

УТВЕРЖДЕН В КАЧЕСТВЕ ДОКУМЕНТА:

XV Национальным конгрессом терапевтов 19 ноября 2020 г.

XXIII съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 19 ноября 2020 г.

МЕДИЦИНСКИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ НЕКОММЕРЧЕСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ - РАЗРАБОТЧИКИ

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Научное общество гастроэнтерологов России (НОГР)

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>



Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021)

Лазебник Л. Б.¹, Голованова Е. В.¹, Алексеенко С. А.², Буеверов А. О.^{3,4}, Плотникова Е. Ю.⁵, Долгушина А. И.⁶, Ильченко Л. Ю.⁷, Ермолова Т. В.⁸, Тарасова Л. В.^{9,10}, Ли Е. Д.¹¹, Цыганова Ю. В.¹⁰, Ахмедов В. А.¹², Агеева Е. А.¹³, Лосев В. М.¹⁴, Куприянова И. Н.¹⁵, Серикова С. Н.¹⁶, Корочанская Н. В.¹⁶, Вологжанина Л. Г.¹⁷, Циммерман Я. С.¹⁷, Сас Е. И.¹⁸, Журавель С. В.^{1,19}, Оковитый С. В.²⁰, Осипенко М. Ф.²¹, Радченко В. Г.¹⁸, Солдатова Г. С.²², Ситкин С. И.^{8,23}, Селиверстов П. В.⁸, Шавкута Г. В.²⁴, Бутова Е. Н.²⁴, Кожевникова С. А.²⁵

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация, 127473

² ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, 680000, Дальневосточный федеральный округ, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991

⁴ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, Россия

⁵ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.

⁶ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, улица Воровского, 64

⁷ ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва 117997, ул. Островитянова д. 1, Россия

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия

⁹ БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный Округ-Югра, г. Сургут, пр. Ленина, 1, Россия

¹⁰ ФГБУ ВО «Чувашский государственный университет» Минздрава России, Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия

¹¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Севастопольский пр., 66, Москва, 117647, Россия

¹² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ленина, 12, г. Омск, Россия, 644099

¹³ КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника № 3» МЗХК, 680000, г. Хабаровск, ул. Дикопольцева, 34, Россия

¹⁴ Самарский государственный медицинский университет, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

¹⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, Российская Федерация, 620219

¹⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

¹⁷ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

¹⁸ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6

¹⁹ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ г Москвы, 129090, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

²⁰ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПХФУ), 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 4

²¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

²² Новосибирский ГУ, Академгородок, 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.

²³ ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, 197110 Россия, Санкт-Петербург, Пудожская ул., д. 7

²⁴ ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

²⁵ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10

Для цитирования: Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Буеверов А. О., Плотникова Е. Ю., Долгушина А. И., Ильченко Л. Ю., Ермолова Т. В., Тарасова Л. В., Ли Е. Д., Цыганова Ю. В., Ахмедов В. А., Агеева Е. А., Лосев В. М., Куприянова И. Н., Серикова С. Н., Корочанская Н. В., Вологжанина Л. Г., Циммерман Я. С., Сас Е. И., Журавель С. В., Оковитый С. В., Осипенко М. Ф., Радченко В. Г., Солдатова Г. С., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Шавкута Г. В., Бутова Е. Н., Кожевникова С. А. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 97–118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118

Ключевые слова: гипераммониемия, азот, аммиак, аммоний, L-орнитин L-аспарагинат, рифаксимин-альфа, пробиотики, пребиотики, лактитол, лактулоза, минимальная печеночная энцефалопатия, фиброз печени

✉ Для переписки:

Лазебник Леонид Борисович
Leonid.BorisL@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.


<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>

Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021)

L. B. Lazebnik¹, E. V. Golovanova¹, S. A. Alekseenko², A. O. Bueverov^{3,4}, E. Yu. Plotnikova⁵, A. I. Dolgushina⁶, L. Yu. Ilchenko⁷, T. V. Ermolova⁸, L. V. Tarasova^{9,10}, E. D. Lee¹¹, Yu. V. Tsyganova¹⁰, V. A. Akhmedov¹², E. A. Ageeva¹³, V. M. Losev¹⁴, I. N. Kupriyanova¹⁵, S. N. Serikova¹⁶, N. V. Korochanskaya¹⁶, L. G. Vologzhanina¹⁷, Ya. S. Zimmerman¹⁷, E. I. Sas¹⁸, S. V. Zhuravel^{1,19}, S. V. Okovitiy²⁰, M. F. Osipenko²¹, V. G. Radchenko¹⁸, G. S. Soldatova²², S. I. Sitkin^{8,23}, P. V. Seliverstov⁸, G. V. Shavkuta²⁴, E. N. Butova²⁴, S. A. Kozhevnikova²⁵

¹ “Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov”, 20, p. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

² The Far Eastern State Medical University, 680000, Far Eastern Federal District, Khabarovsk Territory, Khabarovsk, st. Muravyov- Amursky, 35, Russia

³ I. M. Sechenov first Moscow state medical university (Sechenov university), 8 building 2 Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia

⁴ Moscow regional research and clinical Institute of M. F. Vladimirov, 129110, Moscow, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution of Higher Education Kemerovo state medical University of the Ministry of health of Russia, Voroshilov street, 22A., 650056, Kemerovo, Russia

⁶ “South-Ural State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Vorovskogo str., 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia

⁸ North- Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41, Russia

⁹ BI of HE “The Surgut State University”, 1 Lenina street, 628412 Khanty-Mansi Autonomous Region — Ugra, Surgut, Russia

¹⁰ “The Chuvashian State University”, Moskovsky Pr., 15, Cheboksary, 428015, Russia

¹¹ Multifocal Medicine Center of The Central Bank of Russian Federation, 66 Sevastopolsky Pr., 117647, Moscow, Russia

¹² “Omsk State Medical University” of the Ministry of Health, 644099, Omsk, Lenin str., 12, Russia

¹³ KHSBI “City Clinical Polyclinic № 3”, st. Dikopoltseva, 34, Khabarovsk, 680000, Russia

¹⁴ Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

¹⁵ “Ural state medical University” of the Ministry of health of the Russian Federation, Department of Polyclinic therapy, ultrasound and functional diagnostics, 3 Repina St., 620219, Ekaterinburg, Russia

¹⁶ State Budgetary Institution of Health Care “Region Clinic Hospital Nr 2” Health Ministry of Krasnodar Region, 6/2, st. Red Partisans, Krasnodar, 350012, Russia

¹⁷ “Perm State Medical University named E. A. Wagner” of the Ministry of Health of Russia, Petropavlovskaya St., 26, 614099, Perm Region, Perm, Russia

¹⁸ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Ak. Lebedev st., 6, Russia

¹⁹ Scientific Research Institute of Emergency Medicine of N. V. Sklifosovskiy of Healthcare Department of Moscow, B. Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russia

²⁰ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPA), 197376, St. Petersburg, st. Professor Popov 4, Russia

²¹ Public budgetary educational institution of higher education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russia, 630091, Novosibirsk, Krasnyj prospect, 52

²² Novosibirsk State University, Akademgorodok, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia

²³ Federal Medical and Biological Agency “State Research Institute of Highly Pure Biopreparations”, 197110 Russia, St. Petersburg, Pudozhskaya st., 7

²⁴ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 29, Nakhichevskiy Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

²⁵ Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 12 Studencheskaya Street, 394036 Voronezh, Russia

For citation: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bueverov A. O., Plotnikova E. Yu., Dolgushina A. I., Ilchenko L. Yu., Ermolova T. V., Tarasova L. V., Lee E. D., Tsyganova Yu. V., Akhmedov V. A., Ageeva E. A., Losev V. M., Kupriyanova I. N., Serikova S. N., Korochanskaya N. V., Vologzhanina L. G., Zimmerman Ya. S., Sas E. I., Zhuravel S. V., Okovitiy S. V., Osipenko M. F., Radchenko V. G., Soldatova G. S., Sitkin S. I., Seliverstov P. V., Shavkuta G. V., Butova E. N., Kozhevnikova S. A. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 97–118. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118

✉ Corresponding author:

Leonid B. Lazebnik

Leonid.BorisL@gmail.com

Justification

Given the large number of reports on the peculiarities of liver lesions during the Sars-Cov-2 infection [1], a team of experts who participated in the 23rd Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia and 15 National Congress of Therapists of November 19, 2020 decided to make additions to the Russian Consensus of “Hyperammonemia in Adults” published early 2020 [2, 3].

Keywords: hyperammonemia, nitrogen, ammonia, ammonium, l-ornithine l-aspartate, rifaximine-alfa, probiotics, prebiotics, minimal hepatic encephalopathy, steatofibrosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Обоснование

Учитывая большое количество сообщений об особенностях поражениях печени при инфицировании Sars-Cov-2 [1], коллектив экспертов, принимавших участие в работе 23 съезда НОГР и 15 Национального конгресса терапевтов от 19 ноября 2020 г., принял решение о внесении дополнений в текст опубликованного в начале 2020 г. Российского консенсуса «Гипераммониемии у взрослых» [2, 3].

ПОЛОЖЕНИЕ 1

Взаимно трансформирующиеся, биологически активные молекулы (газ аммиак NH_3 и катион аммония NH_4^+) являются одними из конечных продуктов катаболизма белка, вырабатываются собственными тканями и уреапродуцирующими бактериями организма.

Комментарии:

Метаболизация аммиака происходит преимущественно в клетках печени и мышечной ткани путем синтеза мочевины и глутамина, которые выводятся из организма с мочой, калом и выдыхаемым воздухом.

Основные механизмы образования аммиака в организме человека:

1. Неокислительное дезаминирование некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) в печени.
2. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках.
3. Дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот в печени и почках.
4. Катаболизм биогенных аминов – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани.
5. Гидролитическое дезаминирование в интенсивно работающих мышцах.
6. Распад аминокислоты глутамин – основного источника энергии клеток слизистой оболочки кишечника в тонкой кишке.
7. Распад пуриновых и пиримидиновых оснований – во всех тканях.
8. Осуществление жизнедеятельности уреазпродуцирующих микроорганизмов в желудке, толстой кишке и мочевыводящих путях.

Значительные количества аммиака образуются в результате метаболизма кишечных бактерий в толстой кишке, откуда аммиак поступает в кровь воротной венозной системы. В нормальных условиях печень быстро извлекает аммиак из крови воротной вены и обезвреживает его, поэтому кровь, выходящая из печени, практически не содержит аммиака [4].

До 99% при физиологических значениях pH легко превращается в ион аммония, который не способен проникать через биологические мембраны и поэтому задерживается в клетке.

Аммиак – токсичный газ, у здорового человека присутствует в крови в относительно небольших концентрациях (25–40 мкмоль/л). Содержание свободного аммиака в крови представлено лишь следовыми количествами, не более 1% вещества в водной среде крови циркулирует в свободной форме.

Нормальная концентрация аммиака в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории, при этом допустимый уровень аммиака в крови (нормаммониемия) обычно не превышает 60 мкмоль/л. [5, 6].

Симптомы хронической интоксикации наблюдаются при превышении содержания аммиака в 2–3 раза, но даже незначительное его повышение (на 30–50%) оказывает неблагоприятное воздействие на организм, и, прежде всего, на центральную нервную систему, что проявляется в виде головной боли, быстрой утомляемости, сонливости и др. (бытовая усталость, профессиональное переутомление, нервное или физическое перенапряжение и т.д.).

Практически весь аммиак удаляется из организма через почки с мочой в виде мочевины, которая синтезируется в печени, и в виде солей иона аммония, образующихся в эпителии канальцев почек. В клетки печени и почек аммиак попадает в составе транспортных форм (глутамин, аспарагин, глутаминовой кислоты и аланина), которые представляют собой нетоксичные соединения, образующиеся в процессе обезвреживания (связывания) аммиака [7].

Синтез мочевины – основной путь обезвреживания аммиака. На долю мочевины приходится до 80–85% от всего выводимого из организма азота.

