и недостаточностью их выведения [11]. В других работах на экспериментальных животных (кошках) показано, что сочетание гипоксии (респираторного происхождения) и гипогликемии (в результате голодания) даёт существенно более выраженное поражение мозга (с коматозным состоянием), чем эти два фактора в отдельности - большинство животных при их отдельном воздействии оказались устойчивыми. Считают, что благодаря компенсаторным механизмам, увеличивающим кровоток при гипогликемии, в качестве “топлива” для мозга могут использоваться вырабатываемые при голодании “кетонные тела” (продукты β -окисления жирных кислот) [55].

У человека гипогликемия может быть вызвана различными заболеваниями, введением инсулина или другого антигипергликемического лекарственного препарата. Спонтанная гипогликемия у взрослых возможна при чрезмерной продукции инсулина. Снижение концентрации глюкозы в крови не приводит к уменьшению потребления кислорода, но скорость потребления глюкозы при этом падает. Снижение концентрации глюкозы в крови до 1,5-2,5 ммоль/л (при норме 3,5-5,7) сопровождается нарушением сознания и даже комой. В структурах головного мозга развиваются глубокие функциональные изменения.

Гипоксическая-ишемическая кома с существенным вкладом гипоксии возможна у новорожденных в случае недостаточности дыхания. Гипоксическая кома является также терминальной стадией астматического статуса - осложнения бронхиальной астмы. Коматозное состояние может развиваться вследствие диффузной легочной обструкции на фоне декомпенсированного дыхательного ацидоза и выраженной гиперкапнии (высокой концентрации CO_2) [7, 58].

В клиническом исследовании Zandbergen с соавт. проведена попытка выявить наиболее информативные биохимические предикторы выхода из аноксической-ишемической комы – в сыворотке и в цереброспинальной жидкости (CSF). Отсутствие ложно-положительных результатов показано только по показателям CSF – изофермент креатинкиназы (СКВВ), нейрон-специфичная енолаза, ЛДГ и аспарагиновая аминотрансфераза. Тем не менее, проведя работу на 802 больных, авторы считают такое количество недостаточным для окончательных выводов [34].

Тяжелые коматозные состояния, связанные с глобальным ишемическим повреждением мозга, создают угрозу кардиоваскулярной дисфункции, вплоть до остановки сердца [20]. Имеется работа, к сожалению только 20-летней давности [59], в которой показан генерализованный мембранный дефект при коматозных состояниях, вызывающий аномалии в клетках ЦНС, сердца и сосудов, с

изменениями как в мембранах клеток, так и в гликокаликсе. О дальнейших подобных исследованиях не сообщается.

4. ПЕЧЕНОЧНАЯ (ГЕПАТИЧЕСКАЯ) КОМА.

Печёночная кома представляет собой возможное следствие и результат прогрессирования гепатической энцефалопатии, которая может развиваться при выраженных заболеваниях печени – при циррозе или при острой печеночной недостаточности (ALF, acute liver failure), сопровождающихся массивным некрозом печёночных клеток. Гепатическая энцефалопатия – предшественник гепатической комы – это клиническое появление хронического отёка мозга низкой степени, развивающегося при печеночных заболеваниях и вызывающего изменения согласованных межклеточных взаимодействий разных мозговых клеток [23]. Причинами такого состояния могут быть также вирусный гепатит, отравления гепатотропными токсическими веществами или повышенное, чрезмерное для больных с ALF, потребление белка. Внешними проявлениями гепатической энцефалопатии на начальных этапах могут быть нейропсихиатрические отклонения, поведенческие изменения, однако лежащие в основе его процессы косвенной деградации участков мозга могут привести и к глубокой коме.

Отмечают высокий процент случаев энцефалопатии у больных циррозом печени - 50-70% [60]. Специфические проявления мозговых нарушений у таких больных были убедительно показаны с применением морфологических методов на патологоанатомическом материале [61].

Механизмы цепи процессов, приводящих от поражения печени к мозговым нарушениям, изучались многими исследователями. Первым звеном считается острый массивный некроз печёночных клеток в результате воздействия инфекционных или гепатотоксических агентов, а также хронических диффузных заболеваний печени. Благодаря уменьшению числа функционирующих гепатоцитов печень в этих случаях недостаточно метаболизирует вещества, содержащиеся в портальной крови, и эндогенные нейротоксины могут проникать через гематоэнцефалический барьер, повреждая мозговые клетки. Тем самым мозговые повреждения оказываются вторичными - как результат действия тех или иных метаболитов, характерных для острых печеночных заболеваний и накапливающихся в крови вследствие повышенного поступления в кровоток из кишечника или при некрозе печеночных клеток - аммиака, фенолов, ароматических и содержащих серу аминокислот и др. Долгое время не было ясности в том, какие из них являются основными “виновниками” поражения клеток мозга. В ранних работах отмечалось влияние “аминокислотного дисбаланса”, возникающего в крови при печеночной недостаточности - снижения уровня разветвленных аминокислот и повышения ароматических [62, 63], что могло рассматриваться как фактор изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера и активности ионных каналов [64].

