

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-30

Аммиак — новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени

Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Белова А. А.

ФГБОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Ammonia — new therapeutic target for chronic liver diseases

T. V. Ermolova, S. Yu. Ermolov, A. A. Belova

FGBOU "North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov", St.-Petersburg, Russia

Для цитирования: Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Белова А. А. Аммиак — новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 24–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-30

For citation: Ermolova T. V., Ermolov S. Yu., Belova A. A. Ammonia — new therapeutic target for chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 24–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-30

✉ *Corresponding author:*

**Ермолова
Татьяна Владиславовна**
Tatiana V. Ermolova
t.v.ermolova@mail.ru

Ермолова Татьяна Владиславовна, Доцент кафедры факультетской терапии
Ермолов Сергей Юрьевич, д.м.н., доцент кафедры терапии и нефрологии
Белова Анастасия Александровна, студент шестого курса, лечебный факультет
Tatiana V. Ermolova, Ass. Professor of Faculty Therapy Department; *Scopus Author ID:57199607813, ORCID: 0000-0002-2489-602X*
Sergei Yu. Ermolov, Ass. Professor of Faculty Therapy Department
Anastasiya A. Belova, 6th year student

Резюме

Цель исследования: изучить значение гипераммониемии в развитии нарушений печеночной микроциркуляции у пациентов хронических заболеваний печени с начальной стадией фиброза печени и возможности ее коррекции.

Материалы и методы: мы обследовали 69 пациентов молодого возраста с хроническими гепатитами с начальной стадией фиброза 0–2 стадии по METAVIR (26 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, 43 пациента с неалкогольным стеатогепатитом). Уровень аммиака определяли в периферической крови методом одноволновой рефлекссионной фотометрии на анализаторе PocketChem BA, ArcRay (Япония), для оценки нарушений печеночной микроциркуляции использовали метод полигепатографии (ПГГ). Активность звездчатых клеток печени (ЗКП) определялась по экспрессии гладкомышечного актина-альфа (SMA-alfa) в биоптате печени. В плане коррекции гипераммониемии и нарушений печеночной микроциркуляции в нашем исследовании использовали гепатопротектор с гипоаммониемическим действием Орнитин (L-орнитин-L-аспартат).

Результаты: уровень аммиака у пациентов с вирусным гепатитом С (ХВГС) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) оказался достоверно выше, чем в группе контроля, при этом уровень гипераммониемии преобладал у пациентов с НАСГ, чем при ХВГС. Нарушения печеночной микроциркуляции выявлены у всех пациентов, при этом выявлены особенности данных нарушений в зависимости от этиологии ХЗП. Данные гемодинамические расстройства сопровождались признаками активации ЗКП (экспрессия SMA-alfa). Анализ эффективности орнитина показал значительное снижение аммиака в крови и улучшение показателей внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики на фоне лечения.

Заключение: у пациентов с ХВГС и НАСГ уже на начальных стадиях фиброза печени выявляется гипераммониемия (при НАСГ достоверно выше), активация ЗКП, что приводит к нарушению портальной гемодинамики у данных пациентов. Применение гепатопротектора с гипоаммониемическим действием орнитина приводит к снижению уровня аммиака в крови и улучшению микроциркуляции печени, что позволяет расширить возможности патогенетического лечения ХЗП в плане замедления фиброгенеза.

Ключевые слова: гипераммониемия, звездчатые клетки печени, внутрипеченочная микроциркуляция, орнитин

Summary

Objective: to study some mechanisms of progression of chronic liver diseases in patients with initial stage of liver fibrosis and the possibility of their correction.

Materials and methods: a total of 69 young patients with chronic liver diseases with initial stage 0–2 fibrosis (26 patients with chronic viral hepatitis C, 43 patients with nonalcoholic steatohepatitis) were examined. Ammonia levels were determined in peripheral blood by the method of single photometry reveals on the analyzer PocketChem BA, ArcRay (Japan), for the integral evaluation of intrahepatic blood flow disorders was used polyhepatography (PHG) is a non — invasive method. The intensity of the activity of the stellate cells of the liver (HSCs) was determined according to the expression of SMA-alpha in a liver biopsy sample. In terms of correction of hyperammonemia and portohepatic hemodynamics disorders in our study used hepatoprotector with hypoammonemic effect ornithine (L-ornithine-L-aspartate).

