



## Эффективность L-орнитин L-аспартата (LOLA) для коррекции когнитивных и гепатотропных расстройств в постковидном периоде: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «Клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА — COVID)»

Лазебник Л. Б.<sup>1</sup>, Туркина С. В.<sup>2</sup>, Мязин Р. Г.<sup>2</sup>, Тарасова Л. В.<sup>3</sup>, Ермолова Т. В.<sup>4</sup>, Кожевникова С. А.<sup>5</sup>, Абдулганиева Д. И.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, 127473, Делегатская ул., 20/1, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, 400131, пл. Павших Борцов, 1, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, 428015, Чувашская Респ., Московский просп., 15, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо — Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, 191015, ул. Кирочная, д. 41, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж, 394622, ул. Студенческая, д. 10, Россия

<sup>6</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, ул. Бултерова, д. 49, Россия

**Для цитирования:** Лазебник Л. Б., Туркина С. В., Мязин Р. Г., Тарасова Л. В., Ермолова Т. В., Кожевникова С. А., Абдулганиева Д. И. Эффективность L-орнитин L-аспартата (LOLA) для коррекции когнитивных и гепатотропных расстройств в постковидном периоде: результаты многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «Клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА — COVID)». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 5–16. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-5-16

### ✉ Для переписки:

**Лазебник**

**Леонид Борисович**

Leonid.borisl@

gmail.com

**Лазебник Леонид Борисович**, д.м.н., проф., профессор кафедры поликлинической терапии

**Туркина Светлана Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

**Мязин Роман Геннадиевич**, кафедра пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., доцент

**Тарасова Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии

**Ермолова Татьяна Владиславовна**, доцент кафедры факультетской терапии

**Кожевникова Светлана Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО

**Абдулганиева Диана Ильдаровна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; главный внештатный специалист терапевт МЗ Республики Татарстан

## Резюме

У 10–65% пациентов с легкой или средней степенью тяжести COVID-19 может формироваться так называемый постковидный синдром (ПКС). Повреждение печени, нередко возникающие в ходе острого течения COVID-19, могут длительно сохраняться и приводить к формированию гипераммониемии (ГА), что в свою очередь может обуславливать появления печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Целью настоящего исследования явилось изучение проявления ГА при ПКС, а также возможность ее коррекции с использованием L-орнитин — L-аспартата (LOLA).

В мультицентровое проспективное наблюдательное клиническое исследование вошли 83 пациента (средний возраст —  $51,71 \pm 12,82$  лет) с ПКС, предъявлявшие жалобы на нарушение внимания и памяти, имевшие признаки астенического синдрома. У включенных пациентов регистрировалась ГИ, повышение уровня АЛТ и АСТ выше 2 норм. Всем пациентам исходно и на 4 неделе проводился физикальный осмотр, тест связи чисел, определение выраженности астении, измерение концентрации аммиака и уровней АЛТ, АСТ в крови.

Для коррекции ГА в рамках исследования пациенты получали дополнительно препарат LOLA в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 4 недель.

После окончания курса лечения LOLA уровень аммиака снизился в 81 случае (97,6% больных). Время выполнения теста связи чисел пациентами в начале исследования составляло  $64,67 \pm 24,95$  сек, после проведенной терапии с применением LOLA —  $49,43 \pm 15,85$  сек ( $p < 0.001$ ). До лечения лишь у 6% пациентов не было ПЭ, 50,6% имели 1 стадию ПЭ и 30,1%–2 стадию (промежуточную) ПЭ, 2 стадия ПЭ — у 10,9%, 3 стадия ПЭ — у 2,4%.

После лечения с применением LOLA структура распределения поменялась: 41% пациентов были без ПЭ, 36,1% — пациенты с 1 стадией ПЭ, 22,9% — с 1–2 (промежуточной) стадией ПЭ, 2 и 3 стадия ПЭ более не определялась ( $p < 0.001$ ).

Средний балл по результатам опроса уровня астении у пациентов до лечения составил  $64,71 \pm 19,18$  балла, после лечения с применением LOLA —  $46,27 \pm 10,00$  балла ( $p < 0.001$ ).

Уровень АЛТ до лечения составлял  $95,75 \pm 68,99$  Ед/л, в ходе проводимой терапии с применением LOLA отмечено его снижение до  $47,83 \pm 38,21$  Ед/л ( $p < 0.001$ ).

Показатель АСТ до лечения у пациентов в среднем составлял  $78,51 \pm 90,90$  Ед/л, после лечения с применением LOLA —  $40,10 \pm 35,97$  Ед/л ( $p < 0.001$ ). Нежелательные явления зарегистрированы не были.

У пациентов с ПКС при наличии ГИ отмечался повышенный уровень астении, признаки печеночной энцефалопатии и повреждения печени, на что указывали высокие значения печеночных трансаминаз.

Назначение LOLA в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 4 недель привело к значимым улучшениям в объективном и субъективном состоянии пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ZQGF8G





## Results of a multicenter prospective observational study “Clinical significance of hyperammonemia in patients with post-Covid syndrome (LIRA — COVID)”: efficacy of L-ornithine L-aspartate

L. B. Lazebnik<sup>1</sup>, S. V. Turkina<sup>2</sup>, R. G. Myazin<sup>2</sup>, L. V. Tarasova<sup>3</sup>, T. V. Ermolova<sup>4</sup>, S. A. Kozhevnikova<sup>5</sup>, D. I. Abdulganieva<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, 20, p. 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131 Volgograd, Russia

<sup>3</sup> “The Chuvashian State University”, Moskovsky Pr., 15, Cheboksary, 428015, Russia

<sup>4</sup> North-Western state medical University named I. I. Mechnikov, Kirochnaya street, 41, 191015, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, 12 Studencheskaya Street, 394036 Voronezh, Russia

<sup>6</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia 49, Butlerov St., 420012, Kazan, Russia

**For citation:** Lazebnik L. B., Turkina S. V., Myazin R. G., Tarasova L. V., Ermolova T. V., Kozhevnikova S. A., Abdulganieva D. I. Results of a multicenter prospective observational study “Clinical significance of hyperammonemia in patients with post-Covid syndrome (LIRA — COVID)”: efficacy of L-ornithine L-aspartate. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-5-16

✉ **Corresponding author:**

**Leonid B. Lazebnik**

Leonid.borisli@gmail.com

**Leonid B. Lazebnik**, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of the department of outpatient therapy; ORCID: 0000-0001-8736-5851

**Svetlana V. Turkina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties; ORCID: 0000-0002-8844-2465

**Roman G. Myazin**, department of propaedeutics of internal medicine, cand. of sci. (med.), assistant professor; ORCID: 0000-0002-2375-517X

