

Разработчик клинических рекомендаций

Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России

Утверждены

Секционным заседанием 19-го Национального
конгресса терапевтов от 21 ноября 2024 г., г. Москва
27-м Съездом Научного общества гастроэнтерологов
России 15 ноября 2024 г. Москва



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-167-189>

Гипераммониемия у взрослых – 2025

Практические рекомендации

Лазебник Л.Б.¹, Туркина С.В.², Ермолова Т.В.³, Тарасова Л.В.⁴, Плотникова Е.Ю.⁵, Мязин Р.Г.², Абдулганиева Д.И.⁶, Долгушина А.И.⁷, Ильченко Л.Ю.⁸, Павлов Ч.С.⁹, Кожевникова С.А.¹⁰, Вологжанина Л.Г.¹¹, Оковитый С.В.¹², Ахмедов В.А.¹³, Шавкута Г.В.¹⁴, Куприянова И.Н.¹⁵

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия)
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо – Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», (Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия)
- ⁵ Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Ворошилова, 22А, г. Кемерово, 650056, Россия)
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия)
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, (улица Воровского, 64, г. Челябинск, Челябинская область, 454092, Российская Федерация)
- ⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 11, Москва, 117997, Россия)
- ⁹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия)
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия)
- ¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия)
- ¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Профессора Попова, д. 4, Санкт-Петербург, 197376, Россия)
- ¹³ Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)
- ¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия)
- ¹⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Вилонова, д. 33, г. Екатеринбург, 620037, Свердловская область, Россия)

Для цитирования: Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Плотникова Е.Ю., Мязин Р.Г., Абдулганиева Д.И., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Павлов Ч.С., Кожевникова С.А., Вологжанина Л.Г., Оковитый С.В., Ахмедов В.А., Шавкута Г.В., Куприянова И.Н. Гипераммониемия у взрослых – 2025. Практические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12): 167–189. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-167-189

✉ Для переписки:

Лазебник

Леонид Борисович

leonid.BorisL

@gmail.com

Лазебник Леонид Борисович, вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), д.м.н., профессор кафедры терапии и профилактической медицины, профессор
Туркина Светлана Владимировна, председатель Волгоградского общества гастроэнтерологов; д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Ермолова Татьяна Владиславовна, доцент кафедры факультетской терапии, к.м.н., врач-гастроэнтеролог-гепатолог, консультант

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии

Мязин Роман Геннадиевич, доцент кафедры внутренних болезней, к.м.н., врач гастроэнтеролог, терапевт

Абдулганиева Диана Ильдаровна, заведующая кафедрой госпитальной терапии; профессор, д.м.н., проректор

Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии

Ильченко Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии имени Г.И. Сторожакова лечебного факультета; ведущий научный сотрудник лаборатории моделирования иммунобиологических процессов

Павлов Чавдар Савович, д.м.н., проф. зав. кафедрой терапии; руководитель клиники гастроэнтерологии

Кожевникова Светлана Алексеевна, доцент кафедры терапевтических дисциплин; к.м.н., секретарь Воронежского регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

Вологжанина Людмила Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии No1

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

Ахмедов Вадим Адильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

Шавкута Галина Владимировна, д.м.н., профессор; заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии

Куприянова Инесса Николаевна, кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, доцент, к.м.н.

Резюме

Повышение содержания в тканях количества аммиака-аммония играет существенную роль в развитии патологии человека. Появление все большего количества публикаций подчеркивает актуальность проблемы. Коллектив экспертов, принимавших участие в работе XXVII Съезда Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) от 14 ноября 2024 года, принял решение о внесении корректив в текст опубликованного в 2021 г. Российского консенсуса «Гипераммониемия у взрослых» (Версия 2021).

Ключевые слова: гипераммониемия, аммиак-аммоний, саркопения, неалкогольная жировая болезнь печени, энцефалопатия, орнитин, орнитин-аспартат, лактулоза, рифаксимин, COVID-19, постковидный синдром

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperammonemia in adults – 2025. Practical recommendations

L.B. Lazebnik¹, S.V. Turkina², T.V. Ermolova³, L.V. Tarasova⁴, E.Yu. Plotnikova⁵, R.G. Myazin², D.I. Abdulganieva⁶, A.I. Dolgushina⁷, L.Yu. Ilchenko⁸, Ch.S. Pavlov⁹, S.A. Kozhevnikova¹⁰, L.G. Vologzhanina¹¹, S.V. Okovityy¹², V.A. Akhmedov¹³, G.V. Shavkuta¹⁴, I.N. Kupriyanova¹⁵

¹ Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, (41, Kirochnaya str., Saint Petersburg, Russia)