Однако к настоящему времени в многочисленных исследованиях на экспериментальных животных - в основном на моделях крыс, и, реже, свиней - показано, что в основе гепатической комы лежит в первую очередь накопление в крови аммония [9, 13, 44, 45]. Основа для таких заключений была положена классическими опытами И.П. Павлова в 1893 г., на которые продолжают ссылаться и сейчас [9]: при выключении печени с помощью фистулы из системы кровообращения у собак повышался уровень аммиака в крови и развивалось тяжёлое токсическое состояние, сопровождающееся атаксией (расстройством моторики), слепотой, отсутствием реакции на боль, повышенной возбудимостью, судорогами [65]. В гепатоцитах, поврежденных при заболеваниях печени, нарушается орнитинный цикл, при котором удаляется аммоний, существенная часть которого образуется в желудочно-кишечном тракте при бактериальном дезаминировании аминокислот [66]. Это приводит к резкому возрастанию его концентрации в крови - у 90% больных с гепатической энцефалопатией уровень аммония повышен, и прием с пищей белка или других азотистых продуктов

приводит к появлению симптомов нарушения функции нервной системы. Повышено содержание аммония и в головном мозге таких больных [65].

На моделях острой печеночной недостаточности, вызываемой лигированием крупных сосудов и протоков или введением токсинов (тиоацетамида, тиопентала, барбитуратов) [9, 13 и др.], показано резкое повышение захвата аммония мозгом, в основном специфическими клетками астроцитами (возможно повышение в 45 раз). Причем это обусловлено не только его высокой концентрацией в крови, но также и косвенным воздействием уровня артериального аммония на повышение проницаемости гемато-энцефалического барьера. Показана более высокая скорость захвата аммония мозгом у больных с гепатической энцефалопатией.

В астроцитах мозга аммоний реагирует с глутаматом с образованием глутамина. Повышенное количество глутамина внутри астроцита вызывает осмотический дисбаланс, приводящий к изменению формы клеток, их набуханию, что вызывает дисфункцию этих функционально важных мозговых клеток. Изменения функций астроцитов играют основную роль в патогенезе мозговых изменений, вторичных при ALF или циррозе печени, сопровождающихся гипераммониемией. Астроцит – основной элемент сопряжения активности нейронов с церебральным кровотоком (CBF, cerebral blood flow), поэтому дисфункция астроцитов может привести к патологическим последствиям, каждое из которых способствует коматозному состоянию:

- 1) дисфункция нейронов, изменение нейротрансмиссии;
- 2) воздействие на церебральный кровоток; его нарушения могут вызвать церебральную гиперемию (накопление и застой крови), что, в свою очередь, может привести к последствиям, сходным с ишемией (описанным выше при рассмотрении гипоксической-ишемической энцефалопатии), т.е. энергетическому “голоду” нейронов и таким образом к возникновению комы;
- 3) набухание астроцитов может способствовать отеку мозга; при всех формах гепатической энцефалопатии возрастает количество воды в мозге, с соответствующими осмотическими нарушениями, также повышающими риск мозговой ишемии и коматозного состояния [37].

Предполагается также роль глутамина в развитии аномалий в мозговом кровотоке, что влечет за собой недостаточность доставки субстратов [13].

Возможны и непосредственные эффекты высоких концентраций аммония:

- ингибирование экстрюзии Cl^- из постсинаптических нейронов, влияющее на их функцию;
- влияние на энергетические процессы в мозге через ингибирование α -кетоглутаратдегидрогеназы и свойства митохондрий [67].

Введение аммония крысам с операционным повреждением печени снижало АТФ в мозге и приводило к коме. Показано, что у больных с циррозом печени и с ALF повышение концентрации аммония в артериальной крови сопряжено с высоким риском поражения мозга и комы.

В то же время у 10% больных с гепатической энцефалопатией отмечается нормальный уровень аммония в крови [68]. Поэтому некоторыми авторами на основании экспериментальных исследований обсуждается также возможное участие в развитии гепатической комы – и лежащей в ее основе гепатической энцефалопатии – и других факторов. Из “неаммонийных” факторов наибольшее внимание в литературе уделено ингибированию специфических рецепторов на синаптической мембране, чувствительных к бензодиазепинам (лекарственным препаратам типа барбитуратов). Лигандом для этих рецепторов может служить и γ -аминомасляная кислота (ГАМК или GABA), которая присутствует в повышенных количествах у больных с гепатической энцефалопатией. Показано, что связывание ГАМК с этими рецепторами вызывает эффект, сходный с таковым бензодиазепинов и приводящий – через цепь рецепторных реакций – к ингибированию нейротрансмиссии. В экспериментах на кроликах наблюдали сходство проявлений индуцированной галактозамином печеночной комы с комой,

индуцированной пентобарбиталом или диазепамом. Отсюда Schäfer в 1980 г. высказал предположение о возможности участия в патогенезе печёночной комы тех же бензодиазепиновых рецепторов - за счет их взаимодействия с ГАМК [69, 70]. Это было подтверждено нормализующим действием на печёночную энцефалопатию антагонистов этих рецепторов (например, флумазенила) [60, 71-74]. Одно время эта теория существовала параллельно с “гипераммонийной”, как бы опровергая её [75], до тех пор, пока Basile и Jones не выявили сопряжённость этих двух теорий, показав способность ионов аммония в определенном интервале концентраций к активации в мозге взаимодействия GABA с бензодиазепиновыми рецепторами [76].