**Larisa V. Tarasova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy; ORCID: 0000-0003-1496-0689

**Tatiana V. Ermolova**, Ass. Professor of Faculty Therapy Department; Scopus Author ID: 57199607813, ORCID: 0000-0002-2489-602X

**Svetlana A. Kozhevnikova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapeutic Disciplines Department of the Institute of Additional Professional Education (IAPE); ORCID: 0000-0001-9497-2916

**Diana I. Abdulganieva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of Kazan State Medical University; Chief Freelance Specialist Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; Scopus Author ID: 39161040600, ORCID: 0000 0001 7069 2725

### Summary

Epidemiological data suggests that approximately 10–65% of patients with mild to moderate COVID-19 have persistent symptoms already after an acute infection, which may last for six months or more. Previous clinical studies have shown that similar symptoms may also occur in the liver. Russian scientists have studied the phenomenon of hyperammonemia in the acute phase of COVID-19, but the problem of elevated blood ammonia levels in post — COVID syndrome has not been studied before. One possible option for the correction of hyperammonemia is the L-ornithine — L-aspartate (LOLA) preparation. The aim of the study was to investigate the manifestation of hyperammonemia in post — COVID syndrome and the possibility of its correction by using LOLA.

Eighty-three patients (mean age 51.71 ± 12.82) with post-COVID syndrome, attention and memory impairment, chronic fatigue, hyperammonemia, 2-fold increase of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels were included into multicenter, prospective observational study. L-ornithine–L-aspartate (LOLA) was given (3 g 3 times per day orally) for 4 weeks to correct hyperammonemia. Patients were assessed by the number connection test (NCT), fatigue evaluation test, measurement of ammonia and ALT, AST levels at baseline, and after 4 weeks.

At week 4 the ammonia level was significantly decreased in 81 patients (97.6%). Time (sec) to complete the NCT was 49,43 ± 15,85 vs 64.67 ± 24.95 at baseline (p<0.001). Before treatment, the majority of patients had stage 1 hepatic encephalopathy (HE) — 50.6% and stage 1–2 (intermediate) HE — 30.1%, stage 2 HE — 10.9%, stage 3 HE — 2.4%. After LOLA treatment, the distribution changed: 41% of patients had no HE, 36.1% had stage 1 of HE, 22.9% had stage 1–2 (intermediate) of HE, and stage 2 and 3 of HE was no longer defined. The mean score in fatigue evaluation test was 46,27 ± 10.0 vs 64,71 ± 19,18 at baseline (p<0.001). ALT and AST levels were 47,83 ± 38,21 units/l vs 95,75 ± 68.99 units/l at baseline and 40,10 ± 35,97 units/l vs 78,51 ± 90,90 units/l at baseline respectively (p<0.001).

This study showed that the inclusion of LOLA in a dose of 3 g 3 times a day for 4 weeks was associated with significant improvement in the objective and subjective outcomes in patients with post-COVID syndrome.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Введение

Постковидный синдром (ПКС), который в зарубежной литературе можно встретить под маской множества терминов (post-COVID-19 syndrome, long COVID и др), внесен в МКБ-10 под кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» и является последствиями перенесенной коронавирусной инфекции, при которой перенёвшие ее лица страдают от длящихся до 12 недель и более долгосрочных, порой мучительных симптомов [1]. Согласно данным релевантной научной литературы, к долгосрочной симптоматике постковидного периода (наряду с полным клиническим выздоровлением или прогрессирующим ухудшением общесоматического состояния) относят разнообразные проявления: слабость, одышку, головные, миалгические, неврологические и суставные боли, фантомсию, частичную или полную алопецию, различные васкулиты, нестабильность артериального давления, тахи- и брадиаритмию, расстройства пищеварения, длительный субфебрилитет, синдром Гийенна-Барре и много другое.

По эпидемиологическим данным у 10–65% пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 в последующем периоде отмечается появление стойких симптомов со стороны различных органов и систем, которые могут сохраняться 6 и более месяцев (ПКС) [2,3]. По результатам проспективного когортного исследования, включившего 1030 взрослых и 360 детей, распространенность ПКС составила у взрослых 50% и у детей 20% со снижением частоты встречаемости через 6 месяцев до 34% и до 11% через 12 месяцев [4].

В течение 6 месяцев наблюдений наиболее распространенными проявлениями ПКС были повышенная утомляемость (25%), нарушения со стороны органов дыхания (22%), нейро-когнитивные (19%) и дерматологические изменения (13%). Через 12 месяцев распространенность симптомов снизилась до 12%, 10%, 9% и 4% соответственно [4]. У другой наблюдаемой группы в 502 человека с ковидным анамнезом в течение 12 месяцев наблюдения отмечено, что через 3 месяца после выписки у 51,2% сохранялся по крайней мере один симптом заболевания, при этом частота встречаемости различных проявлений уменьшалась через 6 месяцев, однако у 28,4% субъектов через 12 месяцев они полностью не исчезли [5].

По данным, Liao X. et al. (2022) среди 461 пациента у 28,4% при поступлении отмечались отклонения показателей функции печени, проявляющиеся повышением уровня аланиновой (АЛТ) (13,0%), аспарагиновой (АСТ) (17,6%) аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (15,8%), причем их повышенный уровень сохранялись и после выписки: у 25,1% в течение 1 месяца, у 13,2%

в течение 3 месяцев, у 16,7% в течение 6 месяцев и у 13,2% в течение 12 месяцев наблюдения [6]. В другом исследовании было показано, что через 3–12 месяцев после частота отклонений многих параметров снизилась, однако уровень щелочной фосфатазы оставался высоким даже в конце 12 месяца наблюдения [5].

Повреждения печени, возникшие в ходе острого течения COVID-19 длительно сохраняются, и могут проявлять себя нарушениями в синтезе аммиака-аммония и мочевины в цикл Кребса с последующим развитием гипераммониемии (ГА) [5, 7].

Известно, что повышение содержания аммиака в крови проявляется прогрессирующими нейротоксическими эффектами, обусловленными поражением астроцитов головного мозга, что клинически проявляется признаками печеночной энцефалопатии (ПЭ). Токсическое действие аммиака не ограничивается головным мозгом, распространяясь на весь организм в целом, в том числе на клетки печени, обуславливая и усугубляя структурные и функциональные изменения гепатоцитов [8].

С учетом обширной клинической симптоматики мы решили остановить свое внимание лишь на клинических проявлениях когнитивно-печеночных расстройств постковидного синдрома.

Наши наблюдения показали, что у 39 из 55 пациентов (71%) с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, имелся повышенный уровень аммиака в периферической крови. В процессе стационарного наблюдения уровень аммиака продолжал повышаться до 7–10 суток наблюдения, но в случаях благоприятного исхода основного заболевания плавно снижался, а при ухудшении состояния – повышался ( $p < 0,001$ ), являясь, фактически, предиктором летального исхода [9, 10].