⁴ Chuvash State University n.b. I.N. Ulyanov, (15, Moskovsky Ave., Cheboksary, 428015, Russia)

⁵ Kemerovo state medical University of the Ministry of health of Russia, (22A., Voroshilov street, Kemerovo, 650056, Russia)

⁶ Kazan State Medical University, (49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia)

⁷ South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia)

⁸ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, (11, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

⁹ Sechenov University, (8–2 Trubetskaya str. Moscow, 119991, Russia)

¹⁰ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, (10, Studencheskaya Street, Voronezh, 394036, Russia)

¹¹ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia)

¹² Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, (4 Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia)

¹³ Omsk State Medical University, (12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia)

¹⁴ Rostov State Medical University, (29, Nakhichevansky Line, Rostov-on-Don, 344022, Russia)

¹⁵ Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (33, Vilonova str., Sverdlovsk region, Yekaterinburg, 620037, Russia)

For citation: Lazebnik L.B., Turkina S.V., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Plotnikova E.Yu., Myazin R.G., Abdulganieva D.I., Dolgushina A.I., Ilchenko L.Yu., Pavlov Ch.S., Kozhevnikova S.A., Vologzhanina L.G., Okovityy S.V., Akhmedov V.A., Shavkuta G.V., Kupriyanova I.N. Hyperammonemia in adults – 2025. Practical recommendations. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12): 167–189. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-167-189

✉ *Corresponding author:*

Leonid B. Lazebnik
leonid.BorisL.
@gmail.com

Leonid B. Lazebnik, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000-0002-8844-2465, Researcher ID: GIX-2135-2022, Scopus Author ID 6505698721*

Tatyana V. Ermolova, associate professor of the department of faculty therapy, candidate of medical sciences, gastroenterologist-hepatologist, consultant; *ORCID: 0000-0002-2489-602X*

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

Ekaterina Yu. Plotnikova, MD, Professor of the Department of training of primary care physicians, head of the course of clinical gastroenterology; *ORCID: 0000-0002-6150-1808*

Roman G. Myazin, associate professor of the department of internal diseases, candidate of medical sciences, gastroenterologist, therapist; *ORCID: 0000-0002-2375-517X*

Diana I. Abdulganieva, head of the department of hospital therapy; professor, doctor of medical sciences, vice-rector; *ORCID: 0000-0001-7069-2725*

Anastasia I. Dolgushina, MD, PhD, Head of the Department of Hospital Therapy; *ORCID: 0000-0003-2569-1699*

Lyudmila Yu. Ilchenko, Doctor of Medical Sciences, professor, department of Hospital Therapy named G.I. Storozhakov; leading researcher, Laboratory of Modeling Immunobiological Processes; *ORCID: 0000-0001-6029-1864*

Chavdar S. Pavlov, MD, PhD, prof. head Department of Therapy; Head of the Gastroenterology Clinic; *ORCID: 0000-0002-5041-3466, Scopus Author ID: 57196355076, Researcher ID: E-7020-2017*

Svetlana A. Kozhevnikova, associate professor of the department of therapeutic disciplines; Candidate of Medical Sciences, Secretary of the Voronezh regional branch of the Russian Scientific Medical Society of internal medicine (RSMsim); *ORCID: 0000-0001-9497-2916*

Ludmila G. Vologzanina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department Faculty Therapy No1; *ORCID: 0000-0003-3105-4645*

Sergey V. Okovityi, PhD, MD, Prof., head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; professor at the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; *ORCID: 0000-0003-4294-5531, Researcher ID: Q-5122-2018, Scopus Author ID: 6603899800*

Vadim A. Akhmedov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education; *ORCID: 0000-0002-7603-8481, Scopus Author ID: 6603891660, SPIN: 1678-6093*

Galina V. Shavkuta, doctor of medical sciences, professor; Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) with courses in geriatrics and physiotherapy; *ORCID: 0000-0003-4160-8154*

Inessa N. Kupriyanova, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; *ORCID: 0000-0002-9464-6560*

Summary

An increase in the amount of ammonia-ammonium in tissues plays a significant role in the development of human pathology. The appearance of an increasing number of publications emphasizes the urgency of the problem. A team of experts who took part in the XXVII Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOGR) on November 14, 2024 decided to make adjustments to the text of the Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults" published in 2021 (Version 2021).

Keywords: hyperammonemia, ammonia-ammonium, sarcopenia, non-alcoholic fatty liver disease, encephalopathy, ornithine, ornithine-aspartate, lactulose, rifaximin, COVID-19, post-COVID syndrome

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Положение 1

Гипераммониемия – продолжительное или кратковременное повышение содержания аммиака-аммония против общепринятых норм с воздействием на органы-мишени (головной мозг, скелетные мышцы, печень и др.), являющееся результатом нарушенного метаболизма – синтеза, распада или выведения азотсодержащих веществ.