Обсуждается участие и других факторов, которые могут способствовать печёночной энцефалопатии:

1) *образования NO*, показанного при интоксикации крыс аммонием: NO может быть медиатором церебральной гиперемии при ALF. В культуре астроцитов под действием аммония повышался захват аргинина – субстрата NOS (NO-синтазы). На моделях крыс при интоксикации аммонием показано, что источником NO является индуцибельная форма NOS (iNOS). Но роль NO в развитии церебральной гиперемии при ALF пока не ясна (высказываются только предположения);

2) *оксидативного/нитрозативного (O/N) стресса*: аммоний увеличивал образование свободных радикалов в культуре астроцитов [77], а также нитрование белков. В качестве возможного механизма предполагают активацию глутаматом рецепторов для входа Ca^{2+} , что запускает продукцию митохондриями активных форм кислорода. Увеличение iNOS повышает продукцию и пероксинитрита, приводящую к нитрации белков. Полагают, что O/N-стресс может влиять на экспрессию или активность ферментов, включенных в CBF [77, 78];

3) *цитокинов*, воспалительных компонентов. В связи с данными, показавшими, что TNF- α индуцирует набухание астроцитов *in vitro*, предполагают, что возникающий при ALF воспалительный ответ усугубляет гипоксическую-ишемическую энцефалопатию и развитие нейрологических осложнений [22, 23]. Предположили, воспалительные компоненты могут играть роль вторичных мессенджеров, взаимодействующих с рецепторами эндотелиальных клеток сосудов мозга. Возможно также влияние цитокинов на проницаемость гематоэнцефалического барьера [13, 79].

4) Косвенные данные указывают на потенциальную роль *простагландинов* в медиации церебральной гиперемии при ALF – через влияние на циклооксигеназу;

5) Высказывалось также предположение о влиянии накапливающихся при ALF метаболитов *на экспрессию генов некоторых белков*, существенных для функционирования ЦНС [9];

6) *Нарушение кислотно-щелочного равновесия*: для больных ALF характерна гиперлактатемия, часто вызывающая метаболический ацидоз. В мозге больных с глубокой комой при микродиализе показана повышенная концентрация внеклеточного лактата, что влияет на pH и вазодилатацию, подобно эффекту лактоацидоза при сахарном диабете [24]. Наряду с этим, в ряде случаев у больных печёночной энцефалопатией могут возникать и противоположные изменения pH - вследствие метаболического алкалоза, который может проявиться как побочный эффект от введения диуретиков или относительно редко встречающегося респираторного алкалоза. Последний возникает в результате стимулированной аммиаком гипервентиляции лёгких, увеличения глубины и частоты дыхания, что приводит к гипокапнии (недостаточности CO_2). В то же время нельзя не отметить, что в литературе в последние годы таким нарушениям в связи с гепатической энцефалопатией уделяется внимание лишь в немногих работах – всего 4 статьи за 18 лет [80-83] по сравнению с 97-ю, посвященными влиянию уровня аммония, и 39-ю по участию GABA и бензодиазепиновых рецепторов

(см. выше). Однако и эти работы относятся к поражениям печени и не рассматривают коматозных состояний.

Таким образом, гепатическая энцефалопатия, включая коматозное состояние, представляется как результат вторичного воздействия на клетки мозга накапливающегося в крови избыточного количества аммония, наряду с сопутствующим комплексным влиянием ряда других факторов, которые могут развиваться при резко выраженной печеночной недостаточности. В то же время патогенез гепатической энцефалопатии всё ещё не считают полностью выясненным [73, 84].

5. ЛЕЧЕНИЕ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ.

Кома может развиваться как внезапно, так и постепенно, в течение нескольких часов или дней. При этом возможно сначала слабо выраженное её проявление – так называемая “прекома” - при сохранении всех рефлексов, но с расстройством сознания и заторможенностью, с дальнейшим прогрессированием. Поэтому очень важно своевременно начатое лечение. Лечение коматозных состояний условно разделяют на базисную и дифференцированную терапию. Базисный подход является общим для всех видов коматозных состояний и включает традиционные приемы стабилизации дыхания, и кровообращения, коррекции функций сердечно-сосудистой системы и внутричерепного давления, восполнения энергетических потребностей и т. д. Дифференцированная терапия зависит от исходной причины или заболевания, инициирующего кому [1].

В терапии гепатической комы применяется три основные взаимно дополняющие друг друга терапевтические стратегии [84]:

- 1) лечение (точнее - прекращение прогрессирования) вторичного поражения клеток ЦНС, т.е. энцефалопатии, проявлением которого явилось коматозное состояние,
- 2) серия мероприятий, направленная на детоксикацию организма и коррекцию гемостаза, и

- 3) интенсивная терапия исходного звена заболевания – т.е. лечение печени.

5.1. Лечение энцефалопатии как непосредственной причины коматозного состояния.

5.1.1. Снижение гипераммониемии.

В лечении гепатической энцефалопатии основное место занимают мероприятия, направленные на снижение её основного патогенетического фактора – гипераммониемии. При этом терапия направлена по двум путям:

- подавления реакций образования аммония;
- активация процессов связывания и выведения аммония, циркулирующего в крови.

Так как значительная часть аммония в крови является продуктом в том числе жизнедеятельности кишечных бактерий, расщепляющих аминокислоты, то применяются средства, направленные как на снижение количества белка в кишечнике, так и на борьбу с аммониегенными бактериями [84]. Наряду с деконтаминацией кишечника ограничивают прием белков с пищей (до 0,5 г/кг в сутки) и используют невсасывающиеся в тонком кишечнике антибактериальные препараты – полусинтетические **пенициллины, аминогликозиды, метронидазол** [66, 68, 85], **рифаксимин** [86]. Для этой же цели при гепатической коме применяют **лактозу** (синтетический дисахарид β -1,4-галактозидофруктозу) [84, 87].

