

Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени

С.Э. Восканян, Е.В. Найденов✉, А.И. Артемьев, Д.А. Забежинский, К.К. Губарев,
В.С. Рудаков, М.В. Шабалин, Д.С. Светлакова, А.П. Мальцева, Ю.В. Восканян,
А.Г. Найденова, М. Муктаржан, З. Садыхов

ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»,
123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

✉Автор, ответственный за переписку: Евгений Владимирович Найденов, канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e.v.naydenov@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить результаты применения различных схем лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени до и после трансплантации печени и их влияние на частоту и тяжесть печеночной энцефалопатии в периоперационном периоде, а также на течение посттрансплантационного периода.

Материал и методы. В исследование включены 54 пациента с циррозом печени различной этиологии и наличием значимой печеночной энцефалопатии, подвергнутых близкородственной трансплантации печени. В группе сравнения пациенты принимали лактулозу и рифаксимин. В основной группе пациенты принимали лактулозу и рифаксимин в комбинации с L-орнитин-L-аспартатом в дооперационном периоде, и L-орнитин-L-аспартат после трансплантации печени в течение 5 дней.

Результаты. Применение L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии приводило к статистически значимому уменьшению времени выполнения теста связи чисел, улучшению когнитивных функций у больных по шкале Монреальской когнитивной шкалы, уменьшению частоты печеночной энцефалопатии II–III стадии и увеличению частоты печеночной энцефалопатии 0–I стадии в дооперационном периоде. В послеоперационном периоде у больных основной группы было отмечено быстрое снижение тяжелых стадий печеночной энцефалопатии (II–III стадии) в сторону более легких форм (0–I стадии) на 3-и, 5-е и 7-е сутки после трансплантации печени, а также более быстрое восстановление когнитивных функций, более ранние сроки адекватного восстановления сознания, мышечного тонуса, ускорение времени экстубации пациентов, сокращение сроков пребывания в отделении реанимации, а также уменьшение длительности послеоперационного пребывания пациентов в стационаре по сравнению с пациентами контрольной группы.

Заключение. Применение L-орнитин-L-аспартата в комбинированной терапии печеночной энцефалопатии в перитрансплантационном периоде приводит к статистически значимому снижению частоты и тяжести печеночной энцефалопатии, ускоряет реабилитацию больных, сокращает длительность послеоперационного пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: печеночная энцефалопатия, цирроз печени, трансплантация печени, L-орнитин-L-аспартат

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Рудаков В.С. и др. Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени. *Трансплантология*. 2021;13(3):235–247. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-235-247>

Results of using L-ornithin-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy in liver transplantation

S.E. Voskanyan, E.V. Naydenov✉, A.I. Artemev, D.A. Zabezhinskiy, K.K. Gubarev,
V.S. Rudakov, M.V. Shabalin, D.S. Svetlakova, A.P. Maltseva,
Yu.V. Voskanyan, A.G. Naydenova, M. Muktarzhan, Z. Sadykhov
State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
of Federal Medical Biological Agency,
23 Marshal Novikov St., Moscow 123098 Russia

✉Corresponding author: Evgeniy V. Naydenov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of Surgical Department No. 2, Senior Researcher of the Laboratory for New Surgical Technologies of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, e.v.naydenov@mail.ru

Abstract

The aim was to study the results of using various treatment regimens for hepatic encephalopathy for patients with liver cirrhosis before and after liver transplantation and the effect on the incidence and severity of hepatic encephalopathy in the perioperative period, and on the posttransplantation course.

Material and methods. Fifty four patients with cirrhosis of various etiologies and the presence of significant hepatic encephalopathy undergoing living donor liver transplantation were included in the study. In the comparison group, patients took lactulose and rifaximin. In the main group, patients took lactulose and rifaximin in combination with L-ornithine-L-aspartate in the preoperative period, and L-ornithine-L-aspartate after liver transplantation for 5 days.

Results. The use of L-ornithine-L-aspartate in the complex therapy of hepatic encephalopathy led to significantly reduced time of performing the Number Connection Test, the improvement of cognitive functions in patients by the Montreal Cognitive Assessment, a decreased incidence of stage II–III hepatic encephalopathy and an increased incidence of stage 0–I hepatic encephalopathy in the preoperative period. In the postoperative period, patients of the main group showed a rapid decrease in the severe stages of hepatic encephalopathy (stage II–III) towards less severe forms (stage 0–I) on the 3rd, 5th and 7th days after liver transplantation, and also a faster recovery of cognitive functions, an earlier adequate recovery of consciousness, muscle tone, an earlier possibility of extubation, a shorter length of stay in the intensive care unit, and a decreased postoperative hospital length of stay relatively to the patients of the comparison group.

Conclusion. The use of L-ornithine-L-aspartate in the combination therapy for hepatic encephalopathy in the peritransplantation period leads to a significant decrease of the incidence and severity of hepatic encephalopathy, accelerates rehabilitation of patients, reduces postoperative hospital length of stay.