Комментарий:

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 уреазопроизводящими бактериями организма [1].

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 [2, 3, 4].

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 [1].

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 [1].

Значительные количества аммиака образуются в результате метаболизма кишечных бактерий в толстой кишке, откуда аммиак поступает в кровь в 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 [5]. До 99% аммиака при физиологических значениях pH легко превращается в ион аммония, который не способен проникать через биологические мембраны и поэтому задерживается в клетке [2, 3].

В клетки печени и почек аммиак попадает в составе транспортных форм (глутамина, аспарагина, глутаминовой кислоты и аланина), которые представляют собой нетоксичные соединения, образующиеся в процессе обезвреживания (связывания) аммиака [4].

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 выполняет 2 функции: превращение азота аминокислот в мочевины (предотвращение накопления 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 глутаматдегидрогеназа и глутамин-синтетаза являются регуляторными и обуславливают скорость процессов образования и обезвреживания аммиака. Некоторые ферменты мочевинообразования есть 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 [1].

Мочевина, выводимая из организма, поровну состоит из «аммиачного» азота и азота аспарагиновой кислоты [1].

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 [6, 7, 8], при этом основными органами детоксикации аммиака становятся скелетная мышечная (саркопения) и нервная ткань (полиневриты и энцефалопатия) [9].

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 [10], следствием чего является повышение концентрации глутамата в экстрацеллюлярном пространстве, что приводит к активизации процессов цитотоксичности, свойственной возбуждающим нейротрансмиттерам (эксайтотоксичности) [11].

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 [11].

В головном мозге наиболее чувствительным к гипераммониемии является гипоталамический центр [12], что проявляется в стойкой анорексии и формировании белково-энергетической недостаточности, усугубляющей катаболические процессы.

Что касается негативного влияния гипераммониемии на мышечную систему, то персистирующие повышение уровня аммиака стимулирует активацию миостатина. Указанный протеин, продуцируемый миоцитами, не только мощно подавляет рост мышечной массы, но и приводит к её уменьшению [13], что при гипераммониемии у больных с циррозом печени (ЦП) клинически проявляет себя синдромом саркопении [13, 14], причем выявлена корреляция между белковым недоеданием и риском формирования сепсиса [10].

В ранее проведенном исследовании было показано, что гипераммониемия является причиной каскада патологических процессов, которые, в своем итоге, способствуют развитию провоспалительных и профиброгенных процессов в ткани печени. Данный механизм обусловлен активацией звездчатых клеток печени, снижением клеточного метаболизма, нарушением внутрипеченочной гемодинамики и нарастанием портального давления, стимуляцией эндоретикулярного стресса и индукцией образования активных форм кислорода [15].

Положение 2

Информативным и наиболее легко осуществляемым в рутинной клинической практике является экспресс-метод фотометрического количественного определения аммиака в капиллярной крови с помощью портативных анализаторов (напр., PocketChem-4140).

Лабораторным диагностическим критерием гипераммониемии следует считать результаты измерения капиллярной крови экспресс-методом более 60 мкмоль/л.

Комментарий:

Аммиак является газом (NH_3 , (ammonia – англ.) однако, при физиологическом pH 97% аммиака присутствует в крови в ионизированной форме в виде аммония NH_4^+ (ammonium – англ.) [16, 17].

Важно отметить, что нормальная концентрация аммиака в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории [2, 3].

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 варьируется в образцах венозной, капиллярной и артериальной крови, но в норме обычно находится в диапазоне от 11 до 50 мкм [18, 19]. Хотя аммиак артериальной крови считается более достоверным показателем системного содержания аммиака, обычно используется определение аммиака в венозной крови, который несколько отличается от артериального аммиака [16, 17].

Важно отметить, что в забранном образце крови вследствие травмирования вены при заборе крови, гемолиза эритроцитов и других причин уровень аммиака может спонтанно увеличиваться [20, 21]. 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 [22]. 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 [23]. Измерение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе относится к неинвазивным, легко применяемым комфортным методам диагностики для всех групп пациентов (Hibbard and Killard, 2011). Никакой обработки выдыхаемого воздуха не требуется, по сравнению со многими анализами, проводимыми на образцах сыворотки или мочи, однако не имеется убедительных доказательств корреляции аммиака в выдыхаемом воздухе и в артериальной крови [24, 25, 26].