С целью снижения уровня аммония в крови применяют связывающие его **производные орнитина** - орнитин- β -кетоглюконат (орницетил), орнитин-L-аспартат или L-орнитин-фенилацетат [88, 89]. Другие препараты, способствующие включению избыточного аммония в реакции синтеза мочевины, - это **карнитин** и препараты **цинка**: исходя из данных о снижении при его дефиците активности ферментов, катализирующих эти реакции, карбамоилфосфатсинтетазы и орнитин карбамоилтрансферазы, на основании чего ионы цинка считают их кофактором. [68, 85]. Тому же способствует и комплексный инфузионный препарат “**Гепасол А**”: входящие в его состав L-аргинин и L-яблочная кислота участвуют в орнитиновом

цикле (в форме аргининосукцината), а сорбит, превращаясь во фруктозу, восполняет энергетические затраты организма [64].

5.1.2. Торможение ингибирования нейротрансмиссии.

Для лечения другого существенного, хоть и менее распространенного патогенетического звена гепатической комы – ингибирования нейротрансмиссии путем воздействия ГАМК на бензодиазепиновые рецепторы – используют **флумазенил** [60], хотя он не приводит к полному регрессу симптомокомплекса печеночной энцефалопатии [90]. В многоцентровом исследовании на 641 больных улучшение состояния наблюдалось у 27% больных, получавших **флумазенил**, по сравнению с 3% в группе плацебо. Невысокий процент положительного ответа обусловлен, по всей вероятности, относительно невысокой частотой случаев развития заболевания по ГАМК-рецепторному механизму (на которое направлен этот препарат), по сравнению с преобладающим механизмом – через гипераммониемию. Отмечают эффективность флумазенила для кратковременного использования у больных с энцефалопатией на фоне цирроза, но отсутствие таковой для длительного рутинного лечения [71].

Группа авторов сообщила об использовании для торможения прогрессирования гепатической энцефалопатии (и тем самым развития коматозного состояния) у больных с циррозом печени **оксибутирата натрия**, снимающего психомоторное возбуждение, иногда свойственное состоянию прекомы [91]; однако в других работах о применении такого подхода не сообщалось.

5.2. Коррекция гемостаза и детоксикация.

Существенным в лечении коматозных состояний является и коррекция гемостаза, способствующая дезинтоксикационному действию. Используют переливание плазмы, растворы альбумина [85], применяют инфузионную терапию и форсированный диурез, высокая эффективность которого показана особенно при I степени комы (выраженная оглушенность, сон, но сохранение способности к простым движениям).

Для инфузионной терапии используют слабые растворы глюкозы в сочетании с солевыми растворами. Последние уменьшают сгущение крови и метаболический ацидоз, улучшают капиллярное кровообращение, оказывают дезинтоксикационное действие, корректируют электролитные расстройства. В России для этой цели используют **трисоль** (раствор хлоридов натрия и калия и гидрокарбоната натрия). Эффективным оказалось включение в эту инфузионную систему также и **гемодеза** (поливинилпирролидона). В терапию включают также реополиглюкин (низкомолекулярный декстран) – для предотвращения и лечения микроциркуляторных расстройств, развивающихся при остром массивном некрозе гепатоцитов [91]. Показан также положительный эффект **маннитола** – его назначение повышало процент выживших больных с 5,9 до 41% [92]. Коррекция гемостаза при коматозных состояниях иногда включает введение **гепарина, фибриногена, аминокaproновой кислоты** [85].

Необходимо подчеркнуть, что инфузионная терапия должна проводиться строго под контролем диуреза, так как неадекватное введение жидкости может повысить степень отека мозга, возникающего при комагенной печеночной недостаточности и являющегося, как отмечалось выше, основной причиной гепатической энцефалопатии [23].

При гепатической коме в результате экзогенных интоксикаций, вызывающих гепатическую энцефалопатию, должна быть в первую очередь осуществлена элиминация токсического этиологического фактора заболевания печени – путем промывания желудка, высокоочистительных клизм и т. п. Удаление токсических метаболитов, так же как и эндогенных токсинов, проводится также с применением перитонеального желудочно-кишечного диализа, гемодиализа и гемосорбции [93, 94]. Эффективность данных мероприятий зависит напрямую от времени, прошедшего с момента отравления.

В ряде случаев для лечения токсических гепатитов используются **антидоты**. Например, сообщается об использовании **N-ацетилцистеина** (флюимуцина)

при лечении отравления парацетомолом – 300 мг/кг в течение 20 часов, причём наибольшая эффективность достигалась при введении в первые 8 часов после отравления [85].

5.3. Лечение печени как первичного звена коматозного состояния при гепатической энцефалопатии.

Для повышения дезинтоксикационной функции пораженной печени в инфузионную терапию включают недавно предложенный препарат **реамберин**, содержащий раствор янтарной кислоты и усиливающий компенсаторную активность аэробного гликолиза, что способствует репаративной регенерации гепатоцитов. Эффективность препарата повышается и за счет его умеренного диуретического действия [95].

Наряду с этим применяется традиционная гепатопротекторная терапия. В случаях печеночной комы как результата вирусного гепатита в фазе прекомы возможно применение рекомбинантного **интерферона** или **ламивудина** (при гепатите В). В то же время сообщалось и о риске усиления печеночной энцефалопатии при назначении α -интерферона при циррозах вирусной этиологии [96].