Results: ammonia levels in HCV patients and NASH patients was significantly higher than in the control group, the level of hyperammonemia prevailed in patients with NASH than HCV patients. Portohepatic hemodynamics disorders were detected in all patients, while the peculiarities of these disorders, depending on the etiology of hepatitis. These hemodynamic disorders were accompanied by signs of activation of HSCs. In the liver tissue we revealed expression of SMA-alpha in HSCs, indicating that the signs of activation of these cells. Efficiency analysis of the effectiveness of Ornithine showed a significant reduction of ammonia in the blood and improvement in intrahepatic blood flow in patients with different types of portohepatic hemodynamics disorders on the background of treatment.

Conclusion: in HCV and NASH patients, already at the initial stage of liver fibrosis, hyperammonemia was detected (with HCV it was significantly higher), activation of HSCs, which leads to impaired portohepatic hemodynamics in these patients. The use of a hepatoprotector with the hypoammonemic effect Ornithine leads to a decrease of blood ammonia and an improvement of hepatic microcirculation, which allows expanding the possibilities of the pathogenetic treatment of chronic hepatitis for decrease of fibrogenesis.

Keywords: hyperammonemia, hepatic stellate cells, intrahepatic microcirculation

Введение

Россия, Санкт-Петербург, Императорский институт экспериментальной медицины, 1896 год... Важно помнить, что именно здесь впервые роль аммиака в развитии печеночной энцефалопатии и роли печени в его детоксикации показали Павлов И. П. и польский ученый Ненцкий М. В. [1]. Ненцкий М. В. впервые высказал мысль о превращении аммиака в мочевины и предложил метод определения аммиака в крови. В те времена Польша входила в состав Российской империи и Ненцкий был приглашен в Императорский институт экспериментальной медицины руководить отделом химии, И. П. Павлов возглавлял отдел физиологии. Наблюдая возбуждение и судороги у собак с фистулой Экка при кормлении мясом, ученые относили их к симптомам отравления организма, центральной нервной системы аммиаком ("meat intoxication"), уровень которого был повышенным. Моделью для эксперимента была фистула Экка, тоже русского хирурга, который работал в Санкт-Петербурге. Фистула Экка – портокавальный анастомоз с перевязкой воротной вены выше соустья и сбросом портальной крови в общий кровоток (1877 год). К слову сказать, данный анастомоз был создан для хирургического лечения асцита. В эксперименте также впервые был использован метод определения аммиака в крови (Ненцкий М. В., Залесский И. А.). Результаты данного эксперимента показали, что при отключении печени от кровотока путем лигирования воротной вены наблюдается повышение в крови аммиака, интоксикация центральной нервной системы [1]. Через много

лет синдром «мясной интоксикации» стали связывать с печеночной комой у человека и подтвердили гениальные выводы Санкт-Петербургских ученых о том, что причина дисфункции мозга при печеночной недостаточности – нарушение метаболизма аммиака. К середине XX века окончательно сформировались представления о патогенезе печеночной энцефалопатии и ключевой роли аммиака в патогенезе данного состояния [2]. Во 2 половине XX века исследовались механизмы токсического действия аммиака и поиск защитных средств при гипераммониемии. Так появились препараты для снижения аммиака и лечения печеночной энцефалопатии (лактолоза, гепа-мерц, антибиотики). Хотелось бы выразить сожаление, что на международных конференциях, в зарубежных монографиях и публикациях в вопросе приоритетов исследований по аммиаку и печеночной энцефалопатии звучит имя только польского ученого. Не будем забывать историю!

На сегодняшний день известно, что гипераммониемия – это метаболическое нарушение, характеризующееся повышением аммиака в крови. Обезвреживание аммиака происходит преимущественно в печени в перипортальных гепатоцитах через синтез мочевины, а также в центроробулярных гепатоцитах через синтез глутамина. Поэтому основной причиной повышения аммиака в крови являются заболевания печени: острый вирусный, лекарственный, алкогольный гепатит, тромбоз сосудов печени с развитием печеночной недостаточности, а также хронические заболевания