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 ткани 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 или мочки уха, 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. Данный экспресс-метод зарекомендовал себя в клинической практике и исследовательской работе как достоверный и воспроизводимый инструмент для диагностики гипераммониемии.

Положение 3

В практической деятельности рекомендуется использовать предложенную в 2021 г. классификацию гипераммониемий.

Величины цифровых показателей определяются методикой цифрового анализатора PocketChem-4140.

Не выявлено корреляции между цифровыми показателями содержания аммиака- аммония и степенями печеночной энцефалопатии и саркопении. При тяжелом течении COVID-19 высокая гипераммониемия соответствовала тяжести общего состояния и могла трактоваться как критерий неблагоприятного исхода.

В рамках клинической практики следует опираться на клинические проявления гипераммониемии (различные формы печеночной энцефалопатии и саркопении), цифровыми показателями возможно пользоваться при динамическом наблюдении, но опыт еще недостаточен.

Классификация гипераммониемий (НОГР. 2021 г.)

По уровню аммиака капиллярной крови

- 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

Измерение уровня аммиака крови может быть показано следующим категориям пациентов:

1. При наличии заболеваний печени на стадии цирроза: в случае диагностического поиска

причины печеночной энцефалопатии (ПЭ) при неэффективности гипоаммониемической терапии в адекватных дозах

2. У пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии, а также вне выявленных заболеваний печени у лиц из группы риска (злокачественные заболевания, избыточная физическая и психо – эмоциональная нагрузка, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами): для уточнения причин нарушений в работе ЦНС (нарушения внимания, спутанность сознания, нарушения режима сон-бодрствование и т.д.) и мышечной системы (значимое снижение функции, силы и объема скелетных мышц)
3. При выявлении психо – неврологических нарушений (астения, признаки ПЭ) у пациентов с верифицированным постковидным синдромом и признаками поражения печени
4. Для выявления врожденных дефектов азотного обмена в педиатрической практике при психологических дефектах формирования личности

Комментарий:

В традиционной клинической практике выделяют два основных варианта гипераммониемий [27]:

- наследственные гипераммониемии – результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины
- приобретенные гипераммониемии – следствие снижения активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции, чаще всего при печеночно-клеточной недостаточности, но возможны и внепеченочные причины (нецирротические)

К настоящему времени известны следующие причины нецирротических гипераммониемий [28, 29]:

А. Состояния, связанные с увеличением производства аммиака:

1. Инфекции уреазопродуцентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Corinobacteria* (возбудители дифтерии), *Mycobacterium genavense*, *Herpes simplex* [30], а также, вероятно, *Helicobacter pylori* (имеются сообщения о большей частоте встречаемости при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у больных с хеликобактериозом) [31,32];
2. Гемато – онкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия острого лейкоза, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [33];
3. Трансплантация органов [33];
4. Нагрузка белками и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги,

голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия [34];

5. Переутомление, нарушение циркадных ритмов, работа в ночную смену без достаточного отдыха – депривация сна [34];
6. Инфекция COVID – 19: как проявление печеночной дисфункции в условиях острой воспалительной реакции и печеночной сверхактивности в результате постковидного синдрома (ПКС) [35, 36]

Описаны случаи постбариатрической гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en- Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [37, 38, 39]. 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 каких-либо заболеваний печени [1, 38, 39, 40]. Риск фатального исхода может быть обусловлен и тем фактом, что постбариатрическая гипераммониемия не сопровождается какими-либо изменениями биохимических показателей печеночного метаболизма.

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

У взрослых частичный дефицит ферментов орнитинового цикла может проявляться во время стрессовых заболеваний, таких как послеродовой стресс, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки, парентеральное питание с высоким потреблением азота, трансплантация сердца и легких и желудочно-кишечные кровотечения [41, 42, 43].

Б. Состояния, связанные со снижением выделения аммиака [1]:

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

Отдельно следует выделить лекарственно – индуцированные гипераммониемии. В недавно опу-

бликованном Байесовском анализе было показано, что как минимум 71 лекарственный препарат был связан с одним и более (из 2924 случаев) случаев гипераммониемии. Авторы публикации категоризируют препараты, потенциально индуцирующие гипераммониемию, на четыре группы:

- противоопухолевые средства;
- анти – эпилептические препараты;
- иммуносупрессанты;
- психиатрические терапевтические агенты.

Наиболее часто клинически значимую гипераммониемию вызывали вальпроевая кислота, фторурацил, топирамат, оксалиплатин и аспарагиназа. Клинические проявления гипераммониемии в этой ситуации значимо варьируют. Однако в основном были отмечены неврологические нарушения, в т.ч. отек головного мозга и кома, а также нервно – психические расстройства. При этом наиболее неблагоприятный исход (в т.ч. летальный) был отмечен в том случае, если пациенты получали противоопухолевую или иммунную терапию [44].