Согласно современным протоколам ведения пациентов с ГА, одним из наиболее важных медикаментозных средств, которые можно отнести к базовой терапии, является L – орнитин – L – аспартат (LOLA), которое представляет собой стабильную соль орнитина и аспарагиновой кислоты, важнейшего субстрата синтеза глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования аммиака. В ряде крупных клинических исследований и их метаанализов было показано, что средство обладает положительными свойствами в плане снижения уровня аммиака крови и уменьшению проявлений ПЭ в ее различных формах [11].

Целью настоящего исследования стало изучение выраженности и клинического значения гипераммониемии, как проявления ПКС, а также оценка эффективности включения в терапию таких пациентов препарата LOLA.

## Материалы и методы

В период с февраля по октябрь 2022 года под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России было проведено проспективное

мультицентровое наблюдательное клиническое исследование по протоколу «Клиническое значение гипераммониемии у пациентов с постковидным синдромом (ЛИРА – COVID)».

Таблица 1.

Примечание:

Дизайн наблюдательной программы  
 АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТСЧ – тест связи чисел, ШАС – шкала астенического синдрома, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, НЯ – нежелательные явления, СНЯ – серьезные нежелательные явления.  
 Design of the observation program  
 BP – blood pressure, HR – heart rate, NCT – number connection test, AS – asthenic syndrome scale, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, AEs – adverse events, SAEs – serious adverse events.

Table 1.

Note:

Параметры	Визит 1 (день 0, скрининг)	Визит 2 (1 сутки)	Визит 3 (14 ± 1 сутки)	Визит 4 (28 ± 1 сутки)
Физикальный осмотр (оценка объективного статуса, АД, ЧСС, термометрия)	X		X	X
ТСЧ	X			X
ШАС	X			X
измерение концентрации аммиака в крови	X		X	X
измерение уровня АЛТ, АСТ в крови	X			X
Получение терапии при гипераммониемии		X	X	
Регистрация НЯ/СНЯ			X	X

Исследование проведено на базе 4 клинических центров, где пациенты с ранее перенесенной инфекцией COVID – 19 получали амбулаторную медицинскую помощь в рамках реабилитационных мероприятий согласно Временным Методическим Рекомендациям Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 15 от 22.02.2022.

В наше исследование были включены взрослые пациенты от 18 до 75 лет обоего пола, которые ранее перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19 легкой или средней степени тяжести, и на момент старта наблюдательной программы у них был диагностирован ПКС (U 09.9), проявлявшийся жалобами на нарушение внимания и памяти, спутанность сознания с ощущением дезориентации (так называемый «мозговой туман») и проявления астенического синдрома. Критериями включения являлось наличие ГА и повышение уровня АЛТ и АСТ свыше двух норм. Также критерием включения в исследование являлся результат 51 балла и более по данным опросника «Шкала астенического состояния Л. Д. Малковой» (ШАС) (см. ниже).

Критериями невключения в данную наблюдательную программу были сопутствующие тяжелые поражения печени (в том числе вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени), наличие хронических неинфекционных заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования.

Всем пациентам исходно и через 28 дней от начала исследования проводился физикальный осмотр (оценка объективного статуса, измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений, термометрия), оценивались показатели печеночных ферментов, выполнялась оценка степени астении по опроснику ШАС, состоящему из 30 вопросов, касающихся общего самочувствия пациента (значения от 30 до 50 баллов – отсутствие астении, от 51 до 75 баллов – слабая астения, от 76 до 100 баллов – умеренная астения, от 101 до 120 баллов – выраженная астения).

Также исходно и через 28 дней проводился «Тест связи чисел» (ТСЧ) для диагностики (ПЭ), критерием включения в исследование был результат прохождения теста более 40 секунд.

Определение уровня аммиака в крови осуществлялось методом экспресс-тестирования с использованием аппарата PocketChem ВАРА – 4140 (Аркрэй Глобал Бизнес, Инк., Япония). Уровень аммиака измерялся исходно, через 14 и через 28 дней по завершению наблюдательной программы. Референтные значения для определения уровня ГА были установлены согласно данным Российского консенсуса по вопросам диагностики и лечения гипераммониемии у взрослых (отсутствие ГА – результат менее 60 мкмоль/л, легкая степень – от 61 до 100 мкмоль/л, средняя степень – 101–200 мкмоль/л, тяжелая – более 200 мкмоль/л) [11].

Для коррекции гипераммониемии в рамках исследования пациенты получали дополнительно препарат L–орнитин–L–аспартат (Гепа-Мерц®, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия) в дозе 3 г 3 раза в сутки в течение 4 недель. Основой для этого решения вновь послужили рекомендации Российского консенсуса «Гипераммониемии у взрослых (версия 2021)», разработанного Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России [11].

В течение исследования для оценки безопасности регистрировались нежелательные явления / серьезные нежелательные явления (НЯ/СНЯ). Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft® Excel и IBM SP SS Statistics®. Проверка данных на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные с нормальным распределением обчислялись с помощью Т-критерия Стьюдента для связанных выборок, данные с распределением отличным от нормального обрабатывались с помощью Т-критерия Уилкоксона для связанных выборок.

## Результаты

В итоговый анализ включены 83 пациента (средний возраст – 51,71 ± 12,82 гг.).

Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в *таблице 2*. Отмечаем, что хотя некоторые пациенты имели сопутствующие заболевания, однако это не сказалось на ходе и результатах исследования.

До лечения исходный уровень аммиака составлял 105,37 ± 36,67 мкмоль/л, при этом у 55,4% пациентов отмечалась легкая степень гипераммониемии, у 43,4% – средняя, а у 1,2% – тяжелая ГА.

Через 14 суток после начала лечения с получением пациентами LOLA уровень аммиака в крови у пациентов понизился до средних значений 78,90 ± 30,43 мкмоль/л, причем показатели уровня аммиака уменьшились у 75 человек (90,4%), увеличилось у 7 человек (8,4%), остались неизменными у 1 больного (1,2%). При оценке градации степеней тяжести ГА были получены следующие результаты: у 21,7% отмечен нормальный уровень аммиака крови, по степеням гипераммониемии – у 60,2% – легкая, у 18,1% – средняя, и ни у одного больного не было тяжелой.

На 28 день лечения LOLA показатели уровня аммиака курса лечения составил в среднем 58,20 ± 24,74 мкмоль/л, уменьшились в 81 случае (97,6% больных), возросли у 1 больного (1,2%) и остались неизменными у 1 пациента (1,2%).

К 28 дню приема LOLA нормальные значения уровня аммиака в крови отмечены у 62,7% пациентов, по степеням гипераммониемии – легкая у 34,9%, средняя у 1,2%, и тяжелая у 1,2%.