печени на стадии цирроза. В последние годы было показано, что гипераммониемия возможна и на доцирротических стадиях хронических гепатитов [3,4,5], прежде всего при неалкогольной болезни печени, что связано с влиянием триглицеридов на синтез мочевины [6]. Причиной гипераммониемии также может быть портосистемное шунтирование без печеночно-клеточной болезни, генетические дефекты ферментов орнитинового цикла в печени, белковые и физические перегрузки, прием ряда лекарств, алкоголь, голодание [7]. Аммиак в повышенных концентрациях нейротоксичен, страдают в основном астроциты, что приводит к энцефалопатии (ПЭ) [8–10]. Однако четкой корреляции между уровнем аммиака и степенью тяжести ПЭ не выявлено [11]. В одних исследованиях показана незначительная взаимосвязь между концентрацией аммиака и тяжестью ПЭ [12], в ряде других исследований это взаимосвязь доказана [13–14]. Аммиак – не только нейротоксин, гипераммониемия вызывает мультиорганный дисфункцию: аммиак влияет на астроциты, индуцирует окислительный стресс, дисфункцию эндотелия, апоптоз гепатоцитов, поражение почек, саркопению (протеолиз скелетных мышц) [15,16]. Очень важно, что выявлена способность аммиака оказывать стимулирующее влияние на звездчатые клетки печени (ЗКП), активировать их, что может способствовать прогрессированию фиброза печени и портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени [17,18]. Это объясняется тем, что активация ЗКП является ключевым механизмом фиброгенеза, при этом ЗКП трансформируются в миофибробластоподобные клетки под действием различных факторов [19–21]. Наиболее интересны результаты экспериментального исследования Jalan R., опубликованное в 2016 году, которое показало, что аммиак дозозависимо вызывает активацию ЗКП, структурные и функциональные изменения

в них, которые приводят к повышенному коллагенообразованию и фиброгенезу [17]. Аммиак значительно увеличивает экспрессию белка α -SMA, миозина IIa, миозина IIb, PDGF-R β , коллагена I типа и ИЛ-1 β в ЗКП. ЗКП играют важную роль и в регуляции микроциркуляторных процессов в печени, активация и повышение контрактильности ЗКП приводит к нарушению портосистемной гемодинамики, ишемии гепатоцитов, и, в свою очередь, к фиброгенезу [19,20,22,23]. Последние годы в ряде экспериментальных работ показано, что активация звездчатых клеток печени – обратимый процесс! На фоне удаления аммиака *in vitro* или снижении уровня аммиака *in vivo* свойства ЗКП восстанавливались. Было показано, что использование гипоаммониемического препарата (на основе L-орнитина) приводило к деактивации ЗКП и снижению портальной гипертензии. А в экспериментальном исследовании на моделях НАЖБП применение гипоаммониемического средства (на основе L-орнитина) приводило к деактивации ЗКП, к уменьшению накопления коллагена и липидов в печени, и так же уменьшало прогрессирование фиброза печени [17,24]. Это предполагает, что снижение уровня аммиака может приводить не только к снижению выраженности ПЭ, но и уменьшению активации звездчатых клеток печени, улучшению печеночной микроциркуляции, препятствовать прогрессированию фиброза печени. Таким образом, аммиак может стать терапевтической мишенью при хронических заболеваниях печени. Поэтому применение гипоаммониемических средств при ХЗП получает новое патогенетическое обоснование [25].

Цель исследования: изучить значение гипераммониемии в развитии нарушений печеночной микроциркуляции у пациентов хронических заболеваний печени с начальной стадией фиброза печени и возможности ее коррекции.

Материалы и методы исследования

Обследовано 69 пациентов ХЗП с начальным фиброзом печени 0–2 стадии по METAVIR (26 пациентов хроническим вирусным гепатитом С, 43 пациента с неалкогольным стеатогепатитом). Возраст исследуемых – от 18 до 40 лет. Критерии исключения: другие заболевания печени, ВИЧ инфекция, возраст старше 40 лет, фиброз печени 3–4 стадии, сопутствующая патология, влияющая на печеночный кровоток.

Методы исследования: стадия фиброза печени определялась методом эластографии печени на аппарате Фиброскан по METAVIR. Для определения уровня аммиака в периферической крови обследовано 26 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и 43 пациента с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) с начальной стадией фиброза печени. Контрольную группу составили практически здоровые лица молодого возраста (28 чел). Уровень аммиака определялся в капиллярной крови методом микродиффузии на анализаторе PocketChem BA, ArcRay (Япония), метод измерения изменения окрашивания

тест-полоски – фотометрический. Для измерения нужна только капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляет 3 мин 20 сек. Нормальные значения аммиака 11–32 мкмоль/л. Периодически выполнялась калибровка измерений на стандартных тест-полосках. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office 2016, достоверность разницы средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия результатов считались достоверными при $p < 0.05$.