Проводятся мероприятия по лечению печёночной недостаточности. Применяется **липоевая кислота** – неспецифический активатор регенеративных процессов [97], а также препарат **гептрал** (адemetионин, аденозилметионин), активирующий метаболические процессы в гепатоцитах. Последний показал положительный эффект у пациентов с хронической печеночной недостаточностью и энцефалопатией, однако без развившейся комы [98].

В то же время в литературе описаны отдельные попытки, в основном, в эксперименте, использования других лечебных подходов.

На модели у крыс показан положительный эффект **орексина-А** при ишемическом повреждении мозга [51]. При гипоксическом-ишемическом повреждении мозга новорожденных крыс наблюдали нейропротекторный эффект сосудистого эндотелиального фактора роста (**VEGF**), показавшего ранее защитный эффект против ишемического повреждения [52]. В другом исследовании, на модели ишемического повреждения у собак, достигаемого гипотермическим снижением циркуляции, показано положительное действие **вальпроевой кислоты** - антиконвульсанта [54]. В противоположность этому, на модели печёночной комы у крыс, полученной как результат острой печеночной недостаточности, мягкая гипотермия оказывала лечебный эффект, снижая образование опухоли мозга [39].

При травматическом поражении мозга у детей использовали гиперосмолярную терапию – сочетание **маннитола** с **гипертоническим солевым раствором** [30]. В обзоре Secades и Lorenzo рассматриваются положительные эффекты при различных заболеваниях мозга **цитиколина** (citicoline) – CDP-холина, предшественника синтеза мембранных фосфолипидов. Отмечается его способность ускорять выход больных из состояния травматической комы [99].

Показаны также положительные результаты при использовании эссенциальных фосфолипидов. Впервые это было показано более 30 лет назад на препарате эссенциале [100], однако и в настоящее время отмечается целесообразность использования фосфолипидов при всех печеночных нарушениях - “от простых нарушений функций печени до гепатической комы” Отмечается, что “лечение гепатической комы на основе цирроза включает лечение цирроза” [101]. В этом отношении следует отметить перспективность недавно разработанного в ГУ НИИ БМХ и уже широко используемого в клинической практике фосфолипидного гепатопротекторного препарата **фосфоглив** [102]. Препарат, состоящий из соевых фосфолипидов с добавлением иммуностимулирующего и противовирусного компонента – глицирризиновой кислоты из корня солодки, - показал высокую эффективность (превышающую таковую для эссенциале) при заболеваниях печени любой этиологии, включая циррозы, что позволяет предполагать целесообразность его использования и при гепатической

энцефалопатии. Этому должна способствовать форма препарата в виде наночастиц (~50 нм), способствующих проникновению в клетку и репарирующих поврежденные мембраны гепатоцитов, инициируя тем самым восстановление их жизнеспособности и осуществление детоксицирующих реакций.

Можно полагать, что дальнейшее развитие и прогрессирование технологии получения фосфолипидных препаратов в форме наночастиц повысит их терапевтическую эффективность. Кроме этого, исходя из данных, показавших тенденцию к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера у крыс с моделью гепатической комы (по проникновению красителя) [103], нельзя исключить также при коме возможности проникновения фосфолипидных наночастиц в мозговую ткань, с репарацией мембран повреждённых астроцитов. Можно предположить также целесообразность включения новых фосфолипидных нанопрепаратов в комплекс терапии и при другом виде комы - гипоксической-ишемической. Это коматозное состояние сопряжено с недостатком кровоснабжения, а печень – так же как почки и головной мозг – является органом, наиболее к этому чувствительным. Поэтому, возможно, что, по аналогии с лечением других состояний, также сопряженных с нарушением кровотока – гестозов [104], включающем гепатопротекторную терапию [105], последняя может оказаться полезной и для больных с гипоксической ишемической комой, способствуя удалению печенью токсичных метаболитов, накапливающихся в крови из-за недостаточности мозгового кровообращения и некроза нейрональных клеток. В этом отношении фосфолипидные нанопрепараты – типа фосфоглива [102], а также его более усовершенствованных наноформ, возможно с включением других лекарственных веществ, могли бы в дальнейшем способствовать более эффективной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stevens R.D., Bhardwaj A. (2006) Crit. Care Med., **34**, 31-41.
2. Liesiene R., Uloziene I., Kevalas R., Grinkeviciute D. (2006) Medicina (Kaunas), **42**(5), 355-361.
3. Heim C., Schoettker P., Spahn D.R. (2004) Anaesthesist., **53**, 1245-1255.
4. Ryan C.J., Anilkumar T., Ben-Hamida A.J., Khorsandi S.E., Aslam M., Pusey C.D., Gaylor J.D., Courtney J.M. (2001) Artif. Organs, **5**, 109-118.
5. Stanczak D.E. (1998) Neuropsychol. Rev., **8**, 191-201.
6. Watanabe A. (1998) J. Gastroenterol. Hepatol., **13**, 752-760.
7. Biagas K. (1999) Curr. Opin. Pediatr., **11**, 223-228.
8. Laureys S., Owen A.M., Schiff N.D. (2004) Lancet Neurol., **3**, 537-546.
9. Jalan R., Shawcross D., Davies N. (2003) Int. J. Biochem. Cell Biol., **35**, 1175-1181.
10. Michelson D.J., Ashwal S. (2004) Semin. Pediatr. Neurol., **11**, 105-118.
11. Vendrame M., Azizi S.A. (2007) BMC Neurol., **7**, 18-22.
12. Miyamoto O., Auer R.N. (2000) Neurology, **54**, 362-371.
13. Vaquero J., Chung C., Blei A.T. (2004) Metabolic Brain Disease, **19**, 177-194.
14. Буеверов А.О., Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю. (2001) Русс. Мед. Журнал, Бол. орг. пищевар., **3**(1), 25-27.
15. Pepper K., Jaowattana U., Starsiak M.D., Halkar R., Hornaman K., Wang W., Dayamani P., Tangpricha V. (2007) J. Gen. Intern. Med., **22**, 1042-1046.
16. Eggers V., Schilling A., Kox W.J., Spies C. (2003) Anaesthesist., **52**, 294-303.
17. Schiff H.B., Sabin T.D. http://www.wiserwiki.com/Alterations_in_Mental_State:_Coma
18. Городецкий В.В., Скворцова В.И., Демидова И.Ю., Тополянский А.Б., Круглов В.А. <http://medinfo.ru/article/103/118666/>
19. Agamanolis D. CEREBRAL ISCHEMIA AND STROKE. Neuropathology. Chapter two. <http://www.neuropathologyweb.org/chapter2/chapter2aHIE.html>
20. Hoesch R.E., Koenig M.A., Geocadin R.G. (2008) Crit. Care Clin., **24**, 25-44.