Keywords: hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, liver transplantation, L-ornithine-L-aspartate

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Voskanyan SE, Naydenov EV, Artemev AI, Zabezhinskiy DA, Gubarev KK, Rudakov VS, et al. Results of using L-ornithin-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):235–247. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-3-235-247>

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
МНО – международное нормализованное отношение
ПЭ – печеночная энцефалопатия
ТП – трансплантация печени

ЦП – цирроз печени
LOLA – L-орнитин-L-аспарат
MoCA – Монреальская когнитивная шкала

Введение

Под печеночной энцефалопатией (ПЭ) понимают нейropsychический синдром, развивающийся на фоне тяжелых диффузных поражений печени и проявляющийся расстройствами поведения, сознания, нервно-мышечными нарушениями, обусловленный метаболическими расстрой-

ствами, в основе формирования которого лежат острая печеночно-клеточная недостаточность, диффузные хронические заболевания печени, нарушение дезинтоксикационной функции печени и шунтирование портальной крови [1–7].

ПЭ наиболее часто возникает в результате печеночно-клеточной недостаточности (рассматривается как ведущая причина), а также на фоне

форсированного диуреза, желудочно-кишечных кровотечений, парацентеза, хирургических вмешательств, алкогольных эксцессов, инфекционных заболеваний (в том числе спонтанного бактериального перитонита), повышенного потребления белка, воспалительных заболеваний толстой кишки, запора, портосистемного шунтирования, применения бензодиазепиновых производных или опиатов, гипокалиемии и гиповолемии [1–3, 5].

В современном понимании в основе патогенеза ПЭ лежит токсическое воздействие аммиака на астроциты в результате гипераммониемии и нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [1, 6–8]. При диффузных поражениях печени и развитии портосистемного шунтирования основными причинами гипераммониемии являются повышенное всасывание аммиака в кишке, нарушение детоксикации аммиака в печени, нарушение функции почек и алкалоз из-за хронического употребления диуретиков, истощение их внутрисосудистого объема, а также уменьшение степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах (снижение активности глутаминсинтетазы) [1–3, 7].

Клиническая картина ПЭ многообразна, характеризуется широким спектром нейропсихических проявлений – от минимальных бессимптомных форм (стадия 0 по согласно критериям West–Haven) до комы (стадия 4) [1–3, 5, 7–9].

Коррекция ПЭ до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей и требует большого объема медицинской помощи на протяжении длительного времени [2, 7]. Основными направлениями терапевтических воздействий при ПЭ являются выявление и устранение факторов, вызывающих повреждение печени и провоцирующих развитие/нарастание ПЭ, снижение абсорбции азотсодержащих веществ из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); снижение выраженности портосистемного шунтирования; уменьшение образования и абсорбции аммиака или увеличение его элиминации, уменьшение патологических изменений головного мозга, обусловленных печеночной недостаточностью [1, 7, 8]. С учетом особенностей патогенеза ПЭ терапевтическое лечение, направленное на снижение уровня аммиака в сыворотке крови (в основном, через его ингибирование в ЖКТ) и его удаление наиболее эффективно при ПЭ [1, 3, 7–10]. С этой целью широко используют неадсорбирующийся дисахарид лактулозу, при приеме которого он подвергается метаболическим превращениям под действи-

ем микрофлоры толстой кишки с образованием молочной, уксусной и муравьиной кислот, что сопровождается снижением pH и повышением осмолярности внутрипросветного содержимого, вследствие чего снижаются продукция и абсорбция аммиака, ускоряется пассаж кишечного содержимого, минимизируется воздействие продуктов жизнедеятельности микрофлоры толстой кишки на центральную нервную систему [1–3, 5, 7–10].

Назначение различных пероральных антибиотиков обосновывается их воздействием на микроорганизмы, продуцирующие азотистые соединения в ЖКТ [1, 3, 10]. Однако отсутствуют убедительные доказательства эффективности данных препаратов, кроме того, большое количество возможных нежелательных эффектов препятствует их применению в качестве препаратов «первой линии» при лечении ПЭ [1, 3].

Важное место в лечении ПЭ занимает антибиотик рифаксимин-α, являющийся полусинтетическим производным Рифамицина; он обладает широким спектром антибактериальной активности в отношении большого количества бактерий с биодоступностью 0,5%, которая делает его очень безопасным лекарственным средством [1, 3, 5, 7–11].

Последнее время в практической деятельности при лечении ПЭ активно применяют L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который считается одним из наиболее удачных лекарственных средств, применяемых в настоящее время с целью обезвреживания аммиака [1, 2, 5, 7–10, 12, 13]. Механизм протективного эффекта препарата связан со снижением уровня аммиака крови, происходящим параллельно увеличению образования мочевины, глутамата и глутамина [1, 2, 5, 7, 10, 12, 13]. LOLA обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитинный цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие LOLA, что особо значимо при хронических заболеваниях печени. Применение LOLA доказало свою эффективность не только в снижении гипераммониемии и тяжести этого заболевания, но и в улучшении качества жизни пациентов [3, 9, 12, 13].

Цель исследования. Изучить результаты применения различных схем лечения ПЭ у пациентов с циррозом печени (ЦП) до и после транс-

плантации печени (ТП) и их влияние на частоту и тяжесть ПЭ в периоперационном периоде, а также на течение посттрансплантационного периода.