Положение 4

К физиологической (функциональной) гипераммониемии относятся следующие виды: постпрандиальная (высокобелковая диета), после физических нагрузок (спортивная), после психогенных перегрузок (постстрессорная), переутомление (длительная депривация сна), прочие причины (например, беременность).

В случае стойкого повышения уровня аммиака капиллярной крови в описанных выше ситуациях, физиологическую гипераммониемию следует рассматривать как проявление патологического процесса, что требует углубленного клинического наблюдения и уточнения истинной причины гипераммониемии.

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 [45, 46]. 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 [47].

Во время анаэробных физических упражнений аммиак метаболизируется 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 [1].

Положение 5

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

Комментарии:

Неонатальная гипераммониемия может выступать в рамках неспецифического маркера многих наследственных болезней обмена, а также быть следствием тяжелой перинатальной патологии, побочным эффектом некоторых лекарственных препаратов или незрелости ферментных систем печени у недоношенных детей [48].

Несмотря на то, что врожденные гипераммониемии принято рассматривать в качестве области клинической практики педиатрической службы, тем не менее описаны случаи манифестации врожденных аномалий (синдром Абернети) уже во взрослом возрасте, когда повышение уровня аммиака становится клинически

значимым и способствует развитию энцефалопатии [49].

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);
- цитруллинэмия (в основе – дефект аргининосукцинатсинтетазы);
- аргининосукцинурия (в основе – дефект аргининосукцинатазы);
- гипераргининэмия (в основе – дефицит аргиназы).

Описан редкий клинический синдром ННН (Hyperornithinemia-hyperammonemia-homo citrullinuria – 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 симптоматикой от мягких форм в виде труднообучаемости, легких неврогенных расстройств до комы, летаргии, печеночной недостаточности и припадков [50].

Известен также синдром HI/HA (гиперинсулинизм/гипергликемия), следующий по частоте после синдрома врожденного гиперинсулинизма, обусловленный мутациями митохондриального фермента глутаматдегидрогеназы, регулирующей транзит глюкозы GLUD1. Клинически синдром HI/HA проявляется в эпизодах постпрандиальной протеин- и лейцинзависимой гипогликемии с персистирующей гипераммониемией [51].

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 [52].

Положение 6

По патогенезу приобретенные гипераммониемии следует разделять на:

- Гепатогенные (инфекционные, токсические, инфекционно – токсические, метаболические);
- Гастроэнтерогенные;
- Постинфекционные (постковидный синдром);
- Урогенные;
- Сосудистые (например, 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, алиментарная (худых) и т.н. возрастная (полных)).

Комментарии:

Приобретенная гипераммониемия может иметь внепеченочное происхождение [45, 53, 54]. Токсическое превышение аммиака регистрируется при гиповолемии, кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без ЦП, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, шунтирующих операциях, а также при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжелом тиреотоксикозе) и др. [46].

Гипераммониемическая энцефалопатия является возможным осложнением множественной миеломы, резистентной к химиотерапии [55] – ее возникновение описано также при лейкозе вследствие катаболических процессов [33], а также при приобретенном дефиците ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины при микровезикулярном ожирении печени (синдром Рейе), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах. Кроме того, идиопатическая гипераммониемическая энцефалопатия

может выступать одним из осложнений химиотерапии. Она характеризуется резким изменением психического статуса с выраженным повышением уровня аммиака в плазме крови при отсутствии явного заболевания печени или какой-либо другой идентифицируемой причины и часто приводит к трудноизлечимым последствиям. Обычно она возникает у пациентов со злокачественными гематологическими опухолями в период нейтропении после циторедуктивной терапии или трансплантации костного мозга, а также при злокачественных новообразованиях солидных органов в случае терапии 5-фторурацилом [33].

Гипераммониемия играет ключевое значение в развитии ряда клинических симптомов у пациентов с постковидным синдромом (ПКС), в том числе при сочетании со стеатозной болезнью печени в анамнезе пациента. В рамках многоцентровой наблюдательной клинической программы ЛИРА – COVID и по результатам её post – hoc анализа было показано, что у пациентов с ПКС повышенный уровень аммиака тесно связан как с маркерами

цитолиза (повышение уровня трансаминаз), так и признаками когнитивных нарушений (замедление выполнения нейропсихологических тестов) и искажениями в психо-эмоциональной сфере (наличие астении). Аналогичные данные были получены и для когорты пациентов со стеатозом печени в анамнезе, где указанные изменения также были статистически и клинически значимы. При этом коррекция гипераммониемии приводила к улучшению или разрешению описанных находок [56].