21. *Jalan R., Williams R.* (2001) *J. Hepatol.*, **34**, 940–942.
22. *Wright G., Jalan R.* (2007) *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, **21**, 95–110.
23. *Häussinger D., Kircheis G.* (2002) *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, **91**, 957–963.
24. *Hensen J.* (2003) *Internist. (Berl.)*, **44**, 1260–1274.
25. *Radermecker R.P., Scheen A.J.* (2004) *Rev Med Liege.*, **59**, 265–269.
26. *Weiss N., Galanaud D., Carpentier A., Naccache L., Puybasset L.* (2007) *Crit. Care*, **11**, 230.
27. *Morgalla M.H., Bauer J., Ritz R., Tatagiba M.* (2006) *Anaesthesist.*, **55**, 760–768.
28. *Dunham C.M., Ransom K.J., Flowers L.L., Siegal J.D., Kohli C.M.* (2004) *J. Trauma.*, **56**, 482–489.
29. *Wang J.T., Young G.B., Connolly J.F.* (2004) *Can. J. Neurol. Sci.*, **31**, 438–450.
30. *Knapp J.M.* (2005) *AACN Clin Issues.*, **16**, 199–211.
31. *Bader M.K., Arbour R., Palmer S.* (2005) *AACN Clin. Issues*, **16**, 526–541.
32. *Fischer C., Mutschler V.* (2002) *Ann. Readapt. Med. Phys.*, **45**, 448–455.
33. *Rothstein T.L.* (2000) *J. Clin. Neurophysiol.*, **7**, 486–497.
34. *Zandbergen E.G., de Haan R.J., Hijdra A.* (2001) *Intensive Care Med.*, **27**, 1661–1667.
35. *Wall C.R.* (2000) *Am. Fam. Physician.*, **62**, 2485–2490.
36. *Heidler M.D.* (2008) *Rehabilitation (Stuttg)*, **47**, 23–30.
37. *Vaquero J., Chung C., Blei A.T.* (2003) *Ann. Hepatol.*, **2**, 12–22.
38. *Finnie J.W., Blumbergs P.C.* (2002) *Vet. Pathol.*, **39**, 679–689.
39. *Rose C., Michalak A., Pannunzio M., Chatauret N., Rambaldi A., Butterworth R.F.* (2000) *Hepatology*, **31**, 872–877.
40. *Roger V., Balladur P., Honiger J., Delelo R., Baudrimont M., Robert A., Calmus Y., Capeau J., Nordlinger B.* (1996) *Chirurgie*, **121**, 470–473.
41. *Coen M., Hong Y.S., Clayton T.A., Rohde C.M., Pearce J.T., Reily M.D., Robertson D.G., Holmes E., Lindon J.C., Nicholson J.K.* (2007) *J. Proteome Res.*, **6**, 2711–2719.
42. *Miyanaga K., Yoshioka T., Nakagawa H., Kitahara T., To H., Ichikawa N., Nakashima M., Nishida K., Nakamura J., Sasaki H.* (2008) *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 1585–1589.
43. *Harputluoglu M.M., Demirel U., Ciralik H., Temel I., Firat S., Ara C., Aladag M., Karıncaoglu M., Hilmioglu F.* (2006) *Hum. Exp. Toxicol.*, **25**, 705–713.
44. *Ivnitsky J.J., Rejniuk V.L., Schäfer T.V., Malakhovsky V.N.* (2006) *Toxicology*, **224**, 184–190.
45. *Рейнюк В.Л., Шеффер Т.В., Малаковский В.Н.* (2007) *Бюлл. эксп. биол. мед.*, **143**, 337–340.
46. *Rodrigo R., Felipo V.* (2006) *Neurochemistry International*, **48**, 472–477.
47. *Hayashi S., Watanabe A., Shiota T., Obata T., Takei N., Sakata T., Nagashima H.* (1982) *Gastroenterol. Jpn.*, **17**, 538–541.
48. *Díaz-Muñoz M., Tapia R.* (1988) *Neurochem. Res.*, **13**, 37–44.
49. *Newsome P.N., Plevris J.N., Nelson L.J., Hayes P.C.* (2000) *Liver transplantation*, **6**, 21–31.
50. *Chu C.J., Lee F.Y., Wang S.S., Chang F.Y., Lin H.C., Wu S.L., Chan C.C., Tsai Y.T., Lee S.D.* (2000) *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, **63**, 263–269 [Chinese] PMID: 10820904 [PubMed - indexed for MEDLINE]
51. *Jia X.B., Li L.S., Ye J.N., Zhang X.* (2008) *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, **20**, 361–364 [Chinese] ID:18549720 [indexed for MEDLINE]
52. *Feng Y., Rhodes P.G., Bhatt A.J.* (2008) *Pediatr Res.*, [Epub. ahead of print] PMID: 18535483]
53. *Ishida A., Ishiwa S., Trescher W.H., Nakajima W., Lange M.S., Blue M.E., Johnston M.V.* (2001) *Exp. Neurol.*, **168**, 323–333.
54. *Williams J.A., Barreiro C.J., Nwakanma L.U., Lange M.S., Kratz L.E., Blue M.E., Berrong J., Patel N.D., Gott V.L., Troncoso J.C., Johnston M.V., Baumgartner W.A.* (2006) *Ann. Thorac. Surg.*, **81**, 2235–2241.