Для неинвазивной комплексной оценки нарушений печеночной микроциркуляции использовали полигепатографию (ПГГ). Синонимы ПГГ: реография печени, импедансография печени. Суть реографии заключается в графической регистрации изменений электропроводимости органа, вызванных пульсовыми колебаниями тока крови. ПГГ оценивает кровоток в области проекции правой, левой долей печени и селезенки с проведением функциональных проб с глубоким дыханием и нитроглицерином. Основные

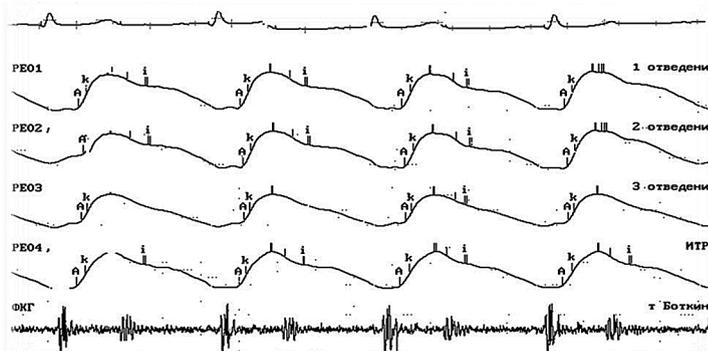


Рисунок 1.
Аппарат для измерения
уровня аммиака в перифе-
рической крови
Figure 1.
Apparatus for measurement of
ammonia in peripheral blood

Рисунок 2.
ПГГ в норме
Figure 2.
Normal PHG

показатели для анализа полигепатограмм: базовое сопротивление (кровенаполнение печени), амплитуда реоволн (эластичность сосудистого русла), форма реоволн в области печени (локализация гемодинамических нарушений). В качестве инструмента исследования портопеченочной гемодинамики был выбран аппаратно-программный диагностический комплекс для исследования ЭКГ, РЕО и ФВД – «Валента». Регистрационное удостоверение № 29/02040699/0534–00 от 23.06.2000 г., внесен в государственный реестр средств измерения медицинского назначения под номером № 19266–00, разработчик «Компания «НЕО», г. Санкт-Петербург. На базе данного аппаратно-программного диагностического комплекса был сформирован специальный комплект устройств и программ, позволяющий проводить исследование гемодинамики печени по методике ПГГ (Способ проведения реогепатографии, патент № 2218070; Способ оценки гемодинамики печени, патент № 2214158; Способ и устройство для оценки гемодинамики печени патент № 2372022). При проведении ПГГ эластические свойства печени оцениваются на основании деформаций, вызываемых не внешним воздействием (как при эластографии), а внутренними колебаниями давления крови, заполняющей сосуды печени. С помощью ПГГ выявляются пульсовые колебания (волны кровенаполнения тканей) в области печени. К числу характеристик, анализируемых при оценке фиброза печени (ФП), относятся: базовое сопротивление тела в области печени, амплитуда и форма

(вид) волн кровенаполнения, а так же характер изменения формы волн на фоне функциональных проб с задержкой дыхания и нитроглицерином. В зависимости от топической локализации области преимущественных затруднений кровотока печени, форма волны может быть кардинально различной – от повторяющей колебания артериального пульса (сфигмограммы) и до выраженной кривой венозного пульса (флебограммы) [26].

Активность звездчатых клеток печени оценивали по выраженности экспрессии гладкомышечного актина-альфа (SMA-alfa) в биоптате печени методом иммуногистохимии. Иммуногистохимические исследования проводились в срезах биоптатов печени больных ХВГС с использованием полимерного метода (EnVision, DAKO, США) согласно рекомендациям изготовителя. Применялись моноклональные антитела к альфа-SMA в разведении 1/50. При проведении иммуногистохимических исследований использовался позитивный и негативный контроль. Экспрессия альфа-SMA наблюдалась в активированных звездчатых клетках, выраженность их активации определялась вычислением среднего процента альфа-SMA+ площади.

Для коррекции нарушений портопеченочной гемодинамики использовали гепатопротектор с гипоаммониемическими свойствами Орнитин (L-орнитин-L-аспарат), который принимали все пациенты в течение 4 недель по 1 пакету (3,0 г) 3 раза в день. На 2-ой и 4-ой неделе лечения проводили контрольные ПГГ.