Количество выделяемой мочевины зависит от количества белков, поступающих с пищей. Если суточный рацион включает 80–100 г белка, то за сутки образуется и выводится 25–30 г мочевины. Процесс образования мочевины происходит в печени в «орнитиновом цикле» (цикл Кребса–Гензеляйта), который в печени выполняет 2 функции: превращение азота аминокислот в мочевины, которая предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом аммиака, а также синтез аргинина и пополнение его депо в организме. В цикле принимают участие две аминокислоты, которые не входят в состав белков – орнитин и цитруллин, и две протеиногенные аминокислоты – аргинин, аспарагиновая кислота. Процесс включает пять реакций: первые две протекают в митохондриях, остальные – в цитозоле гепатоцитов.

Ферменты глутаматдегидрогеназы и глутаминсинтетазы являются регуляторными и обуславливают скорость процессов образования и обезвреживания аммиака. Некоторые ферменты мочевинообразования присутствуют в головном мозге, эритроцитах, сердечной мышце, однако весь набор ферментов имеется только в печени.

Для синтеза 1 моля мочевины, который происходит в печени в орнитиновом цикле, используется 1 моль аммиака и 1 моль аспарагиновой кислоты, а в сутки для синтеза 25 г мочевины затрачивается 6,3 г аммиака и 50 г аспартата.

Мочевина, выводимая из организма, поровну состоит из «аммиачного» азота и азота аспарагиновой кислоты.

При снижении детоксикационной функции печени нарушается превращение аммиака в мочевины, в результате чего активируются альтернативные метаболические пути превращения аммиака в мышечной системе, в астроцитах центральной нервной системы и в почках [8, 9, 10], при этом основными органами детоксикации аммиака становятся скелетная мышечная (саркопения!) и нервная ткани (полиневриты и энцефалопатия!) [11].

В астроцитах головного мозга начинается процесс превращения глутамата в глутамин при активном вовлечении глутаминсинтетазы. При формировании стойкой гипераммониемии, дополнительно к повышению активности глутаминсинтетазы, изменяется активность других ферментов, в частности белка – переносчика глутамата [12], следствием чего является повышение концентрации глутамата в экстрацеллюлярном пространстве, что приводит к активизации процессов цитотоксичности, свойственной возбуждающим нейротрансмиттерам (эксайтотоксичности) [13].

Стабильно повышенный уровень азотистых соединений приводит к избыточному образованию свободных радикалов, в результате чего

происходит дальнейшая дестабилизация функционального состояния астроцитов.

Длительная гипераммониемия может сопровождаться образованием дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к изменению активности серотонин- и глутаматергической систем, с нарастанием активности ГАМК-ергической системы [14].

В головном мозге наиболее чувствительным к гипераммониемии является гипоталамический центр [13], что проявляется в стойкой анорексии и формировании белково-энергетической недостаточности, усугубляющей катаболические процессы.

Продуцируемый миоцитами миостатин является не только мощно подавляет рост мышечной массы, но и приводит к её уменьшению [15], что при гипераммониемии у больных с циррозом печени клинически проявляет себя синдромом саркопении [15, 16], причем выявлена корреляция между белковым недоеданием и риском формирования сепсиса [12].

Гипераммониемия индуцирует аутофагию, когда поврежденные белки расщепляются, но не перерабатываются [17, 18]. Наличие саркопении является одним из прогностических факторов летального исхода при циррозе печени (низкие показатели шкалы MELD (Model for the End stage Liver Disease – оценка терминальных стадий заболеваний печени и прогноза доимплантационной выживаемости) [11, 19].

ПОЛОЖЕНИЕ 2

Существуют различные методики определения показателей нормального содержания аммиака (NH^3) и аммония (NH^{4+}) в средах организма, распространенными являются иммуноферментный метод (ИФА) и экспресс метод.

Информативным и наиболее легко осуществляемым является экспресс-метод фотометрического количественного определения аммиака в капиллярной крови с помощью портативного анализатора PocketChem-4140.

Комментарии:

Аммиак – газ NH^3 (*ammonia* – англ.) однако, при физиологическом pH 97% аммиака присутствует в крови в ионизированной форме в виде аммония NH^{4+} (*ammonium* – англ.)

Прямой ферментативный метод определения уровня аммиака (аммониемии) исторически является наиболее часто используемым методом использует реакцию в присутствии глутаматдегидрогеназы, в которой аммоний в образце вступает в реакцию с α -оксоглутаратом и редуцирует содержание никотинамидадениндинуклеотида фосфата (NADPH) с образованием глутамата, NADP^+ и воды. Уровень содержания аммиака варьирует в образцах венозной, капиллярной и артериальной крови, но в норме обычно находится в диапазоне от 11 до 50 мкМ и [20, 21]. Хотя аммиак артериальной крови считается более достоверным показателем системного содержания аммиака, обычно используется определение аммиака в венозной крови, который несколько отличается от артериального аммиака [22, 23].

Важно отметить, что в забранном образце крови вследствие травмирования вены при заборе крови, гемолиза эритроцитов и других причин уровень аммиака может спонтанно увеличиваться [24, 25]. Стресс, физические упражнения, психологическая усталость, табакокурение, нарушение питания и употребление алкоголя могут также влиять на уровень системного аммиака.

Основное ограничение измерения аммиака в крови – необходимость строгого соблюдения условий технологии правильного забора, обработки и доставки образца крови, когда полученный для транспортировки в лабораторию образец следует хранить при температуре ниже 0 °C и отделить плазму от эритроцитов в течение 15 минут после сбора. После отделения плазмы аммиак стабилен в течение 4 ч при температуре 4 °C.

Эти жесткие условия по времени доставки образца крови для исследования требуют пребывания пациента в непосредственной близости к клинической лаборатории [26].

Из-за высокого риска ложного результата рекомендуется повторить исследование в то же время суток и при тех же условиях, чтобы подтвердить результат.

Существуют методы определения аммиака в эритроцитах, выдыхаемом воздухе, слюне, поте и моче [27].

Измерение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе относится к неинвазивным, легко применяемым комфортным методом диагностики для всех групп пациентов (Hibbard and Killard, 2011). Никакой обработки выдыхаемого воздуха не требуется, по сравнению со многими анализами, проводимыми на образцах сыроворотки или мочи, однако не имеется убедительных доказательств корреляции аммиака в выдыхаемом воздухе и в артериальной крови [28, 29, 30].

Определение уровня аммиака в ткани печени может быть применено для пациентов, нуждающихся в диагностической биопсии печени. Следует учитывать, что колориметрические наборы, используемые для определения аммиака в образцах тканей, довольно дороги и чувствительны к другим источникам аммиака, присутствующих в окружающей среде, что требует работы в специальной установке или зоне отрицательного воздушного давления, которые не всегда доступны для всех лабораторий. Более того, длительное хранение тканей даже при температуре -80°C может влиять на стабильность образцов, что приводит к искажению результата ниже ожидаемого.

В 2018 году в России зарегистрирован портативный экспресс-анализатор количественного

определения аммиака в крови – PocketChem – 4140. Метод определения – фотометрический, основанный на микродиффузии, т.е. косвенный, время определения концентрации аммиака составляет около 200 секунд.

Для определения забирается капиллярная кровь из пальца, однако технология забора требует соблюдения определенных условий, изложенных в инструкции. Используются только свежие образцы крови. В приборе прошедший через полупроницаемую мембрану преобразовавшийся из аммония аммиак изменяет цвет индикатора, длина волны которого подвергается спектроскопическому анализу и автоматически указывает количественное его содержание. Калибровка прибора и коррекция результатов осуществляются автоматически.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

Классификация гипераммониемий

По уровню содержания аммиака (в капиллярной крови экспресс-методом)

- Нормальный (физиологический) уровень – до 60 мкмоль/л:

Гипераммониемии:

- Легкая (I степень) – до 100 мкмоль/л;
- Средняя (II степень) – до 200 мкмоль/л;
- Тяжелая (III степень) – более 200 мкмоль/л;

По этиопатогенезу:

- Наследственная (врожденная)
- Функциональная (физиологическая)
- Приобретенная (печеночная, внепеченочная, смешанная)

По клинической форме:

- Транзиторная (преходящая)
- Рецидивирующая или персистирующая
- Постоянная (стабильная, без лечения)
- Латентная

Комментарии:

1. Коллектив экспертов полагает, что при увеличении количества наблюдений возможны уточнения представленной классификации гипераммониемий.
2. В традиционной клинической практике выделяют два основных варианта гипераммониемий [31]:
 - наследственные гипераммониемии – результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины
 - приобретенные гипераммониемии – следствие снижения активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции чаще всего печеночные – при печеночно-клеточной недостаточности, а также порто-системного шунтирования крови при развитии и прогрессировании портальной гипертензии и внепеченочные (нецирротические);

К настоящему времени известны следующие причины нецирротических гипераммониемий [32, 33]:

A. Состояния, связанные с увеличением производства аммиака.

1. Инфекции уреазопродукентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Corinobacteria* (возбудители дифтерии), *Mycobacterium genavense*, *Herpes simplex* [34], а также, вероятно, *Helicobacter pylori*, – (имеются сообщения о большей частоте встречаемости НАЖБП у больных с хеликобактериозом [35, 36]).

2. Гемато-онкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия острого лейкоза, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [37].
3. Трансплантация органов [37].
4. Нагрузка белками и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.
5. Переутомление, нарушение циркадных ритмов, работа в ночную смену без достаточного отдыха – депривация сна [38].

Описаны случаи постбариатрической гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [39, 40, 41]. Высокий риск гипераммониемической энцефалопатии после операции Roux-en-Y, при котором смертность приближается к 50%, установлен у женщин в возрастной группе 34–69 лет, даже не имевших в анамнезе

к-л заболевания печени [40–52]. Риск фатального исхода может быть обусловлен и тем фактом, что постбариатрический гипераммониемия не сопровождается какими-либо изменениями биохимических показателей печеночного метаболизма.

Гипераммониемия может наблюдаться у женщин в период беременности, развивается при нарушении гидролитического дезаминирования в интенсивно работающих мышцах, при эклампсии и в родах.

У взрослых частичный дефицит ферментов может проявляться во время стрессовых заболеваний, таких как послеродовой стресс, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки, парентеральное питание с высоким потреблением азота, транс-

плантация сердца и легких и желудочно-кишечные кровотечения [43, 53, 54].

Б. Состояния, связанные со снижением выделения аммиака.

1. Уретросигмоидостомия.
2. Портосистемные шунты, в т.ч. врожденные.
3. Лекарственные препараты: вальпроевая кислота, глицин, карбамазепин, рибавирин, сульфадиазин, пириметамин, салицилаты.
4. Врожденные ошибки метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата.

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Определение уровня аммиака-аммония в печени следует применяться с целью:

1. Выявления уровня гипераммониемии и контроля эффективности проводимой терапии у больных с любым подтвержденным острым или хроническим заболеванием (поражением) печени;
2. Для выявления факта гипераммониемии у больных с хроническими экзо- или эндогенными интоксикациями в рамках диагностического поиска;
3. Для выявления факта гипераммониемии у больных с симптомами энцефалопатии различной степени, астении, хронической усталости, неврозами в рамках диагностического поиска;
4. Для выявления врожденных дефектов азотного обмена в педиатрической практике при психологических дефектах формирования личности.
5. Оценки темпов восстановления метаболизма при стрессорных ситуациях – физические и психологические нагрузки, перенесенные оперативные вмешательства, алиментарный дистресс и т.п.
6. Прочие ситуации

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Физиологические (функциональные) гипераммониемии включают следующие виды: постпрандиальная (высокобелковая диета), после физических нагрузок (спортивная), после психогенных перегрузок (постстрессорная), переутомление (длительная депривация сна), прочие причины (например, беременность)

Комментарии:

Физиологическая гипераммониемия является признаком метаболических нарушений в мышечной ткани и часто проявляется состоянием утомления, что обусловлено нарушением ресинтеза АТФ. Повышение активности аденилатциклазного механизма при нарушении ресинтеза АТФ увеличивает образование ионов аммония, сдвигая метаболизм в сторону избыточного образования лактата, развития ацидоза, усиленной вентиляции легких, т.е. гиперпноэ [55, 56].