55. *de Courten-Myers G.M., Xi G., Hwang J.H., Dunn R.S., Mills A.S., Holland S.K., Wagner K.R., Myers R.E.* (2000) *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**, 82-92.
56. *Johnston M.V.* (1997) *Brain Dev.*, **19**, 235-239.
57. *Hekmatpanah J.* (2007) *Surgical Neurology*, **67**, 564-571.
58. *Garnier Y., Coumans A.B., Jensen A., Hasaart T.H., Berger R.* (2003) *J. Soc. Gynecol. Investig.*, **10**, 450-459.
59. *Dhalla N.S., Pierce G.N., Innes I.R., Beamish R.E.* (1985) *Can. J. Cardiol.*, **1**, 263-281.
60. *Goulenok C., Bernard B., Cadranel J.F., Thabut D., Di Martino V., Opolon P., Poynard T.* (2002) *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **16**, 361-372.
61. *Blei A.T.* (2008) *Crit. Care Clin.*, **24**, 99-114.
62. *Swain M., Butterworth R.F., Blei A.T.* (1992) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1544626?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum *Hepatology*, **15**, 449-453.
63. *Butterworth R.F., Giguère J.F.* http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3508243?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum (1986) *Metab. Brain Dis.*, **1**, 221-228.
64. *Журавель С.В.* (2004) *Consilium medicum*, **6**(6), 421-423.
65. *Нусевич Н.И., Учайкин В.Ф.* (1982) Тяжёлые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей. Медицина, М.
66. *Bongaerts G., Severijnen R., Timmerman H.* (2005) *Med. Hypotheses*, **64**, 64-68.
67. *Bai G., Rama Rao K.V., Murthy C.R., Panickar K.S., Jayakumar A.R., Norenberg M.D.* (2001) *J. Neurosci. Res.*, **66**, 981-999.
68. *Шерлок Ш., Дули Д.* (1999) Заболевания печени и жёлчных путей (пер. с англ.), Гэотар Медицина, М.
69. *Schäfer D.F., Fowler J.M., Brody L.E., Jones E.A.* (1980) *Gastroenterology*, **79**, 1052.
70. *Schäfer D.F., Fowler J.M., Munson P.J., Thakur A.K., Waggoner J.G., Jones E.A.* (1983) *J. Lab. Clin. Med.* **102**, 870-880.
71. *Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C.* (2004) *Cochrane Database Syst Rev.*, **2**, CD002798
72. *Ahboucha S., Butterworth R.F.* (2004) *Metab Brain Dis.*, **19**, 331-343.
73. *Ahboucha S., Butterworth R.F.* (2005) *Metab Brain Dis.*, **20**, 425-437.
74. *Faint V.* (2006) *Nurs. Crit. Care*, **11**, 69-74.
75. *Mas A.* (2006) *Digestion*, **73**, Suppl 1, 86-93.
76. *Basile A.S., Jones E.A.* (1997) *Hepatology*, **25**, 1303-1305.
77. *Murthy C.R., Rama Rao K.V., Bai G., Norenberg M.D.* (2001) *J. Neurosci. Res.*, **66**, 282-288.
78. *Thiemermann C., McDonald M.C., Cuzzocrea S.* (2001) *Crit Care Med*, **29**, 223-224.
79. *Osburg B., Peiser C., Dümling D., Schomburg L., Ko Y.T., Voigt K., Bickel U.* (2002) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **283**, E899-E908.
80. *Bernuau J.* (1990) *Rev. Prat.*, **40**, 1652-1655 [French], PMID: 2371517 [PubMed - indexed for MEDLINE]
81. *Toda G.* (1992) *Nippon Rinsho*, **50**, 2185-2190 [Japanese]. PMID: 1434010 [PubMed - indexed for MEDLINE]
82. *Ahya S.N., José Soler M., Levitsky J., Batlle D.* (2006) *Semin. Nephrol.*, **26**, 466-470.
83. *Charalabopoulos K., Peschos D., Zoganas L., Bablekos G., Golias C., Charalabopoulos A., Stagikas D., Karakosta A., Papathanasopoulos A.* (2007) *Int. J. Med. Sci.*, **4**, 94-97.
84. *Gerber T., Schomerus H.* (2000) *Drugs*, **60**, 1353-1370.
85. *Майер К.-П.* (2004) Гепатит и последствия гепатита. Изд. 2 (пер. с нем.), Гэотар Медицина, М.