Результаты исследования

Уровень аммиака у пациентов с ХВГС оказался в среднем 110,1 мкмоль/л, значительно выше, чем в группе контроля – 36,2 мкмоль/л ($p \leq 0.01$). Уровень аммиака у пациентов с НАСГ оказался также повышенным 142,2 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0.01$). Следует обратить внимание, что уровень гипераммониемии оказался достоверно выше у пациентов с НАСГ, чем при ХВГС ($p \leq 0.05$).

По результатам ПГГ (69 пациентов ХЗП) нарушения печеночной микроциркуляции выявлены у всех исследуемых в виде изменений формы на фоне снижения амплитуды кривых и увеличения базового сопротивления.

При фиброзе 0 ст. у некоторых пациентов происходила нормализация формы кривой при

проведении функциональных проб. У пациентов с вирусным гепатитом С форма кривых была артерио-венозного типа, что характеризовало снижение венозного притока с формированием пресинуоидального гемодинамического блока (1 зона печеночного ацинуса). В то же время у больных с неалкогольным стеатогепатитом форма кривых была платообразного типа, что свидетельствовало о нарушении венозного оттока и формировании гемодинамического блока в 3 зоне печеночного ацинуса. Разные типы формы кривых свидетельствуют о разных сценариях гемодинамических нарушений у больных с вирусным гепатитом и неалкогольным стеатогепатитом, что обусловлено морфофункциональной гетерогенностью гепатоцитов.

Рисунок 3.
Уровень аммиака у пациен-
тов ХЗП

Figure 3.
Ammonia level at the chronic
liver diseases patients

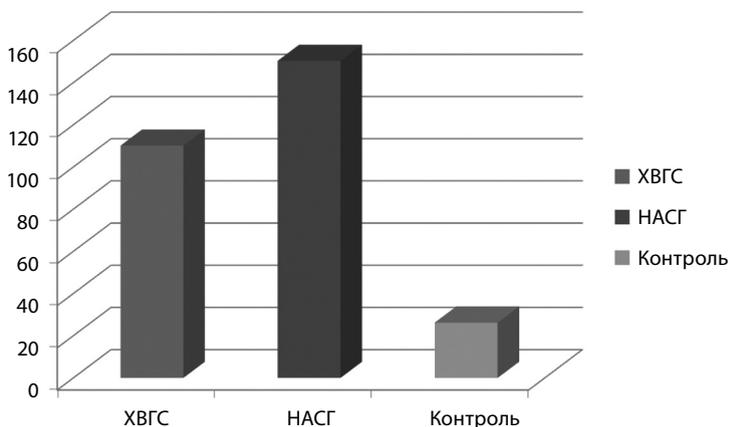


Рисунок 4.
Полигепатограмма пациента
с вирусным гепатитом – сни-
женный венозный приток

Figure 4.
PHG at the viral patient – de-
creased blood inflow

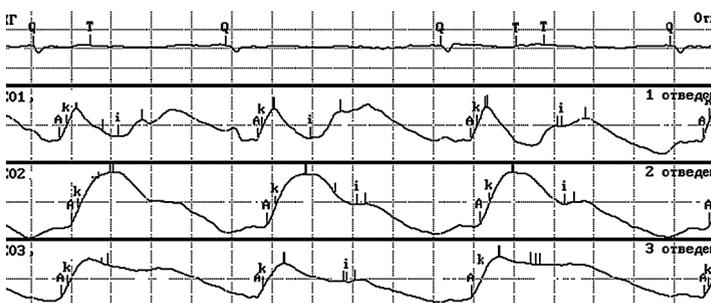
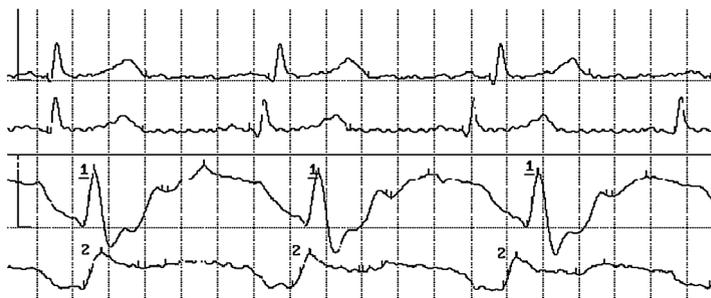


Рисунок 6.
ПГГ больного до (1) и после
(2) лечения Гепта-Мерц

Figure 6.
PHG of patient before (1)
and after (2) treatment of
Hepa-Merz



У 25 пациентов в биоптате печени при иммуногистохимическом исследовании выявлены признаки активации ЗКП по выраженной экспрессии гладкомышечного актина-альфа в этих клетках: количество активированных клеток составило в среднем 54,71 в 1 мм² при занимаемой площади 0,65% (рис. 5 на цветной вклейке в журнал).