Высокобелковая диета, голодание, переедание, интенсивные физические нагрузки (в основном у мужчин и культуристов), тотальное парентеральное питание,

роды также приводят к увеличению аммония в организме. Содержание аммиака повышается, особенно в случаях высокобелковой диеты после голодания [57].

Во время анаэробных физических упражнений аммиак метаболизирует до мочевины в гепатоцитах и скелетных мышцах, мышечная усталость возникает в результате физических упражнений и приводит к заметному снижению производительности. Истощение мышечных сокращений, накопление продуктов метаболизма энергетических ресурсов, дисбаланс внутренней среды выделяются, как основные факторы физической и психологической усталости.

ПОЛОЖЕНИЕ 6

Врожденные гипераммониемии обусловлены дефицитом ферментов цикла Кребса – карбамоил-фосфат-синтетазы (гипераммониемия I типа) и орнитин-карбамоил-трансферазы (гипераммониемия II типа) Цитруллиназы (Цитруллинемия) Аргинин сукцинат лиазы Аргининсукцинурия, аргиназы (гипераргининемия) и наблюдаются, как правило, в раннем детском возрасте.

Комментарии:

В зависимости от дефицита или дефекта того или иного фермента известно несколько видов генетических заболеваний:

- гипераммониемия типа I (в основе – дефект карбамоилфосфатсинтетазы I),
- гипераммониемия типа II (в основе – дефект орнитинкарбамоилтрансферазы),
- цитруллинемия (в основе – дефект аргининосукцинатсинтетазы),
- аргининосукцинурия (в основе – дефект аргининосукцинатлиазы),
- гипераргининемия (в основе – дефицит аргиназы).

В последние годы появились сообщения об орфанных заболеваниях.

Описан редкий клинический синдром ННН (Hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria – орфанное заболевание номер “Orpha number” 415, MIM номер “Online Mendelian Inheritance in Man #238970) – генетическое расстройство цикла мочевины, обусловленное мутациями генов *LC25A15* или *ORNT1* (MIM*603861), кодирующих митохондриальный орнитинный цикл ORC1. ННН – синдром представляет собой гетерогенное заболевание с вне зависимости от возраста ребенка варьирующей сим-

птоматикой от мягких форм в виде труднообучаемости, легких неврогенных расстройств до комы, летаргии, печеночной недостаточности и припадков [58].

Известен также синдром HI/HA (гиперинсулинизм/гипергликемия), следующий по частоте после синдрома врожденного гиперинсулинизма, обусловленный мутациями митохондриального фермента глутаматдегидрогеназы, регулирующей транзитер глюкозы *GLUD1*. Клинически синдром HI/HA проявляет себя в эпизодах постпрандиальной протеин- и лейцинзависимой гипогликемии с персистирующей гипераммониемией [59].

Описана гипераммониемия в результате генетической непереносимости белка – лизинурической непереносимости протеинов, вызванной мутациями в гене *SLC7A7*, определяющем мембранный транспорт двухосновных аминокислот (орнитина, аргинина и лизина). Уровень аммиака при отказе от белковой пищи соответствует нормальным показателям, но значительно повышается после приема белковой пищи, что может привести к развитию коматозного состояния [60].

ПОЛОЖЕНИЕ 7

По патогенезу приобретенные гипераммониемии следует разделять на:

- Гепатогенные (инфекционные, токсические, инфекционно-токсические, метаболические);
- Гастроэнтерогенные;
- Урогенные;
- Сосудистые (напр., при портальной гипертензии);
- Послеоперационные, в т.ч. и посттрансплантационные;
- Токсические (лекарственные, в т.ч. цитостатические, а также постлучевые, онкологические, онкогематологические; ожоговые, курение, алкоголь);
- Катаболические (гиперпротеиновая диета, дефицитные диеты, анаэробные мышечные нагрузки, возрастная саркопения).

Комментарии:

Приобретенная гипераммониемия может иметь внепеченочное происхождение [61, 33, 55]. Токсическое превышение аммиака регистрируется при гиповолемии, кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без цирроза печени, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, шунтирующих операциях, а также при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжёлом тиреотоксикозе) и др. [56].

Гипераммониемическая энцефалопатия является редким осложнением множественной миеломы, резистентной к химиотерапии [62]; ее возникновение описано также при лейкозе вследствие катаболических процессов [37], а также при приобретенном дефиците ферментов орнитинного цикла синтеза мочевины при микровезикулярном ожирении печени (синдром Рейе), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах.

Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при массивных кровопотерях, обширных ожогах, синдроме сдавления или разможения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, гипертермии различного происхождения, сепсисе

и т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет. Повышение аммиака, нарушение баланса между ионизированной и неионизированной формой регистрируют при аутизме, не исключается его роль в развитии болезни Альцгеймера. Установлено, что вирусы острых респираторных инфекций приводят к снижению активности основного фермента орнитинного цикла – карбамоилфосфатсинтетазы, вследствие этого происходит накопление в крови субстрата данного фермента и его предшественников.

Гипераммониемия может наблюдаться при наличии аномалий нижних отделов мочевыводящей системы, вызывающих затруднение оттока мочи, осложнившегося присоединением инфекции, обусловленной уреазопродуцирующими бактериями (*Proteus species*, *Corynebacterium species*, *Klebsiella species*, *Morganella morganii* и др.). При этом образующийся свободный аммиак диффундирует в кровь [63]. Установлена корреляционная взаимосвязь между СИБР, уровнями аммиака капиллярной крови и когнитивными нарушениями [66]. Описана гипераммониемия после трансуретральной резекции простаты [67].

Случаи гипераммониемии зарегистрированы после трансплантации легких [64], одной из причин выявлена уреоплазма [65].

Также описаны случаи гипераммониемии после трансплантации почек [68, 69].

Повышению содержания аммиака в крови способствует прием ряда лекарственных препаратов: салицилатов, тетрациклина, глюкокортикостероидов, аспарагиназы, 6-азауридина, аллопуринола, тиазидных диуретиков, этакриновой кислоты, изониазида, карбамазепина и др. [61].

Вальпроат-индуцированная гипераммониемическая энцефалопатия у пациентов с эпилепсией, является не столь редким, иногда смертельным осложнением. Повышение нейротоксина в этих случа-

ях обусловлено истощением N-карбамилглутамата и может развиваться как остро, так и при длительном приеме препарата [70]. Механизм лекарственно-обусловленной гипераммониемии не всегда ясен. Среди рисков ее развития следует учитывать присоединение инфекции, гиповолемию, наличие запоров и др.

Гипераммониемия также может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя и психоактивных наркотических веществ.

Выкуривание одной сигареты приводит к повышению уровня аммиака в крови на 10 мкмоль/л.

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Наиболее изученными клиническим проявлением гипераммониемии являются печеночная энцефалопатия (в т.ч. минимальная и т.н. «скрытая», без видимых клинических проявлений), субклиническая печеночная недостаточность за счет эндотелиальной дисфункции, активации звездчатых клеток печени, ведущей к интенсификации печеночного фиброгенеза.

Комментарии:

Скрининговым методом выявления энцефалопатии может служить тест связи чисел (ТСЧ).

При патологии печени наиболее частым проявлением гипераммониемии является печеночная энцефалопатия (ПЭ).

Существует несколько теорий и этапов патогенеза печеночной энцефалопатии:

- Связывание аммиака при синтезе глутамата вызывает отток α -кетоглутарата из цикла трикарбонных кислот, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
- Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.
- Накопление свободного иона NH_4^+ в цитозоле влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов – он конкурирует с ионными насосами для Na^+ и K^+ .
- Продукт связывания аммиака с глутаминовой кислотой – глутамин – является осмотически активным веществом. Это приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.
- Глутамин удаляется из ЦНС посредством транспортной системы, которая функционирует путем обмена, поэтому увеличение скорости выхода аммиака также сопровождается нарастанием транспорта из крови ароматических аминокислот, которые вызывают торможение ферментативной системы, в норме превращающей тирозин в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм исходных соединений протекает с образованием ложных нейротрансмиттеров, сходных по структуре с истинными адренергическими нейротрансмиттерами, которые замещают последние на уровне нервно-мышечных синапсов, но с меньшей в 50 раз эффективностью проведения нервного импульса.
- Накопление в ЦНС ложных нейротрансмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин, фенилэтиноламин), а также продукта метаболизма триптофана – серотонина, являющегося нейротрансмиттером с преимущественно ингибиторным

эффектом, способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии.

- Накопление аммиака и меркаптанов в крови вызывает быстрое прогрессирование печеночной недостаточности вследствие их выраженного угнетающего действия на регенерацию гепатоцитов.

В основе патогенеза ПЭ лежит дисбаланс аминокислот в головном мозге, приводящий к отеку астроглии и нарушениям ее функций, таких как: изменения постсинаптических рецепторов и процессов нейротрансмиссии, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера, снижение энергетического обеспечения нейронов. Степень клинических проявлений нередко коррелирует с уровнем аммиака в сыворотке крови, в зависимости от выраженности нарушений деятельности головного мозга выделяют четыре степени тяжести печеночной энцефалопатии (таблица. 1).

В последние годы в связи с совершенствованием диагностических методик актуально отделение клинически выраженных стадий ПЭ (дезориентация, атаксия, кома) от стадии с минимально выраженными проявлениями (латентной ПЭ).

Латентную ПЭ можно выявить, используя специальные опросники или метод вызванных потенциалов головного мозга.

Выявляемые когнитивные и психомоторные расстройства, как то: трудности с принятием решений, снижение скорости психомоторных реакций нередко не воспринимаются больными и их окружением как проявление болезни.

Следует учитывать, что клиническими симптомами латентной ПЭ являются повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, инверсия сна (сонливости днем и бессонница ночью), нарушения речи, изменения почерка, рассеянность за рулем и при выполнении работы, требующей

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения теста связи чисел	ЭЭГ	Уровень аммиака артериальной крови
0	Нет изменений	Нет	15–30 с	Частота α-ритма 8,5–12 колебаний в 1 с	В норме (11–55 мкмоль/л)
1	Нарушение ритма сна, не-собранный, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета (сложения)	Редкий хлопающий тремор (1–2 движения за 30 с) (астериксис)	31–50 с	Частота α-ритма 7–8 колебаний в 1 с	Увеличен до 1,33 раза от верхней границы нормы
2	Летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменения личности, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитания)	Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с)	51–80 с	Частота α-ритма 5–7 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,33–1,67 раза от верхней границы нормы
3	Сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	Частый тремор (5–10 движений за 30 с)	81–120 с	Частота α-ритма 3–5 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,67–2 раза от верхней границы нормы
4	Кома	Почти постоянный хлопающий тремор	> 120 с (неспособность закончить тест)	Частота α-ритма < 3 колебаний в 1 с	Увеличен более чем в 2 раза от верхней границы нормы

Таблица 1.
Критерии тяжести ПЭ (West Haven)

повышенной концентрации внимания, тремор, снижение мышечных рефлексов.

Результатом таких нарушений могут стать серьезные дорожно-транспортные происшествия с тяжелыми последствиями [71, 72]. В связи с этим выявление минимальной ПЭ имеет большое значение у работников многих профессий: водителей автотранспорта, операторов на автоматизированном оборудовании и др.

Латентная ПЭ представляет наибольшую сложность для дифференциального диагноза, т.к., несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве, наблюдаются изменения психометрических или нейропсихологических тестов.

При клиническом осмотре на этой стадии могут выявляться некоторые нарушения когнитивных функций и/или поведения: некоторая

дезориентированность, эйфория или тревога, снижение концентрации внимания, сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию, изменение ритма сна [73].

На данной стадии ПЭ необходимо дифференцировать с рядом состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями (таблица 2).