Материал и методы

В Центре хирургии и трансплантации ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России» (Москва) в период с января 2009 г. по апрель 2020 г. выполнено 377 ТП по поводу ее диффузных и очаговых поражений [14–16]. В данное ретроспективное исследование были включены 54 пациента с ЦП различной этиологии и наличием значимой ПЭ. Возраст пациентов составлял 42 (35–51) года и варьировал от 18 до 64 лет. Среди больных было 26 мужчин и 28 женщин. ЦП HCV-этиологии выявлен у 15 пациентов, HBV-этиологии – у 24 пациентов, другой этиологии (первичный билиарный ЦП, ЦП на фоне первичного склерозирующего холангита, криптогенный ЦП и др.) – у 15 пациентов. Все пациенты проходили обследование и лечение перед близкородственной трансплантацией правой доли печени. Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее в себя определение функциональных проб печени, показателей международного нормализованного отношения (МНО), альбумина крови, креатинина крови, мочевины крови, уровни натриемии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эзофагогастродуоденоскопию. В исследование не были включены пациенты, имеющие сопутствующую неврологическую или психиатрическую патологию.

В предоперационном периоде все пациенты получали стандартную консервативную терапию, включающую диуретическую, антибактериальную, гепатопротекторную терапию [17] и инфузию альбумина при необходимости.

Пациенты были разделены на группы в зависимости от способов лечения ПЭ. В 1-ю группу (сравнения) вошли 27 пациентов, которые дополнительно к стандартной терапии принимали лактулозу в дозе 20–30 г 2–3 раза в день и рифаксимин в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. Во 2-ю группу вошли 27 пациентов, лечение ПЭ которым проводили с помощью лактулозы в дозе 20–30 г 2–3 раза в день, рифаксимины в дозе 400 мг 3 раза в сутки в комбинации с LOLA в дозировке 10 г 2 раза в сутки внутривенно в течение 7 дней в дооперационном периоде, с продолжением внутривенного введения LOLA в дозе

10 г 2 раза в сутки в течение 5 дней в послеоперационном периоде. По клиническим, инструментальным, лабораторным показателям группы больных были однородны (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-инструментальные показатели обследуемых пациентов

Table 1. Clinical parameters and instrumental test results of the investigated patients

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Пол (м/ж)	13/14	13/14	>0,05
Возраст, лет	47 (36–52)	40 (34–49)	>0,05
Этиология (Вирусные гепатиты С и В/другое)	10/11/6	5/13/9	>0,05
Чайлд–Пью (В/С)	11/16	10/17	>0,05
MELD	20 (16–27)	22 (18–25)	>0,05
Альбумин	34,2 (29,4–38,2)	34,5 (29,6–37,8)	>0,05
Общий билирубин крови	65,6 (49,8–142,6)	67,7 (56,5–190,6)	>0,05
Прямой билирубин крови	19,2 (11,9–54,3)	23,5 (12–155,9)	>0,05
Аланинаминотрансфераза	38,1 (23–78,4)	54,9 (27,5–83,1)	>0,05
Аспаратаминотрансфераза	70,8 (38,1–112,6)	74,7 (39,1–127,3)	>0,05
Креатинин крови	62 (53,3–77,1)	58,7 (51,9–72)	>0,05
Мочевина крови	4,3 (3,2–5,8)	3,8 (3,3–5,3)	>0,05
Сывороточный натрий	138 (134,4–141)	139 (135–142)	>0,05
МНО	1,53 (1,34–1,74)	1,38 (1,33–1,71)	>0,05
Тест связи чисел	113 (91–134)	126 (93–132)	>0,05

Диагностику ПЭ проводили на основании подробной беседы с пациентом, а также его ближайшими родственниками, анамнеза, клинических проявлений ПЭ, а также результаты теста связи чисел до и после курса терапии.

Основные симптомы, характеризующие ПЭ у пациентов сравниваемых групп, представлены в табл. 2.

Стадии ПЭ в дооперационном периоде до и после лечения ПЭ, а также через 3, 5, 7 суток после операции изучали в соответствии с критериями West–Haven, 1994 [2, 4, 18].

Таблица 2. Основные симптомы печеночной энцефалопатии до начала терапии

Table 2. The main symptoms of hepatic encephalopathy before starting the therapy

Показатель	Группы больных		p
	Первая	Вторая	
Снижение внимания	100%	100%	>0,05
Нейромышечные нарушения (изменение почерка, тремор и др.)	85,2%	88,9%	>0,05
Снижение памяти	70,4%	74,1%	>0,05
Нарушение сна	77,8%	74,1%	>0,05

Среди больных в 1-й группе 3 пациента (11,1%) имели I стадию ПЭ, 11 пациентов (40,7%) – II стадию ПЭ, 13 пациентов (48,1%) – III стадию ПЭ. В основной группе больных 2 пациента (7,4%) имели I стадию ПЭ, 10 пациентов – II стадию ПЭ, 15 пациентов (55,6%) – III стадию ПЭ (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных по стадиям печеночной энцефалопатии (согласно критериям West–Haven)