Анализ эффективности используемых препаратов для коррекции нарушений печеночной микроциркуляции показал, что нитраты оказывали положительный эффект у больных с гемодинами-

ческими нарушениями в 1 зоне печеночного ацинуса (при ХВГС), проба на диафрагмальное глубокое дыхание улучшало печеночную микроциркуляцию у больных с гемодинамическими расстройствами в 3 зоне печеночного ацинуса (при НАСГ). На фоне приема Орнитина через 2 недели отмечалось улучшение формы револн, а через 4 недели – амплитуда кривых, что свидетельствовало об улучшении внутрипеченочной гемодинамики на фоне приема препарата у пациентов с различными типами нарушений портопеченочной гемодинамики.

Обсуждение и выводы

У пациентов ХВГС и НАСГ с начальной стадией фиброза печени выявлено повышение аммиака в периферической крови, достоверно выше, чем в контрольной группе. При этом гипераммониемия была значительно выше у пациентов с НАСГ по сравнению с ХВГС, что объясняется возможным супрессивным влиянием триглицеридов на синтез

мочевины. При этом в ткани печени исследуемых больных выявлены признаки активации звездчатых клеток печени. На фоне данных изменений у всех пациентов формируются микроциркуляторные расстройства в печени, которые при фиброзе 0 ст. носят преходящий характер на фоне функциональных тестов. Это говорит о том, что

на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации в зависимости от этиологии заболевания печени, возможно вызванные гипераммониемией и контракильностью активированных ЗКП. Таким образом, наше исследование показало, что повышение аммиака в крови наблюдается уже на доцирротических стадиях хронических заболеваний печени, гипераммониемия сопровождается различными нарушениями внутрипеченочной микроциркуляции, активацией ЗКП, что приводит к прогрессированию фиброза печени. Наше исследование подтверждает выводы ряда экспериментальных исследований, что данные изменения на ранних стадиях ХЗП могут быть обратимы: у всех пациентов с различным типом гемодинамики Орнитин снижал уровень аммиака, улучшал внутрипеченочную гемодинамику. Интересны механизмы действия препарата, способствующие улучшению печеночной гемодинамики. Известно, что орнитин и аспарат, входящие в состав данного

препарата, являются субстратом для синтеза аргинина в цикле Кребса, который является донатором оксида азота [27]. Поэтому Орнитин улучшает кровоток во многих органах (печень, мышцы, головной мозг) [28]. Кроме того, препарат обладает гипоаммониемическим действием, и за счет снижения уровня аммиака происходит деактивация ЗКП, снижение их контракильности и улучшение печеночной микроциркуляции во всех зонах печеночного ацинуса, что подтверждается результатами нашей работы и экспериментальными исследованиями [17]. Орнитин имеет гепатопротективные свойства: улучшение энергетических процессов за счет повышения АТФ в гепатоците, синтеза белка, регенерации клеток печени [29,30]. Таким образом, Орнитин имеет большой потенциал для более широкого применения при ХЗП различной этиологии [28,31,32], а гипераммониемия как предиктор фиброгенеза становится терапевтической мишенью в патогенетической терапии хронических заболеваний печени [24,25].