Поскольку имеется корреляция между уровнем гипераммониемии и стадией печеночной энцефалопатии, которую можно определить по тесту связи чисел (ТСЧ), то представляется возможным косвенное предположение выраженности гипераммониемии с использованием того же теста связи чисел (рис. 1). Степень выраженности энцефалопатии рассчитывается по скорости выполнения теста (таблица 3)

Для удобства врача и пациента ТСЧ можно провести онлайн по адресу: www.Nepa-Merz.ru.

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Персистирующая и прогрессирующая гипераммониемия при хронических заболеваниях печени (НАЖБП) оказывает профиброгенный эффект, способствует нарушению печеночной гемодинамики, развитию портальной гипертензии, а в последующем саркопении скелетной мускулатуры.

Комментарии:

В отечественном исследовании у больных ХЗП с фиброзом 0–1 стадии методом полигепатографии выявлены нарушения порто-печеночной гемодинамики, у больных с фиброзом 0 ст. эти изменения носили динамический характер, что определялось на фоне функциональных тестов с глубоким дыханием и нитратами. Полученные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации. Также у больных ХЗП выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение

метаболизма оксида азота в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз оксида азота в ткани печени (снижение экспрессии эндотелиальной синтазы и появление индуцибельной синтазы оксида азота) [80, 81].

В британском исследовании [82] *in vitro* и *in vivo* показано, что гипераммониемия является причиной:

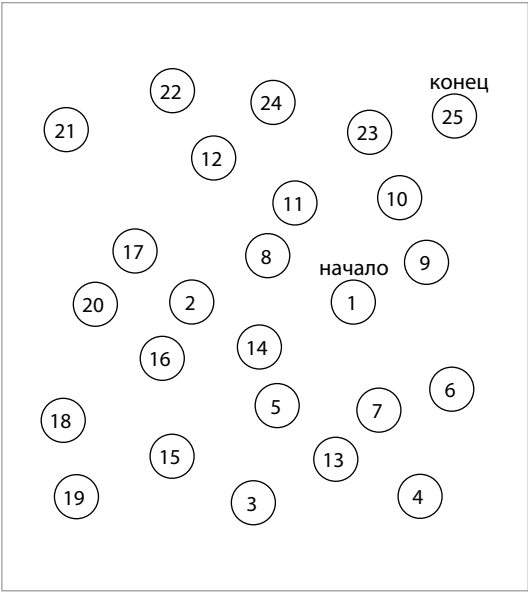
- активации звездчатых клеток печени,
- снижения клеточного метаболизма и пролиферации звездчатых клеток печени,
- активации профиброгенного/провоспалительного профиля звездчатых клеток,

Таблица 2.
Дифференциальный диагноз
ПЭ и состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

Комментарии:

* Нозологическая самостоятельность алкогольной деменции признается не всеми авторами в силу патогенетической разнородности когнитивных расстройств при злоупотреблении алкоголем.

Заболевания и синдромы	Причины	Клинические признаки и данные нейровизуализации
Энцефалопатия Гайе-Вернике-Корсакова (Wernicke-Korsakoff'ssyndrome)	Энцефалопатия, связанная с дефицитом тиамина. Основная причина – злоупотребление алкоголем, так же неукротимая рвота, голодание, бариатрическая хирургия	Развитие острое или подострое, может прогрессировать до комы, характерна регрессия симптомов на фоне своевременной адекватной заместительной терапии тиамином. Классическая триада (16–38% случаев): глазодвигательные нарушения (нистагм, глазодвигательные расстройства, нарушение зрачковых реакций), атаксия, нарушение сознания/поведения. МРТ – симметричные гиперденсные очаги в сосцевидных телах, таламусах, паравиадуктовом пространстве. Специфичность изменений 93% [74].
Синдром Маркиафавы-Биньямини (Marchiafava-Bignami Disease)	Первичная дегенерация (демиелинизацией) мозолистого тела у пациентов зрелого и пожилого возраста. Редкий синдром, который связывают с избыточным употреблением некачественного красного вина.	Характерно постепенное начало, с неуклонным прогрессированием. Клинические проявления связаны с корковыми нарушениями: выраженные расстройства памяти, афазия, апраксия, эпизоды возбуждения, чередующиеся с депрессией, склонность к насилию, слуховые и зрительные галлюцинации. Возможны подкорковые нарушения (атетоз, хорей, тики), нарушения походки (неравномерный шаг, нет антеропульсии, «походка лыжника»). МРТ: поражение мозолистого тела с гиперинтенсивными очагами на T2-взвешенных МРТ в острую фазу, с образованием кист на месте произошедшего некроза [75, 76].
Алкогольная деменция*	Длительное злоупотребление алкоголем	Постепенное начало и медленное прогрессирование: снижение внимания, нарушение кратковременной памяти, уплощение мышления, «лобный» юмор, изменения личности (злоба, агрессия). Отличиями от сосудистой деменции являются более выраженное нарушение отсроченного воспроизведения и узнавания, от болезни Альцгеймера – отсутствие серьезных нарушений памяти. МРТ: на фоне диффузной обширной атрофии более выражена атрофия лобной доли и мозжечка, характерно расширение третьего желудочка [75, 77].
Синдром отмены алкоголя	Полное прекращение приема алкоголя или уменьшение его дозы у лиц с физической зависимостью	Характерны генерализованный мелко- и среднеразмашистый тремор, тахикардия, гиперемия кожных покровов, артериальная гипертензия. Нарушения поведения – выраженное беспокойство, нарушение сна (кошмары). В наиболее тяжелом случае – развитие острого психоза (алкогольный делирий, белая горячка, delirium tremens) со слуховыми, зрительными или обонятельными галлюцинациями. Специфической картины при нейровизуализации не описано [75]
Пеллагра	Заболевание, связанное с дефицитом ниацина (витамин В3) у больных с хроническим алкоголизмом, нарушениями питания (бездомность, анорексия). Описаны случаи при ВИЧ-инфекции, болезни Крона, карциноидном синдроме, у пациентов на диализе и при приеме ряда лекарств (изониазид, этионамид, 6-меркаптопурин)	Классическая триада пеллагры – дерматит, диарея и деменция. Дерматит – симметричная эритема, зуд, везикулы на открытых участках тела: конечности, лицо, вокруг шеи (Casal's ожерелье). Нейропсихиатрические проявления разнообразны и варьируют от головной боли, раздражительности до потери памяти и психоза. Специфической картины при нейровизуализации не описано [78].
Гипотиреоз	Клинический синдром, обусловленный гипofункцией щитовидной железы	К клиническим проявлениям гипотиреоза относят нарушения памяти, внимания, интереса к окружающему, гипомимия, утомляемость и сонливость. Возможно развитие судорожных приступов, вестибуло-атаксийные расстройства (нарушение походки, нистагм). К редким неврологическим проявлениям гипотиреоза относят развитие психоза и тяжелые нарушения сознания. Ряд клинических наблюдений позволяет расценивать гипотиреоз как фактор, усугубляющий развитие ПЭ и, возможно, способный потенцировать гипераммониемию [79]. Специфической картины при нейровизуализации не описано. Диагностика основывается на определении ТТТ, Т3, Т4 и уточнения этиологии поражения щитовидной железы.



Время выполнения, сек.	Стадия энцефалопатии
< 40	Нет
40–60	Латентная
61–90	I, I–II
91–120	II
121–150	III
>150	IV

Рисунок 1.
Шкала для проведения теста
связи чисел.

Таблица 3.

- нарушения внутрипеченочной гемодинамики и нарастания портального давления,
- стимуляции эндоретикулярного стресса,
- индукции образования активных форм кислорода.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) гипераммониемия развивается на доцирротической стадии за счет снижения активности ферментов, участвующих в орнитино-

вом цикле [83–88]. У мышей с НАЖБП, развившейся на фоне жировой диеты, зафиксировано снижение уровня фермента, что сопровождалось снижением синтеза мочевины и увеличением количества аммиака в ткани печени в сравнении с контрольной группой. У больных с НАЖБП на фоне ожирения выявлено достоверное по сравнению со здоровыми лицами снижение количества и активности ферментов орнитинового цикла, причем на стадии стеатогепатита эти изменения выражены значительно сильнее, чем на стадии стеатоза [89–92].

ПОЛОЖЕНИЕ 10

Физиологическая (функциональная) транзиторная быстрообратимая гипераммониемия не нуждается в лечении.

Патогенетическая терапия гипераммониемии вне зависимости от степени ее тяжести направлена на лечение основного заболевания, включает диету с ограничением животного и достаточным количеством растительного белка, ограничение физических нагрузок, по показаниям назначение кишечных невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин-альфа), пре- и пробиотиков.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) является базисным препаратом, позволяющим в качестве моно- или политерапии корректировать уровень гипераммониемии, что может потенцировать заданные фармакодинамические эффекты препаратов иных фармгрупп.

Комментарии:

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммониягенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака путем активирования уреагенеза путем лечения основного заболевания или добавлением промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [93, 94].

Чрезмерное ограничение белка может увеличить уровень аммиака в сыворотке крови в результате активации мышечного катаболизма. Кроме того, ограничение потребления белка ухудшает нутритивный статус (стимулирует катаболизм собственных белков), что сказывается отрицательно на самочувствии пациентов с печеночной энцефалопатией [95]. У пациентов с установленным

диагнозом цирроза печени, минимальный ежедневный диетический уровень потребления белка, необходимый для поддержания азотистого баланса 0,8–1,0 г/кг веса [96]. Поэтому в настоящее время ряд рекомендаций вводят нормопротеиновую диету пациентам с ПЭ, пациентам, которые не переносят нормальный растительный белок, на замену его животным белком [97–99].

L-орнитин L-аспартат (LOLA), стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [100].

Глутаминсинтезная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Важным является и то, что аспар-

тат встраивается в цикл Кребса, то есть увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитин-L-аспартат 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 L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии.

L-орнитин:

- включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);
- является активатором глутаминсинтетазной реакции в печени и мышцах, снижает концентрацию аммиака в плазме крови;
- способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма;
- способствует продукции инсулина и соматотропного гормона;
- улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

L-аспартат:

- включается в цикл мочевины на этапе синтеза аргининсукцината;
- является субстратом для синтеза глутамина;
- участвует в связывании аммиака в перивенозной крови, гепатоцитах, мозге, других тканях;
- стимулирует синтез глутамина в мышцах и перивенозных гепатоцитах;
- оказывает стимулирующее действие на неактивные или пораженные клетки печени;
- стимулирует регенерацию, улучшает энергетические процессы в поврежденной ткани печени;
- участвует в цикле трикарбоновых кислот;
- обладает способностью проникать через мембраны клеток путем активного транспорта;
- внутри клетки участвует в процессах энергетического обмена, проходящих в митохондриях, за счет чего повышает энергетическое обеспечение ткани;
- обладает анаболическим действием на мышцы.

Проведенный метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований у 884 больных показал, что в сравнении с плацебо LOLA оказывается достоверно более эффективным по воздействию на ментальный статус при печеночной энцефалопатии (RR 1.36 (95% CI 1.10–1.69), $p = 0.005$), в том числе и при выраженной (RR: 1.19, 95% CI of 1.01–1.39, общая эффективность: $Z = 2.14$, $p = 0.03$) и при минимальной (RR: 2.15 (1.48–3.14), $p < 0.0001$). Улучшение клинического состояния сопровождалось достоверным снижением уровня аммиака в крови (MD: $-17.50 \mu\text{mol/l}$ (-27.73 to -7.26)), $p = 0.008$), однако гетерогенность наблюдений ослабевала в клинических исследованиях европейской популяции при

количестве менее чем в 100 участников. Оральные препараты LOLA были весьма эффективны при лечении минимальной печеночной энцефалопатии [101].

Таким образом, механизм действия L-орнитин-L-аспартата указывает на целесообразность включения данного препарата как для лечения больных с печеночной недостаточностью, особенно осложненной печеночной энцефалопатией, так и для доцирротической и нецирротической гипераммониемии. L-орнитин-L-аспартат важно включать в терапию на самых ранних стадиях заболевания. Длительность лечения зависит от многих причин и может продолжаться в течение продолжительного времени. Применение L-орнитин-L-аспартата у больных печеночной недостаточностью и ПЭ улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов [102].