86. *de Melo R.T., Charneski L., Hilas O.* (2008) *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **65**, 818-822.
87. *Kalaitzakis E., Björnsson E.* (2007) *Hepatology*, **46**, 949-950.
88. *Stadlbauer V., Tauss J., Portugaller H.R., Stiegler P., Iberer F., Stauber R.E.* (2007) *Metab. Brain Dis.*, **22**, 45-50.
89. *Jalan R., Wright G., Davies N.A., Hodges S.J.* (2007) *Med. Hypotheses*, **69**, 1064-1069.
90. *Богомолов П.О., Цодиков Г.В.* (2003) *Русс. мед. журн., Бол. орг. пищевар.*, **5**(2), 76-80.
91. *Михайленко А.А., Покровский В.И.* (1997) *Отёк-набухание головного мозга при коматозных состояниях у инфекционных больных. Медицина, М.*
92. *Saraswat V.A., Saksena S., Nath K., Mandal P., Singh J., Thomas M.A., Rathore R.S., Gupta R.K.* (2008) *World J. Gastroenterol.*, **14**, 4168-4178.
93. *Nalesso F.* (2005) *Int. J. Artif. Organs*, **28**, 731-738.
94. *de Pont A.C.* (2007) *Curr. Opin. Crit. Care*, **13**, 668-673.
95. *Оболенский С.В.* <http://www.critical.ru/consult/pages/reamberin.htm>
96. *Miyake Y., Iwasaki Y., Takaki A., Fujioka S., Takaguchi K., Ikeda H., Kobashi H., Sakaguchi K., Shiratori Y.* (2008) *Intern. Med.*, **47**, 1293-1299.
97. *Dünschede F., Erbes K., Kircher A., Westermann S., Seifert J., Schad A., Oliver K., Kiemer A.K., Theodor J.* (2006) *World J. Gastroenterol.*, **12**, 6812-6817.
98. *Medina J., Moreno-Otero R.* (2005) *Drugs*, **65**, :2445-2461.
99. *Secades J.J., Lorenzo J.L.* (2006) *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **28**, Suppl B, 1-56.
100. *Gundermann K.-J.* (1993) *The "essential" phospholipids as a membrane therapeutic. JotA, Szczecin.*
101. *Nutrasal L.L.C.* (2005) <http://www.phoschol.com>
102. *Инатова О.М.* (2005) *Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. Изд. ГУ НИИ БМХ, М.*
103. *Dixit V., Chang T.M.* (1990) *ASAIO Trans.*, **36**, 21-27.
104. *Niehaus L., Meyer B.U., Hoffmann K.T.* (1999) *Nervenarzt.*, **70**, 931-934.
105. *Itai Y., Matsui O.* (1997) *Radiology*, **202**, 306-314.

Поступила: 15. 08. 2008.

COMATOSE STATES: ETIOPATHOGENESIS, EXPERIMENTAL STUDIES, TREATMENT
OF HEPATIC COMA

*O.S. Strekalova¹, V.Ph. Uchaikin¹, O.M. Ipatova¹, T.I. Torkhovskaya¹, N.V. Medvedeva¹,
G.I. Storozhakov², A.I. Archakov¹*

¹Institute of Biomedical Chemistry, Pogodinskaya, 10, Moscow, 119121 Russia; tel. 8-(499) 246-43-56;
e-mail: torti@mail.ru

²Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

The review presents the modern concepts on biochemical mechanisms of processes, that result in comatose states (CS), with emphasis on the search of new therapeutic approaches. CS of various origin causes severe suppression of brain cells functioning and stable unconsciousness. Numerous reasons of various CS are classified into two main groups: primary brain damages (ischemia, tumor, trauma) and secondary damages originating from system injuries in the body (endocrine, toxic e. c.). The most often primary CS is the hypoxic-ischemic one, as result of corresponding encephalopathy. Its mechanism is the brain cells "energy crisis" - because of decreased blood supply or its deficiency by energy substrates or/and by oxygen. Among secondary CS the substantial place takes hepatic coma as a consequence of hepatic encephalopathy in severe liver diseases – cirrhosis, acute liver failure, sharp intoxication. Its main reason is associated with excess of ammonia entering the brain tissue (it accumulates in blood because of lack of its removing by damaged hepatocytes). Ammonia reacts with glutamate in brain astrocytes and the product of this reaction, glutamine, induced osmotic imbalance, that results in change of form and functions of these important brain cells. It induces, in turn, neurons functions damages, changes in neurotransmission and cerebral blood flow and all these may give rise CS. The most of CS studies are carried out in human. Experimental models of hepatic CS are reproduced mainly in rats, the most often by surgery methods. Other models included administration of thioacetamide or D-galactosamine, sometimes in combination with lipopolysaccharide. In earlier studies ammonia administration together with liver damages by ligation or by CCl₄ was used.

The main principles of hepatic coma treatment include the care of encephalopathy, detoxification, and liver treatment. Elaboration of new nanodrugs with increased penetration into tissues and cells, in particular, on the base of phospholipid nanoparticles, may increase substantially the therapeutic efficiency. One of such drug is thought to be a new hepatoprotective preparation phosphogliv – nanoparticles of soy phosphatidylcholine with glycyrrhizic acid. It is supposed, that the further development of phospholipid nanoforms, with minimal particle sizes, may reveal the more action in CS treatment.

Key words: hepatic coma, encephalopathy, hyperammoniemia, models of coma, coma treatment, phospholipid preparations.