Table 3. Distribution of patients by stages of hepatic encephalopathy (according to West-Haven criteria)

Стадия печеночной энцефалопатии	Группы больных		p
	Первая	Вторая	
I стадия	11,1%	7,4%	>0,05
II стадия	40,7%	40,7%	>0,05
III стадия	48,1%	51,9%	>0,05

Кроме того, пациентам проводили оценку когнитивных функций в соответствии с Монреальской когнитивной шкалой (MoCA) [19] в дооперационном периоде до и после лечения ПЭ, а также через 5 суток после ТП. Результаты оценки когнитивных функций в группах больных до лечения ПЭ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Распределение больных после оценки когнитивных функций до лечения печеночной энцефалопатии (согласно Монреальской когнитивной шкале)

Table 4. Distribution of patients after the assessment of cognitive functions before the treatment of hepatic encephalopathy (according to the Montreal Cognitive Assessment)

MoCA (баллы)	Группы больных		p
	Первая	Вторая	
Менее 26	88,9%	96,3%	>0,05
Не менее 26	11,1%	3,7%	>0,05

В послеоперационном периоде изучали время адекватного восстановления уровня сознания и

перевода пациентов на самостоятельное дыхание (время экстубации), длительность пребывания пациентов в реанимационном отделении и послеоперационного койко-дня, причем пациенты с хирургически осложненным течением послеоперационного периода в исследование включены не были.

Количественные данные представлены в виде «медиана (межквартильный интервал)». Статистическую значимость между зависимыми группами оценивали с помощью критерия Вилкоксона, между независимыми группами – с помощью U-критерия Манна–Уитни и критерия χ^2 при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft inc., США) [20].

Результаты

После применения LOLA в комбинации с лактулозой и рифаксиминном все пациенты 2-й группы отметили улучшение общего состояния, уменьшение слабости, улучшение внимания, памяти, сна, было отмечено снижение выраженности нейромышечных нарушений (табл. 5).

Таблица 5. Основные симптомы печеночной энцефалопатии до и после начала терапии в дооперационном периоде

Table 5. The main symptoms of hepatic encephalopathy before and after starting the therapy in the preoperative period

Показатель	Группы больных			
	Первая		Вторая	
	До	После	До	После
Снижение внимания	100%	88,8%	100%	66,7%*^
Нейромышечные нарушения (изменение почерка, тремор и др.)	85,2%	70,4%	88,9%	40,7%*^
Снижение памяти	70,4%	59,3%	70,4%	29,6*^
Нарушение сна	55,6%	48,1%	63,0%	22,2%*^

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна–Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

Через 7 дней после начала курса консервативной терапии у пациентов 1-й группы было отмечено статистически значимое уменьшение времени прохождения теста связи чисел по сравнению с показателями до начала лечения и которое составило 98 с (75–111). Однако при добавлении к терапии LOLA (2-я группа больных) время

прохождения теста значительно сокращалось и составило 49 с (40–85) и было статистически значимо ниже как по сравнению с показателем до начала терапии, так и по отношению к результатам в группе сравнения ($p < 0,05$) (рисунок).

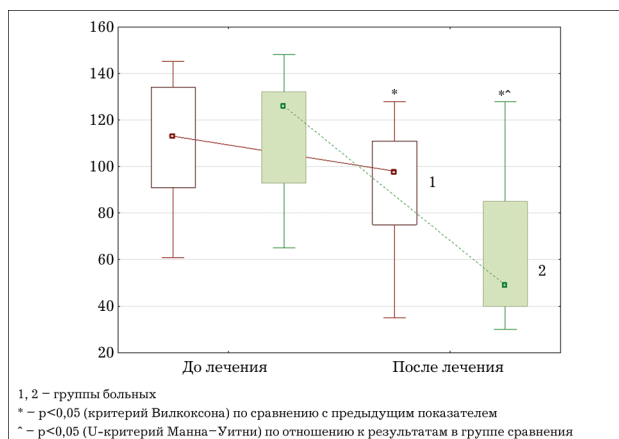


Рисунок. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на время выполнения теста связи чисел
Figure. The effect of different treatment regimens for hepatic encephalopathy on the time of the Number Connection Test

Применение LOLA в комплексной терапии ПЭ (2-я группа больных) приводило к статистически значимым уменьшению ПЭ II–III стадии и увеличению частоты ПЭ 0–I стадии по отношению как к показателям до начала терапии, так и соответствующим показателям в группе сравнения (табл. 6).

Таблица 6. Влияние применения различных схем терапии печеночной энцефалопатии в дооперационном периоде (согласно критериям West–Haven)

Table 6. The effect of using different treatment regimens for hepatic encephalopathy in the preoperative period (according to West-Haven criteria)

Стадия печеночной энцефалопатии	Группы больных			
	Первая		Вторая	
	До	После	До	После
0 стадия	0	3,7%	0	25,9%*^
I стадия	11,1%	14,8%	7,4%	44,4%*^
II стадия	40,7%	40,7%	40,7%	14,8%*^
III стадия	48,1%	40,7%	51,9%	14,8%*^

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

При оценке когнитивных функций по шкале MoCA через 7 дней после лечения у больных 2-й группы было выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций по сравнению с показателями до начала терапии, а также по отношению к таковым в группе сравнения (табл. 7).