Demura S. и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние L-орнитина на переносимость велотренировок, скорость истощаемости и метаболизм аммиака во время и после тренировки у здоровых волонтеров. Концентрация аммиака в плазме сразу после и через 15 мин после дополнительных нагрузок в группе L-орнитина был значительно ниже, чем в группе плацебо. Таким образом, L-орнитин увеличивал способность аммиачного буфера, как во время, так и после тренировки [103].

Гепатопротективные свойства LOLA показаны у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [104–107]. Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, с участием 1167 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 648 больных НАСГ, продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость LOLA [107].

Нарастание концентрации аммиака выявляется у больных с ХЗП уже на доцирротической стадии [104]. В исследовании с участием больных с неалкогольной жировой болезнью печени показано, что на фоне применения L-орнитин-L-аспартатисходно имевшаяся на 0–1 стадии фиброза гипераммониемия существенно снизилась и сопровождалась улучшением общего состояния и лабораторных показателей. В другом российском исследовании с использованием реогепатографии было убедительно показано нарушение портального кровотока при гипераммониемии у больных с доцирротическими стадиями ХЗП [108].

Лечение 289 пациентов НАСГ с использованием LOLA на протяжении трех месяцев на фоне хорошей переносимости и высокого комплаенса больных способствовало снижению уровня аммиака, коррелирующим с уменьшением сосудистых нарушений статистически значимому улучшению клинико-биохимических показателей и качества жизни [80]. L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат снижает аммиак в крови и за счет этого, вероятно, происходит деактивация звездчатых клеток печени, снижение их контрактильности и улучшение печеночного кровотока.

Прием LOLA предотвращает дорожно-транспортные нарушения у водителей с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом печени [109].

Коррекция гипераммониемии с помощью LOLA потенцирует эффекты альфа-бета-адреноблокатора

карведилола у больных с недостаточностью кровообращения у больных с алкогольной болезнью печени [110].

Медикаментозные методы снижения синтеза аммиака-аммония кишечной микробиотой

Основная цель назначения антибиотиков больным с гипераммониемией и ПЭ заключается в подавлении уреазопродуцирующей кишечной микрофлоры. Положительное влияние рифаксимины-альфа на лечение гипераммониемии показано в нескольких клинических исследованиях [111–113].

Предпочтение отдается невсасываемому антибиотiku рифаксимины-альфа. Рифаксимин-альфа – невсасываемый антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий.

Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), при пероральном приеме натошак, в крови обнаруживается не более 1% от принятой дозы.

Минимальное всасывание действующего вещества в плазму крови снижает риск возникновения системных побочных эффектов, внекишечных лекарственных взаимодействий с другими препаратами, у пациентов с заболеваниями печени нет необходимости в коррекции дозы.

Эффективность применения рифаксимины-альфа при лечении ПЭ была более высокой, чем использование невсасываемых дисахаридов. Исследования, выполненные в соответствии с Good Clinical Practice (Надлежащая клиническая практика, ГОСТР 52379–2005), подтверждают, что рифаксимин-альфа может быть эффективнее лактулозы у ряда пациентов с ПЭ I–III стадий [81, 114, 115]. Рекомендуемая ежедневная доза взрослым 1200 мг/сут, как правило, разделяется на три приема в течение 7–10 суток, повторение таких курсов должно быть ежемесячно на протяжении длительного времени, при необходимости постоянно [116].

Было доказано положительное действие препарата как на уровень аммония в крови, так и на динамику клинических проявлений ПЭ.

В ряде исследований показано уменьшение числа госпитализаций на фоне приема рифаксимины-альфа у пациентов с рецидивирующей энцефалопатией [117–120].

Применение пробиотиков позволяет конкурентно вытеснять уреазопродуцирующие патогенные бактерии в кишечнике. Результаты исследований по оценке влияния пробиотиков на ПЭ [121, 122] показали, что пробиотики уменьшают проницаемость кишечника и секрецию бактериальной уреазы, увеличивают выделение аммиака и улучшают метаболический потенциал эпителия кишечника, играют

роль в снижении концентрации аммиака в портальной крови, поскольку ингибируют бактериальную уреазную активность.

Поскольку большинство пробиотиков продуцируют кислоты, которые снижают pH в кишечнике, абсорбция аммиака уменьшается [123]. Кроме того, пробиотики способствуют уменьшению воспаления и окислительного стресса в клетках печени, что приводит к увеличению печеночного клиренса аммиака и уменьшению поглощения других токсинов.

В мета-анализе 21 рандомизированного клинического исследования с участием 1420 пациентов с ПЭ показано, что пробиотики уменьшают клинические проявления ПЭ, повышают качество жизни пациентов и способствуют снижению концентрации аммиака в плазме, но не влияют на показатель смертности [124].

Пероральный прием штаммов пробиотиков вида *Lactobacillus* снижает уровень аммиака в крови у пациентов с циррозом печени [125].

Исследования показали, что штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus* модифицирует кишечную флору, улучшает когнитивные функции у пациентов с циррозом печени, а штамм *Enterococcus faecium* SF68 повышает толерантность к белковой нагрузке, способствует достижению более низкого уровня аммиака и улучшает психическое состояние и психометрические показатели при длительном лечении пациентов с циррозом печени и ПЭ 1–2 степени [126, 127].

Высококонцентрированные комбинации пробиотических штаммов (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus thermophilus*) у пациентов с циррозом и ПЭ оказывают существенное влияние на степень гипераммониемии [128].

В настоящее время пробиотики остаются второй или третьей линией терапии гипераммониемии и ПЭ.

В тоже время пребиотики лактитол и лактулоза при лечении печеночной энцефалопатии в ряде ситуаций могут быть средством выбора [127, 129, 35].

Эксперты отмечают, что, помимо заболеваний печени, пока не имеется доказанных корреляций между уровнем гипераммониемии и клинической картиной иных заболеваний. Модели энцефалопатии и фиброза печени являются наиболее изученными, и требуют вдумчивого и дифференцированного подхода к избранным моделям лечения, в котором выявление патогенетических причин повышения конечных продуктов метаболизма азота должно быть коррегировано воздействием на все его звенья.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

Поражение печени при COVID-19 носит полиэтиологический характер и требует лекарственной коррекции. Прогноз заболевания ухудшают предшествующие хронические заболевания – неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольные и токсические поражения печени, в т.ч. лекарственные, хронические вирусные гепатиты и т.д. Критериями тяжести являются увеличение показателей цитолиза, ферритина, гипоальбуминемия, наличие фиброза.

Объемы лекарственной терапии в этих клинических ситуациях требуют коррекции гипераммониемии, в том числе и применением препарата L-орнитин-L-аспартат под контролем содержания в периферической крови уровня аммиака-аммония.

Комментарии:

Частое поражение органов пищеварения при новой корона вирусной инфекции (SARS-CoV-2), а также ее возможное сочетание с гастроэнтерологической патологией усложняет весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий в отношении таких пациентов, предполагает модификацию действующих подходов и клинических рекомендаций.

Гликопротеин корона вируса имеет тропность к эндотелиоцитам, гепатоцитам, холангиоцитам, содержащим рецепторы ACE2, что обуславливает поражение паренхиматозных органов, в том числе печени, и слизистых оболочек. Наличие хронических заболеваний печени усугубляет тяжесть состояния больного

Кроме клинических признаков острой респираторной вирусной инфекции при COVID-19 среди первых симптомов могут быть диарея, тошнота, рвота. Проведенные исследования показывают достаточно неоднородные данные по частоте симптомов поражения органов пищеварения при манифестации заболевания.

При инфекции COVID-19 у 50% пациентов отмечался транзиторный подъем активности трансаминаз, уровня билирубина (до 2 норм), обусловленный как гиперактивацией иммунитета, цитокиновой агрессии, усилением воспаления (bystanderhepatitis), так и повреждением вирусом холангиоцитов, а также гепатотоксическим действием используемых лекарственных препаратов.

Особенности обследования:

- уточнение жалоб со стороны органов пищеварения: анорексия, нарушения стула, метеоризм, тошнота, рвота, боль в животе;
- физикальное обследование с установлением степени тяжести состояния пациента, обязательно должно включать исследование (осмотр живота, пальпация, перкуссия) органов брюшной полости с определением зон урчания, болезненности

при глубокой пальпации, размеров печени и селезенки по Курлову. Необходимо выяснение характеристик стула: частота за сутки, объем, форма (консистенция), цвет, запах, патологические примеси;

- дополнительно к лабораторному обследованию: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин;
- измерение уровня аммиака (для коррекции Гипераммониемии);
- УЗИ органов брюшной полости (при наличии клинических и лабораторных признаков поражения печени).

Прогноз заболевания ухудшают предшествующие хронические заболевания:

- неалкогольное поражение печени;
- алкогольное поражение печени;
- токсическое поражение печени;
- лекарственно-индуцированные поражения печени;
- вирусные гепатиты.

Отмечено повышение уровня содержания аммиака в периферической крови у всех стационарных больных с COVID-19; обратил на себя внимание тот факт, что при дальнейшем повышении показателя (выше точки отсечения) заболевание переходило в тяжелую форму с ухудшением клинического состояния, требовавшего специализированной респираторной поддержки и перевода больного в отделение анестезиологии и реанимации. Т. о., степень гипераммониемии можно считать маркером прогноза тяжести течения заболевания [130].

Объемы лекарственной терапии в этих клинических ситуациях требуют коррекции гипераммониемии препаратом L-орнитин-L-аспартат под контролем содержания в периферической крови уровня аммиака-аммония [131].

ПОЛОЖЕНИЕ 12**РЕКОМЕНДУЕМЫЕ КУРСЫ ЛЕЧЕНИЯ L-орнитин-L-аспартатом**

Показаниями к применению и рекомендуемыми курсами лечения препаратом L-орнитин-L-аспартат (LOLA) являются:

- Острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся гипераммониемией;
- Печеночная энцефалопатия (латентная и выраженная);
- Стеатозы и стеатогепатиты (различного генеза).

В зависимости от степени тяжести курс лечения составляет:

- Гипераммониемия легкая (I степени): LOLA 3,0–6,0 г (1–2 саше) 3 раза в сутки 4 недели, по окончании лечения контроль теста связи чисел (ТСЧ) и уровня аммиака в крови;
- Гипераммониемия средняя (II степени): LOLA 3,0–6,0 г (1–2 саше) 3 раза в сутки до 3-х месяцев, в процессе лечения и по его окончании - контроль теста связи чисел и уровня аммиака в крови;
- Гипераммониемия тяжелая (III степени): LOLA 10,0–40,0 гр. (20,0–80,0) мл на 400,0 мл физиологического раствора натрия хлорида в/в капельно медленно ежедневно до купирования клинических симптомов и снижения уровня аммиака в крови, далее 3,0–6,0 г (1–2 саше) 3 раза в сутки сроком до 3–6 месяцев (при необходимости – дольше); в процессе лечения и по его окончании – контроль теста связи чисел и уровня аммиака в крови.

При необходимости курсы лечения могут быть повторены.

Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с инструкцией.