Уровень значимости для всех точек составлял  $p < 0,001$ .

Информация представлена на *рисунках 1 и 2*.

Следует отметить, что применение LOLA также привело к улучшению проявлений энцефалопатии, что было подтверждено результатами ТСЧ. Так, время выполнения ТСЧ пациентами в начале исследования составило 64,67 ± 24,95 сек, а после проведенной терапии 49,43 ± 15,85 сек. Снижение времени выполнения ТСЧ было отмечено у 76 пациентов (91,6%), осталось неизменным у 2 больных (2,4%). В 5 случаях (6% человек) время выполнения ТСЧ возросло ( $p < 0,001$ ).

Представленные результаты свидетельствуют о том, что терапия LOLA у пациентов с ПКС и ГА изменяет структуру выраженности ПЭ.

Так, до лечения лишь у 6% больных не было ПЭ (время прохождения теста менее 40 секунд), большинство их имели 1 стадию (время выполнения

ТСЧ 41–60 сек) – 50,6% или 1–2 стадию (промежуточную 61–90 сек) – 30,1%. У остальных диагностирована либо 2-я (91–120 сек) – 10,9%, либо 3-я стадии (более 120 сек) – 2,4%.

После 28-дневного лечения LOLA 41% пациентов полностью выполнили ТСЧ (время заполнения менее 40 секунд, ПЭ не выявлена), 36,1% показали 1 стадию (минимальную) ПЭ, 22,9% промежуточную (1–2 стадии) ПЭ, 2-я и 3-я стадии не выявлены ни у одного человека!

Уровень значимости составлял  $p < 0,001$ .

Все субъекты были ориентированы в пространстве и времени, а также могли адекватно выполнять условия наблюдательной программы. Информация представлена на *рисунках 3 и 4*.

По данным опросника ШАС применение LOLA сопровождалось снижением выраженности астенического синдрома.

Так, до лечения средний балл составил 64,71 ± 19,18, после лечения с применением LOLA он понизился до 46,27 ± 10,00 балла ( $p < 0,001$ ).

До начала терапии у 24,1% пациентов не было признаков астении (30–50 баллов), у 39,76% отмечалась слабая степень астении (51–75 баллов), у 39,94% – умеренная степень (76–100 баллов) и у 1,2% – тяжелая (101 до 12).

После 28-дневного курса LOLA общий балл по ШАС снизился у 81 пациента (97,6%) и увеличился только у 2 человек (2,4%).

У 79,51% пациентов астенические проявления полностью исчезли, слабая астения сохранялась у 19,27%, умеренная 1,2%, тяжелая или выраженная астения не выявлена ни у одного человека.

Уровень значимости составлял  $p < 0,001$ .

Информация представлена на *рисунках 5 и 6*.

До лечения уровень АЛТ составлял 95,75 ± 68,99 Ед/л, к 28 дню применения LOLA было отмечено его понижение до 47,83 ± 38,21 Ед/л ( $p < 0,001$ ).

В 77 случаях (92,8%) показатель АЛТ понизился, однако у 6 человек (7,2%) он возрос несмотря на проводимую терапию.

Показатель АСТ до лечения у пациентов в среднем составил 78,51 ± 90,90 Ед/л, после назначения LOLA он понизился до 40,10 ± 35,97 Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Понижение АСТ было отмечено в 69 случаях (83,1%), возрастание у 12 человек (14,5%), сохранение на исходном уровне у 2 больных (2,4%).

Информация представлена на *рисунке 7*.

В ходе всей наблюдательной программы не было выявлено эпизодов НЯ/СНЯ. Все пациенты успешно завершили протокол.

## Обсуждение

Взаимно трансформирующиеся, биологически активные молекулы (газ аммиак  $\text{NH}_3$  и катион аммония  $\text{NH}_4^+$ ) являются одними из конечных продуктов катаболизма белка, вырабатываются собственными тканями и уреазапродуцирующими бактериями организма [11].

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 [11].

Связывание аммиака  $\text{NH}_3$  при синтезе глутамата вызывает отток  $\alpha$ -кетоглутарата из цикла трикарбоновых кислот, при этом понижается образованная энергия АТФ, что ослабляет энергетическую активность клетки [11].

**Таблица 2.** Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, n – число пациентов

**Table 2.** Demographic data of the study sample

**Note:** BMI – body mass index, n – number of patients.

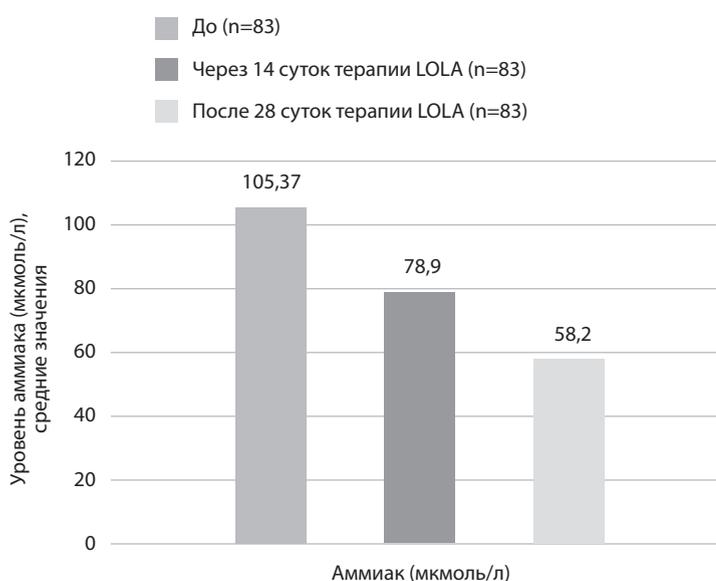
Параметры	Значения
Количество включенных пациентов	83
Мужчины, кол-во (%)	36 (43,37%)
Женщины, кол-во (%)	47 (56,62%)
Средний возраст, лет	51,71 ± 12,82
Медиана возраста, лет	54
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M ± m)	28,32 ± 4,62
ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	18 (21,7%)
ИМТ от 25 до 29,9 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	40 (48,2%)
ИМТ от 30 до 34,9 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	19 (22,9%)
ИМТ от 35,0 до 39,9 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	3 (3,6%)
ИМТ от 40 кг/м <sup>2</sup> и более, n (%)	3 (3,6%)

**Рисунок 1.** Результаты статистического исследования изменения показателей среднего значения уровня аммиака у пациентов (n = 83)

**Примечание:** До лечения значение уровня аммиака у 83 пациентов составляло 105,37 ± 36,67 мкмоль/л, спустя 14 суток – 78,90 ± 30,43 мкмоль/л, а к 28 суткам лечения – 58,20 ± 24,74 мкмоль/л. Уровень значимости составлял p < 0,001.