Таблица 7. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на когнитивные функции пациентов в дооперационном периоде (согласно Монреальской когнитивной шкале)

Table 7. The effect of various treatment regimens for hepatic encephalopathy on the cognitive functions of patients in the preoperative period (according to the Montreal Cognitive Assessment)

MoCA (баллы)	Группы больных			
	Первая		Вторая	
	До	После	До	После
Менее 26	88,9%	77,8%	96,3%	51,9%*
Не менее 26	11,1%	22,2%	3,7%	48,1%*^

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

Применение LOLA в послеоперационном периоде у пациентов, получавших LOLA в комбинации с лактулозой и рифаксиминном на дооперационном этапе, приводило к более быстрому снижению тяжелых стадий ПЭ (II–III стадии) в сторону более легких форм (0–I стадии) на 3-и, 5-е и 7-е сутки после ТП по отношению к таковым в группе сравнения (табл. 8).

Таблица 8. Распределение больных по стадиям печеночной энцефалопатии после трансплантации печени (согласно критериям West–Haven)

Table 8. Distribution of patients by stages of hepatic encephalopathy after liver transplantation (according to West-Haven criteria)

Группы больных / сутки после операции	Стадия печеночной энцефалопатии				
	0 стадия	I стадия	II стадия	III стадия	
Группа 1	До операции	3,7%	14,8%	40,7%	40,7%
	3-и сутки	14,8%	25,9%	33,3%	25,9%
	5-е сутки	18,5%	40,7%	22,2%	18,5%
	7-е сутки	51,8%	29,6%	14,8%	3,7%
Группа 2	До операции	25,9%^	44,4%^	14,8%^	14,8%^
	3-и сутки	48,1%^	37,0%	11,1%^	3,7%^
	5-е сутки	85,2%^	14,8%^	0^	0^
	7-е сутки	92,6%^	7,4%^	0^	0

Примечание: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

Применение LOLA в комбинированном лечении ПЭ приводило к более быстрому восстановлению когнитивных функций у данной группы пациентов по сравнению с пациентами, не получившими LOLA (табл. 9).

Таблица 9. Влияние различных схем лечения печеночной энцефалопатии на когнитивные функции пациентов перед трансплантацией печени и на 5-е сутки послеоперационного периода (согласно Монреальской когнитивной шкале)

Table 9. The effect of various treatment regimens for hepatic encephalopathy on the cognitive functions of patients before liver transplantation and on Day 5 of the postoperative period (according to the Montreal Cognitive Assessment)

MoCA (баллы)	Группы больных			
	Первая		Вторая	
	До	После	До	После
Менее 26	77,8%	25,9%*	51,9%	0*^
Не менее 26	22,2%	74,1%*	48,1%	100,0%*^

Примечания: * – $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона) по сравнению с предыдущим показателем; ^ – $p < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни) по отношению к результатам в группе сравнения.

Кроме того, у пациентов 2-й группы в послеоперационном периоде отмечено более быстрое послеоперационное восстановление, что характеризовалось статистически значимым ($p < 0,05$) уменьшением длительности послеоперационного пребывания пациентов в стационаре (20 дней (17–22) в основной группе пациентов против 25 дней (18–30) в группе сравнения).

Побочных эффектов от назначенной терапии в обеих группах больных отмечено не было. Госпитальной летальности не было.

Обсуждение результатов

Печеночная энцефалопатия является тяжелым осложнением диффузных хронических заболеваний печени, наиболее часто развивается у больных с ЦП и отмечается в 30–80% случаях, а гораздо более высокий процент этих пациентов могут иметь минимальную или латентную стадию энцефалопатии [3]. ПЭ существенно снижает качество жизни как самих пациентов, так и их родственников, в связи с необходимостью постоянного ухода и контроля за их состоянием, а распространенность ПЭ коррелирует с тяжестью ЦП и является важным показателем декомпенсации [2, 4, 6]. У большинства больных ЦП после возникновения ПЭ летальность в течение года составляет 50%, в течение 5 лет – около 80% в

результате нарастания гепатоцеллюлярной недостаточности [1].

Как указано в рекомендациях EASL/AASLD по лечению и профилактике ПЭ, для предотвращения рецидива выраженной ПЭ эффективно сочетание рифаксимины- α с лактулозой [1, 2, 9].

Последнее время в практической деятельности при лечении ПЭ активно применяют LOLA, который включает в себя два важных действующих вещества – орнитин (субстрат цикла мочевой кислоты, функциональная способность которого при ЦП значительно ограничена) и аспартат (превращается в глутамат в реакциях трансаминирования), активизирующий орнитиновый цикл детоксикации аммиака, который считается одним из наиболее удачных лекарственных средств, применяемых в настоящее время с целью обезвреживания аммиака [1, 2, 5, 7–10, 12, 13].