Литература | References

- Pan L., Huang P., Xie X., Xu J., Guo D., Jiang Y. Metabolic associated fatty liver disease increases the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2021 Feb;53(2):153–157. doi: 10.1016/j.dld.2020.09.007. Epub 2020 Sep 17. PMID: 33011088; PMCID: PMC7498251.
- Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(12):4–23. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеев С. А., Буеверов А. О., Плотнокова Е. Ю., и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23
- Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian consensus «Hyperammonemia in adults». *Therapy.* 2020;4(38):36–51. (in Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2020.4.36–51
Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. А. Алексеев, А. О. Буеверов, Е. Ю. Плотнокова и др., Российский Консенсус «Гипераммониемии у взрослых» Терапия 2020 № 4(38)36–51. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.4.36–51>
- Murray R., Grenner D., Mayes P., Rodwell V. Human biochemistry. vol. 1. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge, 2009. 384 p. (In Russ.)
Биохимия человека: в 2 т. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 384 с.
- Kamyshnikov V. S. Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases. Moscow. MEDpress-inform. 2013, 96 p. (In Russ.)
Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.
- Dolgov V. V., Menshikov V. V. Clinical laboratory diagnostics: National guidelines: vol. 1. Moscow. GEOTAR-Media, 2012, 928 p. (In Russ.)
Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство: в 2 т. Т. 1/ под ред. В.В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
- Nelson D. Basics of Leninger biochemistry: in 3 vols. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge Publ., 2014, 636 p. (In Russ.)
Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т. 2/ Д. Нельсон, М. Кокс; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
- Pavlov C. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382–4376–2016–26–1–44–53>
Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 1. С. 44–53.
- Zimmerman Ya. S. Hepatic encephalopathy: definition, etiology, pathogenesis factors, clinic, diagnostic and treatment methods. *Gastroenterology of St. Petersburg.* 2017, No. 2, pp. 68–75. (In Russ.)
Циммерман Я. С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 68–75.
- Nikonov E. L., Aksenov V. A. Hepatic encephalopathy. *Russian journal of Evidence-based gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2017;6(4):25–31. (In Russ.) Doi: 10.17116/dokgastro20176425–31
Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Печеночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017. Т. 6. № 4. С. 25–31.
- Ilchenko L. Y., Nikitin I. G. Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018;8(3):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226–6704–2018–8–3–186–193>
Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архивъ внутренней медицины. 2018. Т. 8. № 3 (41). С. 186–193.
- Golovanova E. V. Ammonia – an urgent problem of the doctor and patient in therapeutic practice. *Therapy.* 2018, no. 2, pp. 49–55. (In Russ.)
Голованова Е. В. Аммиак – актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. Терапия. 2018. № 2. С. 49–55.
- Blachier F., Boutry C., Bos C., Tomé D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cell of the small and large intestines. *Am J Clin Nutr.* 2009; 90: 814S–821S.
- Newsholme E.A., Carrié A.L. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut.* 1994;35(1 Suppl): S13–S17. doi: 10.1136/gut.35.1_suppl.s13
- Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF-κB-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013 Nov 5;110(45):18162–7. doi: 10.1073/pnas.1317049110. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24145431; PMCID: PMC3831479.
- Noiret L., Baigent S., Jalan R. Arterial Ammonia levels in cirrhosis are determined by systemic and hepatic hemodynamics, and by organ function: a quantitative model study. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6): e45–55. doi: 10.1111/liv.12361. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24134128.
- Qiu J., Tsien C., Samjhana T. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia in cirrhosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012 Oct 15;303(8): E983–93. doi: 10.1152/ajpendo.00183.2012. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22895779; PMCID: PMC3469607.
- McDaniel J., Davuluri G., Hill EA., Moyer M., Runkana A., Prayson R., van Lunteren E., Dasarthy S. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology Published.* 2016; 310(3): G163–G170.
- Meza-Junco J., Montano-Loza A. J., Baracos V. E., Prado C. M., Bain V. G., Beaumont C., Esfandiari N., Lieffers J. R., Sawyer M. B. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Nov-Dec;47(10):861–70. doi: 10.1097/MCG.0b013e318293a825. PMID: 23751844.
- Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K. A., Karafa M. T., Van Lente F., Arroliga A. C., Mullen K. D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *American Journal of Medicine.* 2003 Feb 15;114(3):188–93. doi: 10.1016/s0002–9343(02)01477–8. PMID: 12637132.

21. Mehmood M. A., Waseem T., Ahmad F. Z., Humayun M. A. Measuring Partial Pressure of Ammonia in Arterial or Venous Blood VS total Ammonia Levels in Hepatic Encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, Res. 2, pp. 602–606.
22. Metz M. P. Ammonia, a troublesome analyte. *Clinical Biochemistry.* 2014 Jun;47(9):753. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.044. Epub 2014 May 20. PMID: 24854702.
23. Adeva M. M., Souto G., Blanco N., Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism-Clinical and Experimental.* 2012 Nov;61(11):1495–511. doi: 10.1016/j.metabol.2012.07.007. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22921946.
24. Maranda B., Cousineau J., Allard P., Lambert M. false positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clinical Biochemistry.* 2007 May;40(8):531–5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.01.024. Epub 2007 Mar 12. PMID: 17408610.
25. Conway E. J. Apparatus for the micro-determination of certain volatile substances: The blood ammonia, with observations on normal human blood. *The Biochemical Journal.* 1935 Dec;29(12):2755–72. doi: 10.1042/bj0292755. PMID: 16745964; PMCID: PMC1266825.
26. Huizenga J. R., Gips C. H., Tangerman, A. The contribution of various organsto ammonia formation: A review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1996 Jan;33 (Pt 1):23–30. doi: 10.1177/000456329603300103. PMID: 8929062.
27. Green A. When and how should we Measure Plasma Ammonia. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1988 May;25 (Pt 3):199–209. doi: 10.1177/000456328802500301. PMID: 3041901.
28. Adrover R., Cocozzella D., Ridruejo E., Garcia A., Rome J., Podesta J. J. Breath-Ammonia Testing of Healthy Subjects and Patients with Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2012 Jan;57(1):189–95. doi: 10.1007/s10620-011-1858-9. Epub 2011 Aug 13. PMID: 21842240.
29. DuBois S., Eng, S., Bhattacharya R., Rulyak S., Hubbard T., Putnam D., Kearney D. J. Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(10): 1780–4.
30. Brannelly N. T., Hamilton-Shield J. P., Killard A. J. The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. *Analytical Chemistry.* 2016, Vol. 46, pp. 490–501.
31. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K. D., Weissenborn K., Wong P. 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 Aug;60(2):715–35. doi: 10.1002/hep.27210. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25042402.
32. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F., Kumashiro R., Abe H., Tanikawa K., Ohno T., Nakao K., Kaku N., Fukushima H. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–8. doi: 10.1159/000468724. PMID: 2095337.
33. Laish I., Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int.* 2011 Oct;31(9):1259–70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02550.x. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21745294.
34. Ghatak T., Azim A., Mahindra S., Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013 Jul;29(3):415–6. doi: 10.4103/0970-9185.117079. PMID: 24106385; PMCID: PMC3788259.
35. Seung Joo Kang, Hwa Jung Kim, Donghee Kim, Aijaz Ahmed. Association between cagA negative *Helicobacter pylori* status and nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One.* 2018 Aug 15;13(8): e0202325. doi: 10.1371/journal.pone.0202325. PMID: 30110395; PMCID: PMC6093702.
36. Dogan Z., Filik L., Ergul B., Sarikaya M., Akbal E. Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25: 107–110. Doi: 10.1097/MEG.0b013e3283590c10
37. Nott L., Price T. J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007 Sep;48(9):1702–11. doi: 10.1080/10428190701509822. PMID: 17786705.
38. Plotnikova E. Yu., Vorosova O. A., Baranova E. N. et al. Night shift and hyperammonemia in doctors. *RMJ.* 2021;4:49–52. (In Russ.)
Плотникова Е. Ю., Воросова О. А., Баранова Е. Н. и др. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. *РМЖ.* 2021;4:49–52.
39. Samuel I., Mason E. E., Renquist K. E., Huang Y. H., Zimmerman M. B., Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg.* 2006 Nov;192(5):657–62. doi: 10.1016/j.amjsurg.2006.07.006. PMID: 17071202.
40. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum D. R., Belle S. H., King W. C., Wahed A. S., Berk P., Chapman W., Pories W., Courcoulas A., McCloskey C., Mitchell J., Patterson E., Pomp A., Staten M. A., Yanovski S. Z., Thirlby R., Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):445–54. doi: 10.1056/NEJMoa0901836. PMID: 19641201; PMCID: PMC2854565.
41. Limketkai B. N., Zucker S. D. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. *J Gen Intern Med.* 2008 Feb;23(2):210–3. doi: 10.1007/s11606-007-0473-0. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18080167; PMCID: PMC2359173.
42. Juhasz-Pocsine K., Rudnicki S. A., Archer R. L., Harik S. I. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology.* 2007 May 22;68(21):1843–50. doi: 10.1212/01.wnl.0000262768.40174.33. PMID: 17515548.
43. Summar M. L., Barr F., Dawling S., Smith W., Lee B., Singh R. H., Rhead W. J., Sniderman King L., Christman B. W. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005 Oct;21(4 Suppl): S1–8. doi: 10.1016/j.ccc.2005.05.002. PMID: 16227111.
44. Hu W. T., Kantarci O. H., Merritt J. L., 2nd, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol.* 2007 Jan;64(1):126–8. doi: 10.1001/archneur.64.1.126. PMID: 17210820.
45. Goodin K. M. PD, Platky K., Gowans G., et al. Asymptomatic carrier of Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked by bariatric surgery. Annual Clinical Genetics Meeting: University of Louisville, Louisville, KY, 2010.
46. Estrella J., Yee G., Wilcken B., Tchan M., Talbot M. Hyperammonemic encephalopathy complicating bariatric surgery: A case study and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 May-Jun;10(3): e35–8. doi: 10.1016/j.soard.2013.10.020. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24462307.