**Figure 1.** Results of a statistical study of changes in the average values of the level of ammonia in patients (n = 83)

**Note:** n – number of patients. Before treatment, the value of the ammonia level in 83 patients was 105.37 ± 36.67 U-mol/l, after 14 days – 78.90 ± 30.43 U-mol/l, and by 28 days of treatment – 58.20 ± 24.74 U-mol/l, p < 0.001.

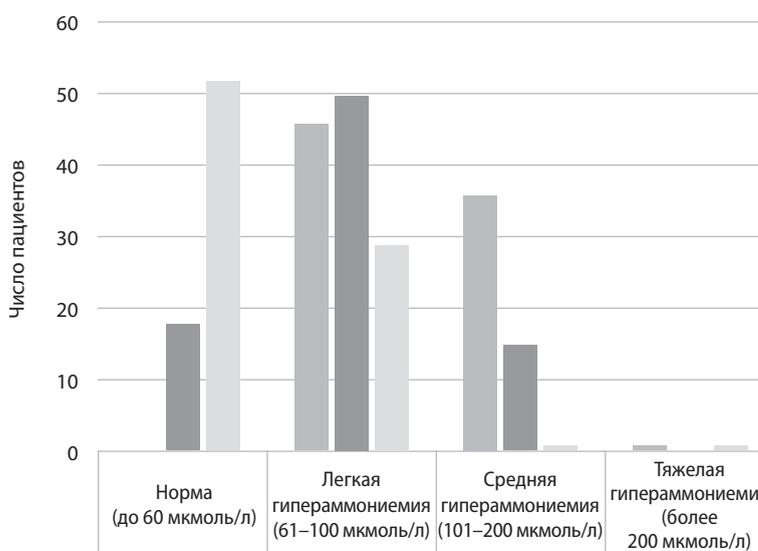


**Рисунок 2.** Динамика уровня аммиака у пациентов в ходе исследования (n = 83)

**Примечание:** LOLA – L – орнитин – L – аспартат

**Figure 2.** Dynamics of ammonia levels in patients during the study (n = 83)

**Note:** LOLA – L – ornithine – L – aspartate

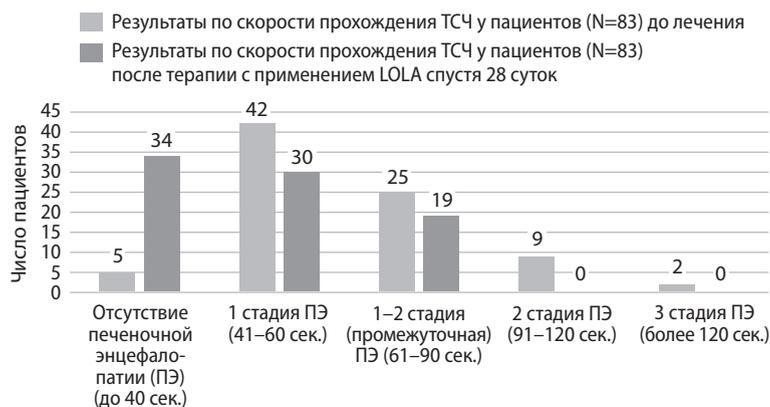


Уровень аммония у пациентов (N=83) до лечения LOLA	0	46	36	1
Уровень аммония у пациентов (N=83) через 14 дней лечения LOLA	18	50	50	0
Уровень аммония у пациентов (N=83) после курса лечения LOLA спустя 28 суток	52	29	1	1

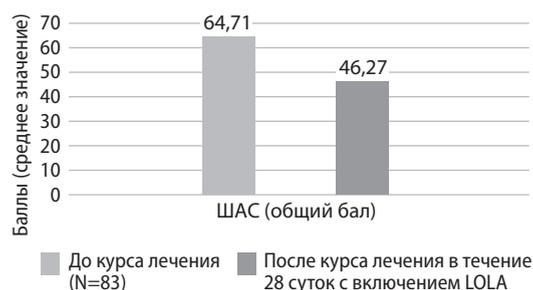
**Рисунок 3.** Результаты статистического исследования изменения показателей среднего значения данных теста связи чисел у пациентов (n = 83)  
**Примечание:** ТСЧ – тест связи чисел; n – число пациентов. До лечения значение теста связи чисел у пациентов в среднем составляло 64,67 ± 24,95 сек., после курса терапии – 49,43 ± 15,85 сек. Уровень значимости составлял p < 0,001.  
**Figure 3.** The results of a statistical study of changes in the mean value of the Number Connecting Test in patients (n = 83)  
**Note:** NCT – Number connection test; n – number of patients. Before treatment, the value of the number connection test in patients averaged 64.67 ± 24.95 sec., after the course of therapy – 49.43 ± 15.85 sec. The significance level was p < 0.001.



**Рисунок 4.** Изменение скорости прохождения теста связи чисел у пациентов в ходе исследования в соответствии со степенью печеночной энцефалопатии (n = 83)  
**Примечание:** n – число пациентов, ПЭ – печеночная энцефалопатия.  
**Picture 4.** Changes in the rate of passage of the Number Connecting Test of patients during the study, according to the degree of hepatic encephalopathy (n = 83)  
**Note:** n – number of patients, HE – hepatic encephalopathy.



**Рисунок 5.** Результаты статистического исследования изменения среднего значения показателей ШАС в баллах у пациентов (n = 83)  
**Примечание:** n – число пациентов, ШАС – шкала астенического синдрома. До лечения значение ШАС в баллах составляла 64,71 ± 19,18 баллов, после лечение – 46,27 ± 10 баллов. Уровень значимости составлял p < 0,001.  
**Figure 5.** The results of a statistical study of changes in the average values of the scale of asthenic syndrome in group of patients (n = 83)  
**Note:** n – number of patients, AS – scale of asthenic syndrome. Before treatment, the value of the scale of asthenic syndrome in points was 64.71 ± 19.18 points, after treatment – 46.27 ± 10 points. The significance level was p < 0.001.



**Рисунок 6.** Динамика выраженности астении согласно шкале астенического синдрома в процессе лечения в группе пациентов (n = 83)  
**Примечание:** уровень значимости составлял p < 0,001.  
**Figure 6.** Dynamics of asthenia severity according to the scale of asthenic syndrome during treatment in the group of patients (n = 83)  
**Note:** the significance level was p < 0.001.



Ионы аммония NH<sub>4</sub><sup>+</sup> вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток [11].

Накопление свободного иона NH<sub>4</sub><sup>+</sup> в цитозоле влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов – он конкурирует с ионными насосами для Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> [11].