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 орнитинового 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 [57]. Установлена корреляционная взаимосвязь между синдромом избыточного бактериального роста (СИБР), уровнями аммиака капиллярной крови и когнитивными нарушениями [58]. Описана гипераммониемия после трансуретральной резекции простаты [59].

Случаи гипераммониемии зарегистрированы после трансплантации легких, одной из причин

выявлена уреоплазма [60, 61]. Кроме того, клинические проявления токсичного действия аммиака (ПЭ) наблюдались у пациентов после трансплантации печени [62]. Важно отметить, что гипераммониемия при ЦП может быть важным звеном развития не только ПЭ и саркопении – существуют сообщения о регистрации клинически значимого повышения уровня аммиака при гепатопульмональном и гепаторенальном синдроме [63, 64, 65].

Также описаны случаи гипераммониемии после трансплантации почек [66, 67]. 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. [54].

Вальпроат-индуцированная гипераммониемическая энцефалопатия у пациентов с эпилепсией, является не столь редким, иногда смертельным осложнением. Повышение нейротоксина в этих случаях обусловлено истощением N-карбамилглутамата и может развиваться как остро, так и при длительном приеме препарата [68]. Механизм лекарственно-обусловленной гипераммониемии не всегда ясен. Среди рисков ее развития следует учитывать присоединение инфекции, гиповолемию, наличие запоров и др.

В работе отечественных исследователей было продемонстрировано, что повышение уровня аммиака может наблюдаться у пациентов с фибрилляцией предсердий, что клинически может проявляться нарушением внимания и чувством усталости у подобных больных [69].

Гипераммониемия также может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя и психоактивных наркотических веществ. Подобное наблюдение было сделано в рамках экспериментальной работы, где было показано, что введение этанола крысам приводило к значимому повышению концентрации аммиака в крови. При этом ингаляции аммиака потенцировало летальное действие этанола, угнетало внешнее дыхание и потребление кислорода организмом.

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

Положение 7

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

Комментарии:

ЦП, согласно существующему определению, относится к диффузным процессам, который характеризуется фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, при этом фактически ЦП представляет собой финальную стадию большинства диффузных болезней печени. К наиболее частым причинам подобного перерождения печени относят длительно существующий

стеатоз печени как токсической, так и метаболической этиологии [70].

Распространенность ПЭ у пациентов с ЦП крайне высока – явная форма на момент дебюта ЦП диагностируется у 10–20%, а у 30–40% развивается в течение заболевания, служа при этом признаком декомпенсации. Что касается скрытой ПЭ, то она диагностируется у большинства пациентов с ЦП (до 80%) [71].

Таблица 1.
Критерии тяжести
ПЭ (West Haven)

Примечание:
ТСЧ – тест связи чисел, ЭЭГ – электроэнцефалограмма, ПЭ – печеночная энцефалопатия

Table 1.
Criteria for severity
of HE (West Haven)

Стадия ПЭ	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения ТСЧ	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, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета (сложение)	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

Патогенез развития ПЭ весьма сложен. С точки зрения текущих данных, основанных на экспериментальных моделях, хронически персистирующая гипераммониемия связана с реактивации астроцитов и микроглии, повышением индуцибельной синтазы оксида азота (NO), повышением провоспалительных цитокинов (IL-1β и IL-6, простагландин E₂). Данные изменения ассоциированы с нарушением мембранной экспрессии рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA), N – метил – D – аспартатных (NMDA – рецепторов) и гамма – аминокислотной кислоты (GABA). Подобные изменения ответственные за изменения нейротрансмиссии, что приводило к ухудшению когнитивных и двигательных функций в экспериментальных моделях [72].

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 гематоэнцефалического 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 ПЭ (табл. 1).

Хотя классически принято считать, что ПЭ присуща лишь заболеваниям печени на стадии цирроза, тем не менее в ряде клинических исследований, проведенных отечественными учеными, была показана важная роль гипераммониемии в формировании минимальных нарушений когнитивного статуса на доцирротической стадии, в том числе у пациентов с НАЖБП [73].

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

который оценивает скорость психомоторной реакции пациента. Кроме того, в последнее время большую распространенность получили такие варианты психометрического тестирования, как «Тест повторения линий», «Тест символично – цифрового кодирования», «Тест называния животных» и другие [74].