47. Rogal S.S., Hu A., Bandi R., Shaikh O. Novel therapy for non-cirrhotic hyperammonemia due to a spontaneous splenorenal shunt. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7;20(25):8288–91. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8288. PMID: 25009405; PMCID: PMC4081705.
48. Fenves A., Boland C. R., Lepe R., Rivera-Torres P., Spechler S. J. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1): e1–2. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.032. PMID: 18187055.
49. Acharya G., Mehra S., Patel R., Frunza-Stefan S., Kaur H. Fatal Nonhepatic Hyperammonemia in ICU Setting: A Rare but Serious Complication following Bariatric Surgery. *Case Rep Crit Care*. 2016;2016:8531591. doi: 10.1155/2016/8531591. Epub 2016 Apr 10. PMID: 27144037; PMCID: PMC4842030.
50. Kromas M.L., Mousa O. Y., John S. Hyperammonemia-induced encephalopathy: A rare devastating complication of bariatric surgery. *World J Hepatol*. 2015 May 8;7(7):1007–11. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.1007. PMID: 25954483; PMCID: PMC4419094.
51. Fenves A.Z., Shchelochkov O. A., Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Apr;23(4):746–9. doi: 10.1002/oby.21037. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25754921.
52. Nagarur A., Fenves A. Z. Late presentation of fatal hyperammonemic encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Jan;30(1):41–43. doi: 10.1080/08998280.2017.11929521. PMID: 28127128; PMCID: PMC5242109.
53. Panloui O.M., Tran K., Johns A., McGill J., White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*. 2008 Oct;34(10):1922–4. doi: 10.1007/s00134–008–1217–2. Epub 2008 Jul 24. PMID: 18651132.
54. Schultz R.E., Salo M. K. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child*. 2000 May;82(5):390–1. doi: 10.1136/ad.82.5.390. PMID: 10799432; PMCID: PMC1718304.
55. Plotnikova E.YU., Makarova M. P., Gracheva T. Yu. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sports medicine: research and practice*. 2016; 4: 28–35. (in Russ.)
Плотникова Е. Ю., Макарова М. Р., Грачева Т. Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28–35.
56. Hawkes N.D., Thomas G. A., Jurewicz A., Williams O. M., Hillier C. E., McQueen I.N., Shortland G. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77(913):717–22. doi: 10.1136/pmj.77.913.717. PMID: 11677282; PMCID: PMC1742166.
57. Welsh E., Kucera J., Perloff M. D. Iatrogenic hyperammonemia after anorexia. *Arch Intern Med*. 2010 Mar 8;170(5):486–8. doi: 10.1001/archinternmed.2009.549. PMID: 20212188.
58. Martinelli D., Diodato D., Ponzi E., et al. The hyperornithinemia–hyperammonemia–homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 11;10:29. doi: 10.1186/s13023–015–0242–9. PMID: 25874378; PMCID: PMC4358699.
59. Mangla P., Hussain K., Ellard S., Flanagan S. E., Bhatia V. Diazoxide toxicity in a child with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: mixed hyperglycemic hyperosmolar coma and ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2018 Aug 28;31(8):943–945. doi: 10.1515/jpem-2018–0112. PMID: 29958183.
60. Nunes V., Niinikoski H. Lysinuric Protein Intolerance. In: Adam M. P., Ardinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2006 Dec 21 [updated 2018 Apr 12].
61. Walker V. Severe hyperammonemia in adult snout explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry*. 2012 May;49(Pt 3):214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22349554.
62. Lora-Tamayo J., Palom X., Sarra J., Gasch O., Isern V., Fernández de Sevilla A., Pujol R. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Dec;8(6):363–9. doi: 10.3816/CLM.2008.n.054. PMID: 19064403.
63. Kaveggia F. F., Thompson J. S., Schafer E. C., Fischer J. L., Taylor R. J. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. *Arch Intern Med*. 1990 Nov;150(11):2389–92. PMID: 2241451.
64. Vologzhanina L. G., Borodina E. N., Igumnova O. A., Trapeznikova A. A. Bacterial overgrowth syndrome with hyperammonemia as a cause of cognitive disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(2):79–87. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87
Вологжанина Л. Г., Бородина Е. Н., Игумнова О. А., Трапезникова А. А. Синдром избыточного бактериального роста с гипераммониемией как причина когнитивных расстройств. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(2):79–87. doi:10.31146/1682-8658-ecg-186-2-79-87
65. Hoekstra P.T., Kahnoski R., McCamish M.A., Bergen W., Heetderks D. R. Transurethral Prostatic Resection Syndrome – A New Perspective: Encephalopathy with Associated Hyperammonemia. *J. Urology*. 1983 Oct;130(4):704–7. doi: 10.1016/s0022–5347(17)51414–7. PMID: 6887402.
66. Chen Catherine, Bain Karen B., Iuppa Jennifer A., et al. Hyperammonemia Syndrome After Lung Transplantation; A Single Center Experience. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):678–84. doi: 10.1097/TP.0000000000000868. PMID: 26335916.
67. Matson K.M., Sonetti D. A. Successful treatment of Ureaplasma-induced hyperammonemia syndrome post-lung transplant. *Transpl Infect Dis*. 2019 Feb;21(1): e13022. doi: 10.1111/tid.13022. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30403322.
68. Nurmohamed S., Weenink A., Moeniralam H., Visser C. and Bemelman F. Hyperammonemia in Generalized Mycobacterium genavense Infection after Renal Transplantation. *Am. J. Transplantation*. 2007 Mar;7(3):722–3. doi: 10.1111/j.1600–6143.2006.01680.x. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17250553.
69. Li G.Z., Tio M. C., Pak L. M., et al. Noncirrhotic hyperammonemia after deceased donor kidney transplantation: A case report. *Am J Transplant*. 2019 Nov;19(11):3197–3201. doi: 10.1111/ajt.15545. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31347272; PMCID: PMC6864227.
70. Stefan M., Bavli S. Recurrent stupor as associated with chronic valproic acid therapy and hyperammonemia. *Hospital Physician*. 2009; 45: 17–20.
71. Bajaj J.S., Pinkerton S. D., Sanyal A. J., Heuman D. M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164–71. doi: 10.1002/hep.25507. PMID: 22135042; PMCID: PMC3319334.

72. Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Uvarova O. V., Matsievich M. V. Hyperammonemia in patients with liver diseases at the docirotic stage: is this possible? *Clinic. prosp. gastroenterol. Hepatol.* 2013;5:3–8. (In Russ.)
Богомолов П. О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Мациевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? *Клин персп. гастроэнтерол. Гепатол.* 2013; 5: 3–8.
73. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, 2014; 61(3):642–659. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042
74. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R., Leone M. A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology*. 2010 Dec;17(12):1408–18. doi: 10.1111/j.1468–1331.2010.03153.x. PMID: 20642790.
75. Zakharov V. V. Alcohol abuse: neurological complications and modern approaches to therapy. *Effective pharmacotherapy*. 2014; 8: 36–43. (In Russ.)
Захаров В. В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии. Эффективная фармакотерапия. 2014; 8: С. 36–43.
76. Davis B.C., Bajaj J.S. Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018 Apr;42(4):660–667. doi: 10.1111/acer.13605. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29417604.
77. Huang C. L., Tsai C. J. et al. Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies. *Psychosomatics*. 2017 Jul–Aug;58(4):331–342. doi: 10.1016/j.psych.2017.02.012. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28501289.
78. de Oliveira A., Bortolato T., Bernardes Filho F. Pellagra. *J Emerg Med*. 2018 Feb;54(2):238–240. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.10.010. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174751.
79. Díaz-Fontenla F., Castillo-Pradillo M., Díaz-Gómez A. et al. Refractory hepatic encephalopathy in a patient with hypothyroidism: Another element in ammonia metabolism. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 28;23(28):5246–5252. doi: 10.3748/wjg.v23.i28.5246. PMID: 28811719; PMCID: PMC5537191.
80. Ermolova T. V., Yakovleva D. M. Effectiveness of the use of L-ornithine-L-aspartate in patients with steatohepatitis. *Modern gastroenterology and hepatology*. 2012, No 1, pp. 22–26.
Ермолова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом. Современная гастроэнтерология и гепатология. 2012. № 1. С. 22–26. 85.
81. Festi D., Vestito A., Mazzell aG., Roda E., Colecchia A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:94–101. doi: 10.1159/000089784. Epub 2006 Feb 8. PMID: 16498257.
82. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V., Andreola F., Khetan V., Malago M., Pinzani M., Mookerjee R. P., Rombouts K. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):823–33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26654994.
83. Tomomura M., Tomomura A., Dewan M. A., Saheki T. Long-chain fatty acids suppress the induction of urea cycle enzyme genes by glucocorticoid action. *FEBS letters*. 1996 Dec 16;399(3):310–2. doi: 10.1016/s0014–5793(96)01344–0. PMID: 8985169.
84. Zhu LH, Armentano LE, Bremmer DR, Grummer RR, Bertics SJ. Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. *Journal of dairy science*. 2000 Apr;83(4):734–40. doi: 10.3168/jds.S0022–0302(00)74935–6. PMID: 10791789.
85. Jia B, Yu ZJ, Duan ZF, et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2014 May;34(5):748–58. doi: 10.1111/liv.12365. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24134218.
86. Leung T.M., Lu Y., Yan W., et al. Argininosuccinate synthase conditions the response to acute and chronic ethanol-induced liver injury in mice. *Hepatology*. 2012; 55:1596–1609.
87. Yapito-Lee J., Chow C. W., Boneh A. Histopathological findings in livers of patients with urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013 Mar;108(3):161–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.01.006. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23403242.
88. Thomsen K.L., De Chiara F., Rombouts K., Vilstrup H., Andreola F., Mookerjee R. P., Jalan R. Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Med Hypotheses*. 2018 Apr;113:91–97. doi: 10.1016/j.mehy.2018.02.010. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29523305.
89. Begrich K., Massart J., Robin M. A., Bonnet F., Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1497–507. doi: 10.1002/hep.26226. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23299992.
90. Thomsen K.L., Gronbaek H., Glavind E., et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. *Am j physiol Gastrointest liver physiol*. 2014 Aug 1;307(3): G295–301. doi: 10.1152/ajpgi.00036.2014. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24924745.
91. Thomsen K.L., De Chiara F., Andreola F., et al. Ornithine transcarbamylase gene expression and hepatic urea nitrogen handling are reduced in models of NAFLD and recovers with dietary modulation and reducing bacterial translocation: Rationale for ammonia lowering therapy in NASH patients. Abstract, Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2015.
92. Gorban V.V., Korochanskaya N. V., Gorban E. V., Serikova S. N. Clinical-laboratory constellations of non-alcoholic fatty liver disease and the gastroesophageal reflux disease: the possibilities of screening steatohepatosis and steatohepatitis based on the detection of hyperammonemia in outpatient practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(6):105–112. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–105–112
Горбань В. В., Корочанская Н. В., Горбань Е. В., Серикова С. Н. Клинико-лабораторные констелляции неалкогольной жировой болезни печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: возможности скрининга стеатогепатоза и стеатогепатита на основании выявления гипераммониемии в амбулаторной практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(6):105–112. Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-166–6–105–112
93. Singh S., Suresh S., McClave S.A., Cave M. Treating Every Needle in the Haystack: Hyperammonemic Encephalopathy and Severe Malnutrition After Bariatric Surgery—A Case Report and Review of the Literature. *JPENJ Parenter Enteral Nutr*. 2015 Nov;39(8):977–85. doi:

- 10.1177/0148607114546900. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25185153.
94. Ermolova T.V., Ermolov S. Yu., Belova A. A. Ammonia – new therapeutic target for chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(4):24–30. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-176–4–24–30
Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Белова А. А. Аммиак – новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(4):24–30. Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-176–4–24–30
95. Vaquero J., Chung C., Cahill M. E., Blei A. T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2003 Aug;23(3):259–69. doi: 10.1055/s-2003–42644. PMID: 14523679.
96. Uribe M., Moran S., dela M. G. Dietetic manipulations in patients with hepatic encephalopathy. *Rev Gastroenterol Mex*. 1994 Apr-Jun;59(2 Suppl):74–8. Spanish. PMID: 7916474.
97. Cordoba J., Lopez-Hellin J., Planas M. et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*. 2004 Jul;41(1):38–43. doi: 10.1016/j.jhep.2004.03.023. PMID: 15246205.
98. Als-Nielsen B., Gluud L. L., Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004 May 1;328(7447):1046. doi: 10.1136/bmj.38048.506134.EE. Epub 2004 Mar 30. PMID: 15054035; PMCID: PMC403844.
99. Cash W. J., Mcconville P., Mcdermott E. et al. Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. *Q J Med*. 2010 Jan;103(1):9–16. doi: 10.1093/qjmed/hcp152. Epub 2009 Nov 10. PMID: 19903725.
100. Butterworth R. F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis*. 2002 Dec;17(4):221–7. doi: 10.1023/a:1021989230535. PMID: 12602499.
101. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. 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. Hepat*. 2018 Sep;8(3):301–313. doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004. Epub 2018 May 22. PMID: 30302048; PMCID: PMC6175748.
102. Kizova E.A., Potekhina Yu. P. Effect of l-ornithine-l-aspartate therapy on the hyperammonemia level and results of the number connection test of patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(9):80–84. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682–8658-ecg-169–9–80–84
Кизова Е. А., Потехина Ю. П. Влияние терапии препаратом l-орнитин-l-аспартат на уровень гипераммониемии и результаты теста связывания чисел у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(9):80–84. <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-169–9–80–84>
103. Demura S, Yamada T, Yamaji S, Komatsu M, Morishita K. The effect of l-ornithine hydrochloride ingestion on performance during incremental exhaustive ergometer bicycle exercise and ammonia metabolism during and after exercise. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Oct;64(10):1166–71. doi: 10.1038/ejcn.2010.149. Epub 2010 Aug 18. PMID: 20717126.
104. Ageeva E. A., Alekseenko S. A. The experience of using the oral form of the drug “L-ornithine-L-aspartate” for hyperammonemia in patients with chronic liver disease at the docirrotic stage. *Clin. Perspective. gastroenterol. hepatol*. 2015, No. 6, pp. 24–26. (In Russ.)
Агеева Е. А., Алексеенко С. А. Опыт применения пероральной формы препарата «Л-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2015. № 6. С. 24–26.
105. Burkov S. G., Arutyunov A. G., Godunova S. A. et al. Efficiency of L-Ornithine-L-Aspartate Granules in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Consilium Medicum*. 2010, V. 12, No. 8, pp. 43–47. (In Russ.)
Бурков С. Г., Арутюнов А. Г., Годунова С. А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 8. С. 43–47.
106. Osipenko M. F., Redkina A. V., Bikbulatova E. A., et al. Evaluation of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) in the complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology. Supplement to the journal Consilium Medicum*. 2010, No. 1, pp. 35–38. (In Russ.)
Осипенко М. Ф., Редькина А. В., Бикбулатова Е. А. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепе-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 35–38.
107. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-Ornithine-L-Aspartate Granules in the Treatment of Chronic Liver Diseases. *Suchasna gastroenterology*. 2008. No. 2, pp. 59–67. (In Russ.)
Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерологія. 2008. № 2. С. 59–67.
108. Ermolov S. Yu., Shabrov A. V., Ermolova T. V., et al. New approach to diagnostics and correction of portohepatic hemodynamics in patients with chronic liver diseases. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2007;(4):82–7. (In Russ.)
Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Ермолова Т. В. и др. Новые подходы к диагностике и коррекции портальной гемодинамики. Экспериментальная и Клиническая гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 13–16.
109. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maximov V. A., Gromov A. N., Rudakov K. V. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 131–142. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-162–2–131–142
Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Рудаков К. В. Систематический анализ исследований лактитола. Экспериментальная и Клиническая гастроэнтерология. 2019, (162),3, 131–142.
110. Evdokimova A.G., Tomova A. V., Tereshchenko O. I., Zhukolenko L. V., Evdokimov V. V. Clinical efficacy of the receptor beta and alpha blockers – carvedilol and ornithine-aspartate in patients with chd and chf combined with alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(6):42–47. (In Russ.)
Евдокимова А. Г., Томова А. В., Терещенко О. И., Жуколенко Л. В., Евдокимов В. В. Клиническая эффективность блокатора бета- и альфа-рецепторов карведилола и орнитина-аспартата у больных ибс с хсн в сочетании с алкогольной болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;(6):42–47.
111. Bajaj J. S., Riggio O. Drugtherapy: Rifaximin. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1484–8. doi: 10.1002/hep.23866. PMID: 20814894.