Литература | References

1. Nencki, M., Pawlow, J.P., Zaleski, J. Ueber den Ammoniakgehalt des Blutes und der Organe und die Harnstoffbildung bei den Säugethieren. *Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol.*, 1895, vol.37, no.1, pp.26–51. doi.org/10.1007/BF01966135
2. Butterworth, R.F., Giguère, J.F., Michaud, J. et al. Ammonia: key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Neurochemical Pathology*, 1987, no.6, pp.1–12. doi.org/10.1007/BF02833598
3. Богомолов П.О., Буверов А.О., Уварова О.В. и соавт. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»). Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2013, № 5. – С. 3–9.
Bogomolov P. O., Bueverov A. O. Giperammoniemiya u pacientov s zabolevaniem pecheni na docirroticheskoj stadii: vozmozno li eto?(predvaritelnye rezultaty issledovaniya SMART RADAR [Hyperammoniemia in patients with liver disease in the pre-cirrhotic stage: is this possible? (preliminary results of Study SMART-RADAR)]. Klinicheskie perspektivi gastroenterologii, gepatologii – Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology, 2013, no.5, pp.3–9.
4. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Эффективная фармакотерапия, 2017, № 16, С. 6–8.
Ageeva Ye.A., Alekseenko S. A. Primenenie peroralnoj formy L-ornitin-L-aspartata (LOLA) pri giperammoniemii u pacientov s hronicheskimi zabolevaniyami pecheni na docirroticheskoj stadii [Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease in the Pre-Cirrhotic Stage]. Effektivnaya farmakoterapiya-Effective Pharmacotherapy, 2017, no.16, pp.6–8.
5. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? *The Russian Archives of Internal Medicine*, 2018, № 3, С. 186–193.
6. Ilchenko L. Y., Nikitin I. G. Giperammoniemiya u pacientov na docirroticheskoj stadii: klinicheskaya realnost [Hyperammonium in patients with precirrrosis stage: clinic reality?]. *The Russian Archives of Internal Medicine*, 2018; 8(3):186–193. doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193
7. Zhu LH, Armentano LE, Bremmer DR et al. Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. *J. Dairy Sci.* 2000, vol. 83, no. 4, pp. 734–740
8. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2013, № 2, С. 1–9.
Plotnikova Ye. Yu. Rol L-ornitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii bolnyh s giperammoniemiej [L-ornithine-L-aspartate in complex treatment of patients with hyperammonemia]. Klinicheskie perspektivi gastroenterologii, gepatologii – Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology, 2013, no.2, pp.1–9.
9. Balata S, Damink SW, Ferguson K et al. Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology*.2003;37:931–939.
10. Jones EA, Mullen KD. Theories of the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.*2012;16:7–26.
11. Walker V. Ammonia metabolism and hyperammonemic disorders. *Adv Clin Chem.* 2014; 67: 73–150. doi: 10.1016/bs.acc.2014.09.002.
12. Frederick RT. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Hepatol.*2011, vol.4, no.7, pp.222–233.
13. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.*2003; 114: 188–193.
14. Blanco Vela CI, Poo Ramirez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol.* 2011; 10 Suppl 2: 55–59.