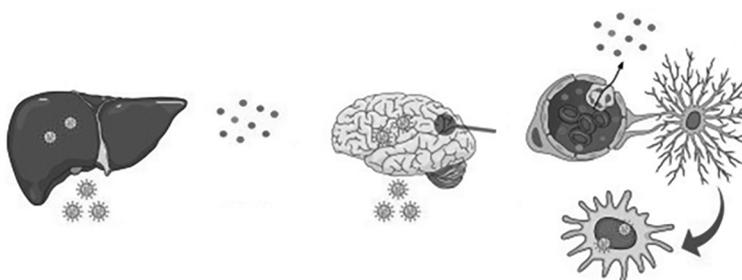
Компенсаторное увеличение продукции α-кетоглутарата и глутамата для нейтрализации аммиака вызывает снижение синтеза γ-аминоасляной кислоты (ГАМК), тормозного медиатора нервной системы и выработку ложных нейротрансмиттеров [11].

Продукт слияния аммиака с глутаминовой кислотой – глутамин – является осмотически активным веществом, его избыток приводит к задержке

**Рисунок 7.** Результаты статистического исследования изменения среднего значения показателей АЛТ и АСТ у пациентов (n = 83)  
**Примечание:** n – число пациентов, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза. До лечения значение АСТ составляли  $78,51 \pm 90,90$  ЕД/л, АЛТ –  $95,75 \pm 68,99$  ЕД/л. После лечение уровень АСТ составил  $40,10 \pm 35,97$  ЕД/л, АЛТ –  $47,83 \pm 38,21$  ЕД/л. Уровень значимости составлял  $p < 0,001$ .  
**Figure 7.** The results of a statistical study of changes in the average values of ALT and AST in patients (n = 83)  
**Note:** n – number of patients, AST – aspartate aminotransferase, ALT – alanine aminotransferase. Before treatment, the AST value was  $78.51 \pm 90.90$  U/l, ALT –  $95.75 \pm 68.99$  U/l. After treatment, the level of AST was  $40.10 \pm 35.97$  U/l, ALT –  $47.83 \pm 38.21$  U/l. The significance level was  $p < 0.001$ .



**Рисунок 8.** Схематическое изображение поражения головного мозга и печени вирусом Sars-CoV-2 [9]



воды в клетках и набуханию их, вызывающему отек нервной ткани [11].

Таким образом, суммарное воздействие повышенных концентраций аммиака проявляется его нейро- и гепатотоксичностью [11].

Оригинальность исследования ЛИРА-КОВИД заключается в том, что впервые продемонстрировано наличие синдрома ГА у больных ПКС. Причинами ее возникновения, по-видимому, является сохраняющаяся печеночная и церебральная дисфункции, вызванные как самой инфекцией COVID-19, так и последствиями предшествующих инфицированию – хронических печеночных и/или церебральных расстройств [12].

Независимо от ранее существовавших заболеваний печени процесс её фиброобразования может «запускаться» инфекцией COVID-19, о чем свидетельствует повышение гиалуроновой кислоты и индекса фиброза печени (FIB-4) уже в остром периоде заболевания [13,14]. У 65% пациентов с острой формой COVID-19 FIB-4 был  $> 1,45$ , у 38% пациентов FIB-4  $\geq 3,25$ . Повышение FIB-4  $> 1,45$  сохранялось у 5% пациентов с ПКС, а у 2% пациентов FIB-4  $\geq 3,25$ . Повышенный уровень гиалуроновой кислоты в сыворотке крови ( $\geq 75$  нг/мл) наблюдается у 54% пациентов с острым течением COVID-19 и у 15% пациентов с ПКС [14].

У больных с острым COVID-19 уровни гиалуроновой кислоты имели положительную корреляцию с уровнем FIB-4 и повышенными уровнями АСТ, АЛТ, IL-6 и ферритина, но отрицательно коррелировало с насыщением крови кислородом [14].

У больных с ПКС также была отмечена высокая корреляция с более высокой жесткостью печени (по данным транзитной эластографии) и повышенным АЛТ, что указывает не только на факт

фибриброзирования печени во время острого COVID-19, но и на хронизацию и долгосрочное прогрессирование процесса [14].

Клиническими проявлениями ГА у наблюдаемых нами больных стало формирование симптоматики печеночной энцефалопатии и астенического синдрома, что связано с нейротоксическим действием аммиака. Важно отметить, что степень ПЭ определялась только значениями ТСЧ, но клинически не означала тяжелых психоневрологических нарушений, соответствуя фактически критериям минимальной ПЭ.

Сделанные в рамках текущего исследования клинические находки коррелируют с ранее выявленными морфологическими изменениями у пациентов. Так, по данным вскрытий пациентов с COVID-19 была отмечена активация астроглии и микроглии по всех структурах головного мозга, сопровождавшаяся инфильтрацией цитотоксических Т-клеток, не связанной, однако, с наличием вирусной инвазии SARS-CoV-2 в ЦНС. Старение астроцитов или «глиальное воспаление» может являться механизмом формирования стойких когнитивных расстройств у пациентов [7].

Длительно сохраняющаяся ГА может усугублять уже имеющее место повреждение гепатоцитов, способствуя проявлениям гепатотоксических эффектов аммиака. Ранее были получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на звездчатые клетки (клетки Ito) печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [15].

Таким образом, применение L-орнитин L-аспартат (LOLA) для лечения гипераммониемии патогенетически обосновано.

Сравнение эффективности LOLA с другими средствами, снижающими уровень аммиака (прямые исследования), показало, что L-орнитин-L-аспартат эквивалентен, а в некоторых случаях превосходит альтернативные средства (лактозу, рифаксимин, пробиотики) [16–19]. В частности, в исследовании Poo J. L. et al (2006) было показано, что L-орнитин-L-аспартат и лактулоза сопоставимо снижали уровень аммиака в сыворотке крови, но LOLA превосходила по эффективности влияния на психическое состояние и результаты теста связи чисел у пациентов [19].

В настоящем исследовании прием гранулированной пероральной формы LOLA в дозе 9 г в сутки на протяжении 4 недель сопровождался статистически значимым понижением уровня аммиака в капиллярной крови, уменьшением проявлений ПЭ по данным оценки ТСЧ и астенического синдрома по данным оценки шкалы ШАС. Усиливая метаболизм аммиака, LOLA играет основную роль в превращении его в мочевины, тем самым уменьшая как саму гипераммониемию, так и ее последствия.

Эффективность и безопасность LOLA, как средства, снижающего уровень аммиака и уменьшающего клинические проявления печеночной энцефалопатии, была продемонстрирована в систематических обзорах и метаанализе 20 рандомизированных контролируемых клинических исследований [20].

Отмечена эффективность L-орнитин-L-аспартата в лечении как явной, так и минимальной печеночной энцефалопатии при использовании внутривенной (20–40 г в течение 7 суток) и пероральной форм [20].