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 (сонливость днем и бессонница ночью), нарушения речи, изменения почерка, рассеянность за рулем и при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания, тремор, снижение мышечных рефлексов. Результатом таких нарушений могут стать серьезные дорожно-транспортные происшествия с тяжелыми последствиями [75, 76]. В связи с этим выявление минимальной ПЭ имеет большое значение у работников многих профессий: водителей автотранспорта, операторов на автоматизированном оборудовании и др. [1].

Латентная ПЭ представляет наибольшую сложность для дифференциального диагноза, т.к., несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве, наблюдаются изменения психометрических или нейропсихологических тестов [1].

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

Таблица 2.
Дифференциальный диагноз ПЭ и состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями [78–83].

Table 2.
Differential diagnosis of PE and conditions accompanied by cognitive impairment [78–83].

Заболевания и синдромы	Причины	Клинические признаки и данные нейровизуализации
Энцефалопатия Гайе-Вернике-Корсакова (Wernicke-Korsakoff's syndrome)	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, паравентрикулярном пространстве. Специфичность изменений 93%.
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.
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.
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
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.
Гипотиреоз	Клинический синдром, обусловленный гипопункцией щитовидной железы	К клиническим проявлениям гипотиреоза относят нарушения памяти, внимания, интереса к окружающему, гипомимия, утомляемость и сонливость. Возможно развитие судорожных приступов, вестибуло-атактические 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. Специфической картины при нейровизуализации не описано. Диагностика основывается на определении ТТГ, Т3, Т4 и уточнения этиологии поражения щитовидной железы.

дезориентированность, эйфория или тревога, снижение концентрации внимания, сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию, изменение ритма сна [77].

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

Поскольку имеется корреляция между уровнем гипераммониемии и стадией ПЭ, 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 (табл. 3)

Таблица 3.

Степень выраженности ПЭ в соответствии с результатами теста связи числе
Degree of PE severity according to the results of the number linkage test

Table 3.

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

Для удобства врача и пациента ТЧЧ можно провести онлайн по адресу: <https://testpecheni.com>

Положение 8

Гипераммониемия является важным патогенетическим звеном развития саркопении. Применение гипоаммониемических средств у пациентов с саркопенией и хроническими заболеваниями печени способствуют улучшению прогноза заболевания.

Комментарии:

Частым осложнением цирроза является саркопения: она встречается у большого количества пациентов с ЦП (до 70%), увеличиваясь с тяжестью заболевания [71]. Однако важно заметить, что данное состояние может развиваться и на доцирротических стадиях, например при стеатозной болезни печени [84]. Саркопения – это синдром прогрессирующей и генерализованной потери массы, силы и функции скелетных мышц. Согласно текущим данным, данное состояние принято классифицировать на первичную и вторичную. Первичная (или возрастная) саркопения обусловлена факторами, сопровождающими старение. Саркопения, развивающаяся при определенных состояниях и вследствие длительно протекающих заболеваний, называется вторичной [85].

В основе патогенеза саркопении лежит гипераммониемия и низкое количество аминокислот с разветвленной цепью, оказывающих негативное влияние на жизненный прогноз пациента. Аммиак участвует в патогенезе саркопении через механизмы, включающие повышенную экспрессию миостатина и маркеров аутофагии, что приводит к нарушению метаболизма мышечной ткани и саркопении. Скелетные мышцы заменяют печень на

первичном звене детоксикации аммиака в результате модификации генов, кодирующих ключевые белки, которые участвуют в снижении уровня аммиака. Возникает порочный круг, при котором гипераммониемия вызывает повреждение мышц и саркопению, ограничивая способность мышц удалять избыток переносимого кровью аммиака, и порочный круг замыкается [85].

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что гипераммониемия может усугублять саркопению. Примерно у каждого четвертого пациента с ЦП, ПЭ и саркопения диагностируются одновременно. Это сочетание является неблагоприятным: оба состояния усиливают друг друга, формируя *circulus vitiosus* (порочный круг), и оказывают негативный синергетический эффект на качество жизни и прогноз пациентов [71].

В недавно опубликованных работах было показано, что как у пациентов с ЦП, так и в случае развития саркопении на доцирротической стадии, назначение гипоаммониемических средств (L-орнитин – L-аспартат) было связано с улучшением клинической картины поражения мышечной системы [86, 87].

Положение 9

Персистирующая и прогрессирующая гипераммониемия оказывает прогрессирующий профиброгенный эффект на этапы формирования поражения печени), приводя к расстройствам внутрипеченочной гемодинамики, развитию портальной гипертензии, а в последующем саркопении скелетной мускулатуры.