В нашем исследовании показано эффективное воздействие на частоту и тяжесть ПЭ применения LOLA в комбинации с рифаксимином и лактулозой для ее лечения. У пациентов отмечено улучшение общего состояния, уменьшилось число больных со снижением внимания, нейромышечными нарушениями, снижением памяти и нарушением сна, увеличилось количество больных без нарушений когнитивных функций согласно MoCA, отмечен положительный результат теста связи чисел у большинства больных по сравнению с пациентами, которым в лечении ПЭ применяли только рифаксимины и лактулозу.

ТП является единственным способом лечения терминальных диффузных заболеваний печени вне зависимости от их этиологии. Большинство этих пациентов имеет ПЭ различной степени выраженности, наличие которой значительно влияет на результаты операции и течение послеоперационного периода [21]. До 50% пациентов, перенесших ТП по поводу хронического заболевания печени, страдают от ПЭ после операции, и из них от 35 до 45% пациентов имели эпизоды ПЭ в анамнезе [22, 23], что в настоящее время рассматривается как фактор риска развития ПЭ в первые недели после ТП [23]. В первые недели после ТП у 30% пациентов развивается дезориентация, спутанность сознания, помутнение сознания, галлюцинации или судороги [23]. В то же время у пациентов без ПЭ до ТП отмечалось значительное снижение частоты проявлений когнитивных нарушений в течение первого года после операции [22].

ТП устраняет основное хроническое заболевание печени, которое по определению вызыва-

ет ПЭ, и таким образом эффективно устраняет предполагаемый основной патогенный фактор ПЭ – гипераммониемию. До недавнего времени считалось, что ПЭ полностью обратима, однако некоторая степень когнитивных нарушений может сохраняться у пациентов после ТП, а также у пациентов, трансплантация которым не производилась, после разрешения ПЭ [21, 24], а последствия неврологических осложнений являются следствием ПЭ в дооперационном периоде [25]. Наличие ПЭ у больных ЦП приводит к худшему прогнозу после ТП [24]. Анализируя данные литературы, можно сделать заключение, что лечение ПЭ в перитрансплантационном периоде является необходимой мерой.

В нашем исследовании было показано, что применение LOLA в комбинации с рифаксимин и лактулозой перед ТП с дальнейшим изолированным применением LOLA в послеоперационном периоде значимо снижало число пациентов с тяжелыми формами ПЭ, увеличивало количество пациентов с легкими формами ПЭ, приводило к более быстрому восстановлению когнитивных функций у пациентов с ПЭ на дооперационном этапе на всех сроках наблюдения, что способствовало более ранним срокам восстановления сознания, мышечного тонуса и, соответственно, времени экстубации в послеоперационном периоде, а также сокращало сроки нахождения пациентов в отделении реанимации и послеоперационного пребывания больных в стационаре по сравнению с таковыми у пациентов, которым в лечении ПЭ на дооперационном этапе применяли рифаксимин с лактулозой.

В настоящий момент основным методом лечения ПЭ является консервативная терапия, кото-

рая включает в себя совместное применение лактулозы, α -рифаксимины и LOLA [3].

Заключение

Наш опыт применения L-орнитина-L-аспартата в комбинации с рифаксимин и лактулозой в лечении тяжелой печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени показывает его хорошую переносимость, безопасность и эффективность, в связи с чем применение L-орнитина-L-аспартата может быть рекомендовано для терапии печеночной энцефалопатии, в том числе пациентам, которым планируется трансплантация печени.

Выводы

1. Применение L-орнитина-L-аспартата в комбинированном лечении печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени способствует улучшению их общего состояния, снижению слабости, улучшению внимания, памяти, сна, снижению нейромышечных нарушений, уменьшению времени прохождения теста связи чисел и ускорению восстановления когнитивных функций (согласно Монреальской когнитивной шкале) в перитрансплантационном периоде.

2. Применение L-орнитина-L-аспартата в комбинации с лактулозой и рифаксимин до и после трансплантации печени приводит к более быстрому снижению степени выраженности печеночной энцефалопатии и заметному уменьшению (на 20%) длительности послеоперационного восстановления пациентов.