112. Kimer N., Krag A., Gluud L. L. Safety, efficacy, and patient acceptability of Rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer. Adherence*. 2014 Mar 18;8:331–8. doi: 10.2147/PPA.S41565. PMID: 24672227; PMCID: PMC3964161.
113. Sharma B. C., Sharma P., Lunia M. K., Srivastava S., Goyal R., Sarin S. K. A randomized, double-blind, controlled trial comparing Rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1458–63. doi: 10.1038/ajg.2013.219. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23877348.
114. Loguercio C., Federico A., De Girolamo V., Ferrieri A., Del Vecchio B. C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2003 Mar;49(1):53–62. PMID: 16481971.
115. Williams R., James O. F., Warnes T. W., Morgan M. Y. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Feb;12(2):203–8. doi: 10.1097/00042737-200012020-00012. PMID: 10741936.
116. Riordan S. M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1997 Aug 14;337(7):473–9. doi: 10.1056/NEJM199708143370707. PMID: 9250851.
117. Patidar K. R., Thacker L. R., Wade J. B., et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2014 Nov;109(11):1757–63. doi: 10.1038/ajg.2014.264. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25178701; PMCID: PMC4321782.
118. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., Fedosyina Y. A., Bessonova Y. N., Pirogova I. Y., Garbuzenko D. V. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(4):71–102. (In Russ.) Doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосына Е. А., Бессонова Е. Н., Пирогова И. Ю., Гарбузенко Д. В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(4):71–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>
119. Festi D. et al. Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy; results of a multicenter study of efficacy and safety. *Curr Ther Res.* 1993; 54(5): 598–609
120. Dhiman R. K., Thumburu K. K., Verma N., Chopra M., Rath S., Dutta U., Singal A. K., Taneja S., Duseja A., Singh M.; Indian National Association for Study of Liver (INASL) Hepatic Encephalopathy Study Group (IHESG). Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review & Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug 30. pii: S1542-3565(19)30969-3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.047
121. Bajaj J. S., Saeian K., Christensen K. M., et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008 Jul;103(7):1707–15. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x. PMID: 18691193.
122. Sharma P., Sharma B. C., Puri V., Sarin S. K. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jun;20(6):506–11. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f3e6f5. PMID: 18467909.
123. Bongaerts G., Severijnen R., Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med. Hypotheses.* 2005;64(1):64–8. doi: 10.1016/j.mehy.2004.07.029. PMID: 15533613.
124. Dalal R., McGee R. G., Riordan S. M., Webster A. C. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 23;2(2): CD008716. doi: 10.1002/14651858.CD008716.pub3. PMID: 28230908; PMCID: PMC6464663.
125. Bajaj D., Chahal P. A case of multiple diagnoses in a septuagenarian. *Am. J. Med.* 2014 Jul;127(7): e15–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.022. Epub 2014 Apr 19. PMID: 24751123.
126. Macbeth W. A., Kass E., McDermott W. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet.* 1965 Feb 20;1(7382):399–403. doi: 10.1016/s0140-6736(65)90002-4. PMID: 14238091.
127. Loguercio C., Del Vecchio Blanco C., Coltorti M. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: A controlled study. *J. Int. Med. Res.* 1987 Nov-Dec;15(6):335–43. doi: 10.1177/030006058701500602. PMID: 3125077.
128. Dhiman R. K., Rana B., Agrawal S., et al. Probiotic VSL# 3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2014 Dec;147(6):1327–37.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.031. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25450083.
129. Ilchenko L. Yu. Hepatic encephalopathy. Sat Proceedings: Selected chapters of clinical gastroenterology. Moscow. Anaharsis Publ., 2005. pp. 209–18. (In Russ.)
Ильченко Л. Ю. Печеночная энцефалопатия. Сб. трудов: Избранные главы клинической гастроэнтерологии (под ред. Л. Б. Лазебника). М.: Анахарсис, 2005; 209–18.
130. Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., Tsyganova Yu. V., Busalava E. I. Changes in the concentration of ammonia and other biochemical parameters in patients with new coronavirus infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021. (4), (in press)
Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А., Цыганова Ю. В., Бусалаева Е. И. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021. (4), (в печати)
131. Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Tkachenko E. I., Pershko A. M., Ped V. I., Sas I. E., Gubonina I. V., Lazebnik L. B., Stefanyuk O. V. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(4):3–18. (In Russ.) Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18
Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Ткаченко Е. И., Першко А. М., Педь В. И., Сас Е. И., Губонина И. В., Лазебник Л. Б., Стефанюк О. В. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(4):3–18. Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18

Дополнительные сведения об авторах

1. **Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии; президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)
2. **Голованова Елена Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии
3. **Алексеев Сергей Алексеевич**, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии; главный гастроэнтеролог ДВФО; отличник здравоохранения РФ
4. **Буеверов Алексей Олегович**, д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования; ведущий научный сотрудник отдела гепатологии
5. **Плотникова Екатерина Юрьевна**, профессор, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии; научный руководитель гепатологического центра
6. **Долгушина Анастасия Ильинична**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Госпитальной терапии; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Челябинской области
7. **Ильченко Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета
8. **Ермолова Татьяна Владиславовна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии
9. **Тарасова Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней; заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии
10. **Ли Елена Дениновна**, д.м.н., консультант Медицинского центра
11. **Цыганова Юлия Вадимовна**, ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии
12. **Ахмедов Вадим Адильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО (дополнительного профессионального образования) Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ЦПК и ППС)
13. **Агеева Елена Афанасьевна**, врач гастроэнтеролог высшей квалификации
14. **Лосев Владимир Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры терапии Института последипломного образования
15. **Куприянова Инесса Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии
16. **Серикова Светлана Николаевна**, д.м.н., доцент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС; заведующая гастроэнтерологическим центром
17. **Корочанская Наталья Всеволодовна**, д.м.н., профессор; главный гастроэнтеролог Краснодарского края и ЮФО; руководитель гастроэнтерологического центра
18. **Вологжанина Людмила Георгиевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 ПГМУ
19. **Циммерман Яков Самуилович**, д.м.н., почетный профессор; Заслуженный деятель науки РФ
20. **Сас Евгений Иванович**, д.м.н., доцент, профессор второй кафедры терапии (усовершенствования врачей)
21. **Журавель Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины; заведующий научным отделением анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов
22. **Оковитый Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
23. **Осипенко Марина Федоровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета; начальник управления по науке, инновациям и информатизации; член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации
24. **Радченко Валерий Григорьевич**, д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей); вице-президент НОГР
25. **Солдатова Галина Сергеевна**, врач гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского факультета
26. **Ситкин Станислав Игоревич**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса
27. **Селиверстов Павел Васильевич**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии
28. **Шавкута Галина Владимировна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС; председатель Секции врачей общей практики Ростовской области; главный внештатный специалист по ОВП ЮФО.
29. **Бутова Елена Николаевна**, к.м.н. доцент кафедры гастроэнтерологии и эндоскопии
30. **Кожевникова Светлана Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО

Additional information about the authors

1. **Leonid B. Lazebnik**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Polyclinic Therapy; President of Gastroenterological Scientific Society of Russia; Vice President of Russian Scientific Medical Society of Therapists; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*
2. **Elena V. Golovanova**, Doctor of Medical Sciences, PhD, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 6603930365*
3. **Sergey A. Alexeenko**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of the Far Eastern Federal Okrug; Head of the Department of Gastroenterology of the Far Eastern Federal Okrug; Honors degree in Public Health
4. **Aleksey O. Bueverov**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education; leading researcher of the Department of Hepatology
5. **Ekaterina Y. Plotnikova**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Primary Healthcare Doctors Training, Head of the Course of Clinical Gastroenterology; Scientific director
6. **Anastasia I. Dolgushina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hospital Therapy Department; Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region; *ORCID: 0000-0003-2569-1699, Scopus Author ID: 12764981100*
7. **Lyudmila Y. Ilchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2
8. **Tatyana V. Ermolova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy
9. **Larisa V. Tarasova**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of the Medical Institute; Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy; *ORCID: 0000-0003-1496-0689*
10. **Elena D. Lee**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Consultant of Medical Center
11. **Yulia V. Tsyganova**, MD, Assistant of the Department of Faculty and Hospital Therapy
12. **Vadim A. Akhmedov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Centre for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists; *ORCID: 0000-0002-7603-8481*
13. **Elena A. Ageeva**, doctor of gastroenterology of the highest qualification
14. **Vladimir M. Losev**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapy Department of the Postgraduate Education Institute
15. **Inessa N. Kupriyanova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology
16. **Svetlana N. Serikova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery No. 3 of the FPK and PPS; Head of the Gastroenterology Center
17. **Natalia V. Korochanskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Gastroenterologist of Krasnodar Region and South Federal District; Head of the Gastroenterology Center
18. **Lyudmila G. Vologzhanina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1; *ORCID: 0000-0003-3105-4645*
19. **Yakov S. Zimmerman**, Doctor of Medical Sciences, Honorary Professor; Honored Scientist of Russia
20. **Evgeny I. Sas**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Second Department of Therapy (Advanced Training of Doctors)
21. **Sergey V. Zhuravel**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Critical Care and Emergency Medicine; Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Critical Care for Organ Transplantation
22. **Sergey V. Okovity**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
23. **Marina F. Osipenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty; Head of the Department of Science, Innovation and Informatization; Member of the Presidium of the Russian Gastroenterological Association
24. **Valery G. Radchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors); Vice-President of Scientific Society of Gastroenterology of Russia; *Scopus Author ID: 7004402163*
25. **Galina S. Soldatova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor gastroenterologist of the highest qualification category, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Diseases
26. **Stanislav I. Sitkin**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology; Associate Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology; *Scopus Author ID: 6603071466, ORCID: 0000-0003-0331-0963*
27. **Pavel V. Seliverstov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology; *ORCID: 0000-0001-5623-4226*
28. **Galina V. Shavkuta**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) with courses of geriatrics and physiotherapy Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists (FAT and PRS); Chairman of the Section of General Practitioners of Rostov region; chief freelance specialist in General Medical Practice of Southern Federal District.
29. **Elena N. Butova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Endoscopy
30. **Svetlana A. Kozhevnikova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapeutic Disciplines Department of the Institute of Additional Professional Education (IAPE)