14. Qureshi MO, Khokhar N, and Shafqat F. Ammonia Levels and the Severity of Hepatic Encephalopathy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2014, vol.24, no.3, pp.160–163.
15. Dasarathy S., Mookerjee RP, Rackayova V et al. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis*. 2017; 32:529–538.
16. Kumar A., Davuluri G., Siolva RNE et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis nby restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017; 65: 2045–2058.
17. Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;64: 823–833.
18. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology*. 2014; 60:715–34.
19. Reynaert H., Thompson MG., Thomas T. et al. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* .2002;50:571–581.
20. Reynaert H., Urbain D., Ceerts A. Regulation of sinusoidal perfusion in portal hypertension. *Anat Rec*. 2008, vol.291, no.6, pp.693–698.
21. Liu Z., Rossen Van E., Timmermans JP. et al. Distinct roles for non-muscle myosin II isoforms in mouse hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2011, vol.54, no.1, pp. 132–141. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.020.
22. Geerts V., Timmermans JP., Reynaert H. Hepatic circulation. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008, vol.291, pp.611–613.
23. Rockey D. C., Weisinger R. A. Endothelium induces contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*. 1996, vol.24, pp.233–240. doi:10.1053/jhep.1996.v24.pm0008707268
24. De Chiara F., Habtesion A., Davies N., Thomsen K. L. et al. UK, Denmark. Ammonia: A novel target for the prevention of NAFLD progression in NASH. *Hepatology*. 2018; 68:359–360. doi: 10.1016/S0168–8278(18)30944–9
25. Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина “circulus vitiosus” в прогрессировании заболеваний печени. *Фарматека*, 2017, № 6, С. 81–87.
Golovanova E. V. Endogennyj ammiak kak prichina “circulus virtuosus” v progressii zabolevanij pecheni [Endogenic ammonia as a cause of “circulus vitiosus” in progression of liver diseases], *Farmateka*, 2017, no.6, pp.81–87.
26. Ермолов С. Ю., Добкес А. Л., Ермолова Т. В. и соавт. Роль полигепатографии в оценке фиброза печени у больных хроническими заболеваниями печени. *Вестник Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова*, 2012, том 4, № 4, С. 24–30.
Ermolov S. I., Dobkes A. L., Ermolova T. V. et al. Rol poligepatografii v ocenke firoza pecheni u bolnyh hronicheskimi zabolevanijami pecheni [Role of Polihepatography in estimation of liver fibrosis at the patients with chronic liver diseases]. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova – Bulletin of North-Western State medical university n.a. I. I. Mechnikov*, 2012, vol.4, no.4, pp.24–30.
27. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the chronic liver diseases patients. *Journal of Hepatology*. 2018, vol 68, pp.585–586.
28. R. F. Butterworth, A. Canbay. Hepatoprotection by L-ornithine-L-aspartate at non-alcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases*. 2018, vol.37, no.1, pp.63–68.
29. Драпкина О. М., Деева Т. А., Ивашкин В. Т. Оценка эндотелиальной функции и степени апоптоза у пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП. *Тер. Архив*, 2015, № 5, С. 75–83.
Drapkina O. M., Deeva T. A., Ivashkin V. T. Ocenka endotelialnoj funkcii i stepeni apoptoza u pacientov s metabolicheskim sindromom i NAZBP [Estimation of endothelial function and apoptosis degree at the patients with metabolic syndrome and NAFLD]. *Terapevticheskij Arhiv – Therapeutical Archive*, 2015, no.5, pp.75–83.
30. Кач С. М. Орнитин-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропным эффектом. *Здоров'я України*, 2013, № 9, С. 60–62.
Tkach S. M. Ornitin-aspartat kak universalnij gepatoprotektor-detoksikant s plejotropnym efektom [Ornithine-aspartate as universal hepatoprotector-detoxicant with multitropic effect]. *Zdorov'ya Ukrainy – Health of Ukraine*, 2013, no. 9, pp. 60–62.
31. Tian LY, Lu LG, Tang CW, Xie Y. et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013; 21(7): 528–532. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2013.07.013.
32. Ghallab A., Celliere G., Henkel S. G., et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology*. 2016; 64(4):860–71. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.018.

К статье

Аммиак — новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени (стр. 24–30)

To article

Ammonia — new therapeutic target for chronic liver diseases (p. 24–30)

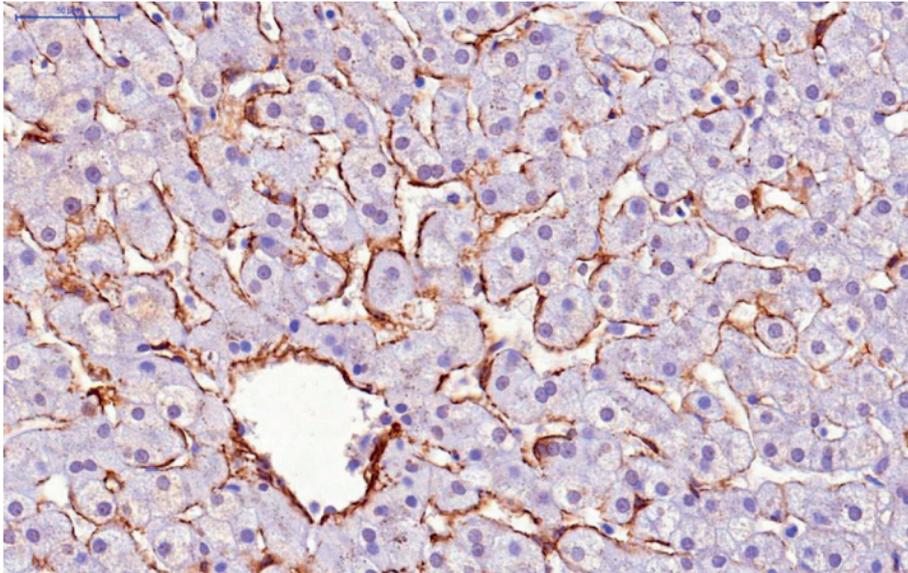


Рисунок 5.

Экспрессия SMA-alfa в активированных звездчатых клетках печени

Figure 5.

Expression of SMA-alfa in activated hepatic stellate cells