Список литературы

1. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):44–53.
2. Полухина А.В., Хайменова Т.Ю., Винницкая Е.В. Печеночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии. *Медицинский совет*. 2018;(3):43–48.
3. Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н., Максимов С.А. Взаимосвязь печеночной энцефалопатии с цинком при заболеваниях печени, диагностика и лечение. *Поликлиника*. 2017;(4):33–40.
4. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5–9. PMID: 30706420 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
5. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):142–151. PMID: 28660152 <https://doi.org/10.14218/JSTH.2016.00069>
6. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048–2061. PMID: 26164219 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.039>
7. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(4):509–519. PMID: 27377741 <https://doi.org/10.5009/gnl15419>
8. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Печеночная энцефалопатия. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017;(4):25–31.
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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;60(2):715–735. PMID: 25042402 <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
10. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):241–253. PMID: 24411831 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.009>
11. Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):435–441. PMID: 31169941 <https://doi.org/10.1111/apt.15326>
12. Butterworth RF, McPhall MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):31–37. PMID: 30706425 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1024-1>
13. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhall MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. PMID: 30302048 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>
14. Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Губарев К.К., Кольшев И.Ю., Рудаков В.С. и др. Трансплантация печени при нерезектабельном альвеококкозе печени. *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):123–128.
15. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Сушков А.И., Кольшев И.Ю., Рудаков В.С., Шабалин М.В. и др. Особенности сосудистых реконструкций и результаты 220 родственных трансплантаций правой доли печени взрослым пациентам. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(6):598–608.
16. Восканян С.Э., Артемьев А.И., Найденов Е.В., Забежинский Д.А., Чучуев Е.С., Рудаков В.С. и др. Трансплантационные технологии в хирургии местнораспространенного альвеококкоза печени с инвазией магистральных сосудов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(2):25–31.
17. Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Рудаков В.С., Журбин А.С. и др. Сравнительные результаты применения гепатопротекторов для профилактики печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2016;(9):71–75.
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantifi-
- cation: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716–721. PMID: 11870389 <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. PMID: 15817019 <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
20. Реброва О.Ю. И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014;15(1):8–10.
21. Kornerup LS, Pflugrad H, Weissenborn K, Vilstrup H, Dam G. Cognitive impairment after liver transplantation: residual hepatic encephalopathy or post-transplant encephalopathy? *Hepat Med*. 2019;11:41–46. PMID: 31040728 <https://doi.org/10.2147/HMER.S144667>
22. Hopp A-E, Dirks M, Petrusch C, Goldbecker A, Tryc AB, Barg-Hock H, et al. Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(11):1661–1672. PMID: 31437344 <https://doi.org/10.1002/lt.25626>
23. Pflugrad H, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg C, Klempnauer J, et al. Cerebral metabolite alterations in patients with posttransplant encephalopathy after liver transplantation. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221626. PMID: 31442276 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221626>
24. Lucidi C, Corradini SG, Abraldes JG, Merli M, Tandon P, Ferri F, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl*. 2016;22(10):1333–1342. PMID: 27434824 <https://doi.org/10.1002/lt.24517>
25. Weiss N, Thabut D. Neurological complications occurring after liver transplantation: role of risk factors, hepatic encephalopathy, and acute (on chronic) brain injury. *Liver Transpl*. 2019;25(3):469–487. PMID: 30697911 <https://doi.org/10.1002/lt.25420>

References

1. Pavlov ChS, Damulin IV, Ivashkin VT. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical features, diagnosis, therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):44–53. (In Russ.).
2. Poluhina AV, Hajmenova TYu, Vinnickaya EV. Hepatic encephalopathy: a problem of pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet*. 2018;(3):43–48. (In Russ.).
3. Plotnikova EYu, Baranova EN, Maksimov SA. The relationship of hepatic encephalopathy with zinc in liver diseases, diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2017;(4):33–40. (In Russ.).
4. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):5–9. PMID: 30706420 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1018-z>
5. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):142–151. PMID: 28660152 <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>
6. Patidar KR, Bajaj JS. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048–2061. PMID: 26164219 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.039>
7. Suraweera D, Sundaram V, Saab S. Evaluation and management of hepatic encephalopathy: current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(4):509–519. PMID: 27377741 <https://doi.org/10.5009/gnl15419>
8. Nikonov EL, Aksenov VA. Hepatic encephalopathy. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017;(4):25–31. (In Russ.).
9. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, 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;60(2):715–735. PMID: 25042402 <https://doi.org/10.1002/hep.27210>
10. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS, Kim WR. Management of hepatic encephalopathy in the hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):241–253. PMID: 24411831 <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.009>
11. Salehi S, Tranah TH, Lim S, Heaton N, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Rifaximin reduces the incidence of spontaneous bacterial peritonitis, variceal bleeding and all-cause admissions in patients on the liver transplant waiting list. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(4):435–441. PMID: 31169941 <https://doi.org/10.1111/apt.15326>
12. Butterworth RF, McPhail MJW. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):31–37. PMID: 30706425 <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1024-1>
13. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313. PMID: 30302048 <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>
14. Artemiev AI, Naidenov EV, Zabezhinsky DA, Gubarev KK, Kolyshev IYu, Rudakov VS, et al. Liver transplantation for unresectable echinococcus alveolaris. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2017;9(1):123–128. (In Russ.).
15. Voskanyan SE, Artemyev AI, Sushkov AI, Kolyshev IY, Rudakov VS, Shabalin MV, et al. Vascular reconstruction and outcomes of 220 adult-to-adult right lobe living donor liver transplantations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(6):598–608. (In Russ.).
16. Voskanyan SE, Artemiev AI, Naidenov EV, Zabezhinsky DA, Chuchuev ES, Rudakov VS, et al. Transplant technologies for surgical treatment of the locally advanced hepatic alveolar echinococcosis with invasion of the main vessels. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2016;21(2):25–31. (In Russ.).
17. Voskanyan SE, Naidenov EV, Artemiev AI, Zabezhinsky DA, Rudakov VS, Zhurbin AS, et al. Comparative results of use of the hepatoprotective drugs in the prevention of the liver failure at extensive liver resections. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2016;(9):71–75. (In Russ.).
18. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716–721. PMID: 11870389 <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.31250>
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. PMID: 15817019 <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
20. Rebrova OYu. Once again of the quality of statistical analysis in medical publications: current status of the problem, recommendations, peer reviewing. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2014;15(1):8–10. (In Russ.).
21. Kornerup LS, Pflugrad H, Weissenborn K, Vilstrup H, Dam G. Cognitive impairment after liver transplantation: residual hepatic encephalopathy or post-transplant encephalopathy? *Hepat Med*. 2019;11:41–46. PMID: 31040728 <https://doi.org/10.2147/HMER.S144667>
22. Hopp A-E, Dirks M, Petrusch C, Goldbecker A, Tryc AB, Barg-Hock H, et al. Hepatic encephalopathy is reversible in the long term after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2019;25(11):1661–1672. PMID: 31437344 <https://doi.org/10.1002/lt.25626>
23. Pflugrad H, Tryc AB, Goldbecker A, Barg-Hock H, Strassburg C, Klempnauer J, et al. Cerebral metabolite alterations in patients with posttransplant encephalopathy after liver transplantation. *PLoS ONE*. 2019;14(8):e0221626. PMID: 31442276 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221626>
24. Lucidi C, Corradini SG, Abraldes JG, Merli M, Tandon P, Ferri F, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transpl*. 2016;22(10):1333–1342. PMID: 27434824 <https://doi.org/10.1002/lt.24517>
25. Weiss N, Thabut D. Neurological complications occurring after liver transplantation: role of risk factors, hepatic encephalopathy, and acute (on chronic) brain injury. *Liver Transpl*. 2019;25(3):469–487. PMID: 30697911 <https://doi.org/10.1002/lt.25420>