Показано, что LOLA снижает уровень аммиака в крови и имеет потенциальное антифибротическое действие в отношении ткани печени [11, 21]. Глутамат, полученный из LOLA, также может быть преобразован в глутатион, который является важным антиоксидантом для гепатоцитов [22].

Помимо прямого воздействия LOLA на печень в связи с усиленным удалением аммиака и антиоксидантной активностью, может иметь место и не прямое гепатопротекторное действие из-за образования оксида азота (NO) из L-аргинина, в результате чего улучшается печеночная микроциркуляция [22].

Кроме того, LOLA оказывает влияние на течение саркопении [22].

Возможности коррекции микроциркуляторных нарушений были продемонстрированы при использовании LOLA у пациентов с начальными стадиями фиброза печени при её хронических заболеваниях в работе Ермоловой Т. В. с соавт. (2018), при этом подчеркивается, что препарат «универсально» улучшает показатели внутрипеченочного кровотока при различных вариантах нарушений портопеченочной гемодинамики [23].

В проведенном исследовании ЛИРА-COVID отмечено положительное влияние LOLA на уровень АЛТ и АСТ через 28 дней приема, что может быть связано с установленным для препарата прямым защитным действием на печень.

Так, в исследовании Gröngreif K., Lambert-Baumann J. (2001) было показано, что на фоне

перорального применения LOLA в различных дозах в течение 30–90 дней у 463 пациентов со стеатозом печени, 29% из которых не страдали алкоголизмом, отмечено значимое снижение активности АЛТ, АСТ и ГГТП до 70% от исходного уровня [24].

Известно, что печень при COVID-19 является одним из наиболее часто поражаемых органов, помимо легких [25]. Описанные клинические случаи ГА в остром периоде заболевания, прежде всего, объясняются проявлением печеночной дисфункции на фоне прямого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на гепатоциты в результате активной вирусной репликации, иммуноопосредованного повреждения печени в ходе системной воспалительной реакции при COVID-19, гипоксических изменений, вызванных дыхательной недостаточностью, сосудистых изменений, опосредованных коагулопатией, эндотелиитом или правожелудочковой сердечной недостаточностью, лекарственным поражением печени и, наконец, обострением хронического заболевания печени, при его наличии у пациента [26]. Кроме того, описаны клинические случаи возникновения тяжелой ГА у пациентов с COVID-19 и поражением печени без проявлений печеночной недостаточности [27].

Бинарный генез гипераммониемии, как и назначение LOLA для ее коррекции у больных с постковидным синдромом представляются достаточно ясными, однако и отдаленные ее последствия, и продолжительность курсов и схем лечения, в том числе и различных комбинаций, еще предстоит наблюдать и изучать. Отдельно нам бы хотелось уточнить статус тех пациентов, которые несмотря на проводимую терапию с использованием LOLA не имели улучшений в исследуемых показателях.

Так, у одного из наблюдаемых нами пациентов исходный уровень аммиака составлял 98 мкмоль/л, при этом на 14 сутки данный показатель несколько понизился, до 75 мкмоль/л, но на 28 сутки резко возрос до 221 мкмоль/л. Уровень АЛТ, АСТ, показатель ТСЧ у данного пациента были в пределах нормы, астения отсутствовала. Мы объясняем данное повышение аммиака крови транзиторными явлениями, в том числе, возможно, ввиду выраженной предшествующей физической нагрузки – данный факт ранее отражен в опубликованном нами документе [11].

У другого больного уровень аммиака в течение 28 суток терапии не претерпел изменений: исходные значения составляли 96 мкмоль/л, на 14 сутки – 189 мкмоль/л, а на 28 день – вновь 96 мкмоль/л, при этом значения трансаминаз, ТСЧ и ШАС снизились. В данной ситуации мы полагаем, что это может быть обусловлено необходимостью более продолженного курса LOLA ввиду различной (в период наблюдения) степени тяжести ГА [11].

Что касается результатов ТСЧ, то у 5 пациентов мы отмечали замедление выполнения теста, при этом у 4 оно приближалось в границе нормы, и лишь у одного отмечено значительное повышение этого показателя.

В то же время у другого больного с похожим, незначительным, замедлением времени выполнения ТСЧ, мы, напротив, наблюдали значимое

повышение уровня аммиака до 221 мкмоль/л при нормальных значениях трансаминаз и ШАС, и, конечно, этот факт требует отдельного изучения.

У ряда других больных мы фиксировали небольшое замедление выполнения ТСЧ, не сопровождавшееся, однако, возрастанием показателей АЛТ, АСТ, степени астении и уровня аммиака.

У другого пациента скорость выполнения ТСЧ повысилась с 36 до 42 сек, а уровень АСТ увеличился, хотя и в пределах нормы, но с 27,7 ЕД/л до 37 ЕД/л.

Лишь в одном случае мы наблюдали значимое повышение ТСЧ с 55 до 90 сек, при этом уровень аммиака оставался относительно неизменным (61 и 60 мкмоль/л на 1 и 28 сутки лечения соответственно).

У 2 пациентов мы наблюдали повышение значений опросника ШАС спустя 28 суток терапии LOLA. Заметим, что в обоих случаях (52 и 55 баллов, 50 и 56 баллов) повышение, по своей сути, не было значительным и во всех случаях не было связано с повышением трансаминаз, ТСЧ и уровня аммиака. Мы считаем, что данные повышения не были связаны с основными целями наблюдательной программы и могли быть объяснены иными другими причинами, не связанными с проблемой ГА.

У 6 пациентов в исходе 28 суток наблюдения мы выявили повышение уровня АЛТ относительно исходных значений. Важно заметить, что в 5 случаях увеличение значений составляло не более 3,2 ЕД/л, а уровень данной трансаминазы сохранялся в пределах нормы (менее 40 ЕД/л). Лишь в одном случае мы наблюдали значимое повышение уровня АЛТ с 32 ЕД/л до 190,4 ЕД/л, а также и АСТ с 18 ЕД/л до 92,1 ЕД/л, но, на момент проведения исследования истинную связь данного явления установить не удалось, уровень аммиака у пациента в ходе исследования значимо снизился. Возможно, в данной ситуации речь идет об иных, «неаммонийных» поражениях печени с увеличением уровня трансаминаз.

По окончании курс лечения LOLA, у 12 пациентов было отмечено повышение уровня АСТ. Отмечаем, что во всех случаях, кроме одного, которое уже было описано выше в связи с повышенным уровнем АЛТ, повышение уровня АСТ не сопровождалось отрицательной динамикой ТСЧ, ГА и астении и не превышало 10 ЕД/л.

Мы хотим подчеркнуть, что далеко не все наши наблюдения отражают простую закономерность между уровнями показателей аммиака, цитолиза и когнитивных дисфункций, что требует более глубокого инструментально-лабораторного изучения.