Информация об авторах

**Сергей Эдуардович
Восканян**

чл.-корр. РАН, проф., д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>

25% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

**Евгений Владимирович
Найденев**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2, старший научный сотрудник лаборатории новых хирургических технологий Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-9753-4345>

20% – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, ответственность за целостность всех частей статьи

**Артемьев Алексей
Игоревич**

канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-1784-5945>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Дмитрий Александрович
Забезинский**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 2 Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-5724-6998>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Константин
Константинович
Губарев**

канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением по координации донорства органов и (или) тканей человека, руководитель Центра ЭЖМО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0001-9006-163X>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Владимир Сергеевич
Рудаков**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Максим Вячеславович
Шабалин**

канд. мед. наук, врач-хирург хирургического отделения № 1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-4527-0448>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Дарья Сергеевна
Светлакова**

врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0002-2274-6204>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Анна Погосовна
Мальцева**

врач-хирург хирургического отделения № 1 Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-1192-9598>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

**Юлия Владимировна
Восканян**

врач-гастроэнтеролог поликлиники ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», <https://orcid.org/0000-0003-2445-7382>

5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

Анна Георгиевна Найденова	врач-гастроэнтеролог поликлиники ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», https://orcid.org/0000-0002-9346-7413 5% – получение материала исследования, получение данных для анализа
Марлен Муктаржан	аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России», https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 5% – получение материала исследования, получение данных для анализа
Замин Садыхов	аспирант кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-9594-7966 5% – получение материала исследования, получение данных для анализа

Information about the authors

Sergey E. Voskanyan	Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor for Surgical Care, Head of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; Head of the Department of Surgery with courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398 25%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, approval of the article final version, responsibility for the integrity of all parts of the article
Evgeniy V. Naydenov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No. 2, Senior Researcher of the Laboratory for New Surgical Technologies of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-9753-4345 20%, development of the study design, obtaining data for analysis, analysis of the data obtained, statistical processing of data, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article
Alexey I. Artemev	Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 2 of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-1784-5945 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Dmitriy A. Zabezhinskiy	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No. 2 of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-5724-6998 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Konstantin K. Gubarev	Cand. Sci. (Med.), Head of the Surgical Department for the for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues of, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9006-163X 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis

Vladimir S. Rudakov	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Maksim V. Shabalin	Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Center for New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-4527-0448 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Darya S. Svetlakova	Surgeon of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Organs and (or) Human Tissues of the Center for Surgery and Transplantation, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-2274-6204 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Anna P. Maltseva	Surgeon of the Surgical Department No. 1 of the Center for New Surgical Technologies, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-1192-9598 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Yuliya V. Voskanyan	Gastroenterologist of the Out-patient Department at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-2445-7382 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Anna G. Naydenova	Gastroenterologist of the Out-patient Department at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0002-9346-7413 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Marlen Muktarzhan	a Postgraduate of the Department of Surgery with courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0003-4967-1588 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis
Zamin Sadykhov	a Postgraduate of the Department of Surgery with courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, Biomedical University of Innovation and Continuing Education, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, https://orcid.org/0000-0001-9594-7966 5%, obtaining the study material, obtaining data for analysis

*Статья поступила в редакцию 09.03.2021;
одобрена после рецензирования 01.04.2021;
принята к публикации 30.06.2021*

*The article was received on March 9, 2021;
approved after reviewing April 1, 2021;
accepted for publication June 30, 2021*