## Выводы

1. Клиническими проявлениями постковидного синдрома служат жалобы на нарушение внимания и памяти, спутанность сознания с ощущением дезориентации («мозговой туман») и астения, а также поражение печени. Количественными обозначениями психогенных нарушений явились повышение показателей «Шкалы астенического состояния» до 64,71 балла и «Теста связи чисел (ТСЧ)» до  $64,67 \pm 24,95$  сек., со стороны повреждения печени – повышение уровня аммиака в крови до  $105,37 \pm 36,67$  мкмоль/л, АЛТ до  $95,75 \pm 68,99$  ЕД/л, АСТ до  $78,51 \pm 90,90$  ЕД/л;
2. после завершения 28-дневного курса лечения препаратом LOLA в дозе 9 г/сут отмечено значительное ослабление жалоб больных, выражающееся в снижении показателей ШАС до  $46,27 \pm 10,00$  балла, ТСЧ до  $49,43 \pm 15,85$  сек., понижение содержания аммиака до  $58,20 \pm 24,74$  мкмоль/л, снижении АЛТ до  $47,83 \pm 38,21$  ЕД/л и АСТ до  $40,10 \pm 35,97$  ЕД/л ( $p < 0,001$ );
3. препарат L-орнитин – L-аспартат является достаточно эффективным и безопасным средством для коррекции проявлений гипераммониемии у больных с постковидным синдромом.

Таким образом, можно сделать вывод о рациональности включения в схему обследования пациентов с постковидным синдромом определение уровня аммиака в крови, а при его повышении назначать такой категории лиц препарат L-орнитин – L-аспартат (Гепа – Мерц) курсом 4 недели в стандартной дозе 9 г в сутки.

## Литература | References

1. Khasanova D.R., Zhitkova S.V., Vaskayeva G.R. Postvoid syndrome: a review of knowledge on pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment perspectives. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2021;13(3):93–98. (In Russ) doi: 10.14412/2074–2711–2021–3–93–98.  
Хасанова Д. Р., Житкова Ю. В., Васкаева Г. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейropsихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейropsихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):93–98. (In Russ) doi: 10.14412/2074–2711–2021–3–93–98.
2. Carod-Artal F.J. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384–396. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.
3. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575–581. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
4. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E., et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Medicine*. 2022; 20 (1): 1–12. doi:10.1186/s12916–022–02448–4
5. Liu T., Wu D., Yan W., et al. Twelve-Month Systemic Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Discharged From Hospital: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2022;74(11):1953–1965. doi: 10.1093/cid/ciab703.

6. Liao X., Li D., Ma Z., et al. 12-Month Post-Discharge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 431. doi: 10.3389/fcimb.2022.864933.
7. Caterino M., Costanzo M., Fedele R., et al. The Serum Metabolome of Moderate and Severe COVID-19 Patients Reflects Possible Liver Alterations Involving Carbon and Nitrogen Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17):9548. doi: 10.3390/ijms22179548.
8. Bueverov A. O. Ammonium as neuro – and hepatotoxin: clinical aspects. *Medical advise.* 2015; 13: 80–85. (In Russ.)  
Буверов А. О. Аммиак как нейро-и гепатотоксин: клинические аспекты. *Медицинский совет.* 2015;13: 80–85. (In Russ.)
9. Bobermin L.D., Quincozes-Santos A. COVID-19 and hyperammonemia: Potential interplay between liver and brain dysfunctions. *Brain Behav Immun Health.* 2021;14:100257. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100257.
10. Lazebnik L. B., Tarasova L. V., Komarova E. A., et al. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(4):76–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–76–83.  
Лазебник Л. Б., Тарасова Л. В., Комарова Е. А. и соавт. Изменение концентрации аммиака и других биохимических показателей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;188(4): 76–83. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–76–83.
11. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus on “Hyperammonemia in Adults”: The 2021 Version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(12):154–172. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-196–12–154–172.  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и соавт. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(12):154–172. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-196–12–154–172.
12. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L., et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022;54(1):1473–1487. doi: 10.1080/07853890.2022.2076901
13. Doberman L. D., Quincozes-Santos A. COVID-19 and hyperammonemia: Potential interplay between liver and brain dysfunctions. *Brain, Behavior, & Immunity-Health.* 2021;(14):100257.
14. Kolesova O., Vanaga I., Laivacuma S., et al. Intriguing findings of liver fibrosis following COVID-19. *BMC Gastroenterology.* 2021; 21 (1): 1–9 doi: 10.1186/s12876–021–01939–7.
15. Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V., et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016;64(4):823–33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019.
16. Mittal V. V., Sharma B. C., Sharma P., et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(8):725–32. doi: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5.
17. Alvares da Silva M. R., de Araujo A., Vicenzi J. R., et al. Oral l-ornithine–l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.* 2014;44:956–963. doi: 10.1111/hepr.12235.
18. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., et al. Efficacy of l-Ornithine l-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. doi: 10.1016/j.jceh.2018.05.004.
19. Poo J. L., Góngora J., Sánchez-Avila F., et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol.* 2006;5(4):281–8. doi: 10.1016/S1665–2681(19)31989–1.
20. Butterworth R., Kircheis G., Hilger N., et al. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. doi:10.1016/j.jceh.2018.05.004.
21. Plotnikova E. Yu. Role of L – ornithine – L – aspartate in complex treatment with hyperammonemia. *Clinical perspective of gastroenterology and hepatology.* 2013; 2: 41–49. (In Russ.)  
Плотникова Е. Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013; 2: 41–49.
22. Canbay A., Sowa J.P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs.* 2019;79(1):39–44. doi: 10.1007/s40265–018–1020–5.
23. Ermolova T.V., Ermolov S. U., Sologub T. V., et al. Some mechanisms of intrahepatic hemodynamic disorders and its correction in chronic liver diseases with an initial stage of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;150(2): 183–191. (In Russ)  
Ермолова Т. В., Ермолов С. Ю., Сологуб Т. В. и соавт. Некоторые механизмы нарушений внутрипеченочной микроциркуляции при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018;150(2): 183–191. (In Russ)
24. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithin-L-aspartate-granules in chronic liver diseases. *MEDIZINISCHE WELT-STUTTGART.* 2001; 52 (7/8): 219–226.
25. Pan L., Mu M., Yang P., Et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
26. Chen F., Chen W., Chen J., et al. Clinical features and risk factors of COVID-19-associated liver injury and function: A retrospective analysis of 830 cases. *Ann Hepatol.* 2021;21:100267. doi: 10.1016/j.aohep.2020.09.011.
27. Honore P.M., Barreto Gutierrez L., Kugener L., et al. Liver injury without liver failure in COVID-19 patients: how to explain, in some cases, elevated ammonia without hepatic decompensation. *Crit Care.* 2020 16;24(1):352. doi: 10.1186/s13054–020–03088-x.