Комментарии:

Результаты клинических исследований показывают, что гипераммониемия наблюдается у пациентов уже на доцирротической стадии хронических заболеваний печени, причем при метаболически – ассоциированной жировой болезни печени повышение уровня аммиака достоверно выше по сравнению с хроническими гепатитом С, что объясняется депрессорным влиянием триглицеридов на ферменты синтеза мочевины в орнитиновом цикле [9].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что при стеатозной болезни печени при НАЖБП гипераммониемия развивается на доцирротической стадии за счет снижения активности ферментов, участвующих в орнитиновом цикле

[88–93]. 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 [94–97].

Аммиак способен дозависимо активировать звездчатые клетки печени (ЗКП), запуская фиброгенез и вызывая дисфункцию эндотелия [15]. Кроме

того, сами ЗКП также способны регулировать кровоток в синусоидах печени за счет изменения своей контрактильности, которая повышается при их активации [98, 99].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени с фиброзом F0–I методом полигепатографии выявлены нарушения порто – печеночной гемодинамики. Также у данной категории пациентов выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение метаболитов оксида азота в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз оксида азота в ткани печени (снижение экспрессии эндотелиальной синтазы и появление индуцибельной синтазы оксида азота) [100, 101].

Эндотелиальная дисфункция, а также повышенная контрактильность активированных ЗКП еще на ранних стадиях хронических заболеваний печени приводят к нарушению печеночной микроциркуляции, которая имеет огромное значение для метаболизма гепатоцитов, их регенерации и фиброгенеза [102]. Причем в ряде

экспериментальных работах показано, что активация ЗКП и нарушение печеночной гемодинамики обратимы при снижении уровня аммиака препаратами орнитина (L-орнитина-L-аспартата) [15].

Таким образом, выстраивается патогенетическая ось «гипераммониемия – дисфункция эндотелия – активация ЗКП, с повышением их контрактильности – нарушение печеночной микроциркуляции – фиброгенез».

Кроме того, описанные выше данные были подтверждены в рамках клинических исследований, где было показано, что наличие гипераммониемии при метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП) связано с наличием более выраженного стеатоза печени в сравнении с теми пациентами, которые имеют нормальный уровень аммиака. В этой ситуации назначение гипоаммониемической терапии (L-орнитин – L-аспартат) было связано со снижением жёсткости печени по данным эластометрии, а также снижением уровня стеатоза данного органа [103, 104].

Положение 10

Гипераммониемия является частым проявлением поражения печени при остром течении COVID-19 и постковидном синдроме. В острой ситуации высокие цифры аммиака-аммония могут являться критериями неблагоприятного исхода заболевания. Клинически значимое повышение уровня аммиака-аммония может сохраняться и после острой фазы заболевания, как один из симптомов постковидного синдрома (астении, печеночной энцефалопатии).

Комментарии:

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. Таким образом, степень гипераммониемии можно считать маркером прогноза тяжести течения заболевания [105].

Объемы лекарственной терапии в этих клинических ситуациях требуют коррекции гипераммониемии препаратом L-орнитин- L-аспартат под контролем содержания в периферической крови уровня аммиака- аммония [106].

Постковидный синдром (ПКС) рассматривается как последствия коронавирусной инфекции, при которой перенёсшие её пациенты страдают от различных симптомов, длящихся до 12 недель и более. Что касается определения поражения органов пищеварения при ПКС, то его следует диагностировать при развитии (сохранении) симптомов со стороны указанной системы после 4 -й недели от манифестации COVID-19 при условии доказанной

элиминации вируса из респираторного тракта [35]. По данным отчета Carfi et al. (2020), у 87% выздоровевших и выписанных из больниц пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID – 19) даже через 60 дней сохранялся хотя бы один долговременный симптом. Из них у 32% наблюдались один или два симптома, а у 55% – три и более. Чаще всего пациенты отмечали усталость (53,1%), ухудшение качества жизни (44,1%), одышку (43,4%), боль в суставах (27,3%) и груди (21,7%). Пациенты сообщали о невозможности выполнять обычные повседневные действия, а также о психических расстройствах, таких как тревога, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство. Согласно проведенному многоцентровому наблюдательному исследованию ЛИРА – COVID, в развитии ПКС важную роль принимает гипераммониемия, которая сопутствует повышению лабораторных маркеров цитолиза, астении, минимальных когнитивным нарушениям. В ходе post – hoc анализа данного исследования, в том числе у пациентов с НАЖБП и ПКС, была показана рациональность применения L – орнитина – L – аспартата в дозе 9 г в сутки на протяжении 4 недель для коррекции вышеописанных симптомов [56].

Положение 11

L-орнитин- L-аспартат (LOLA) является базисным препаратом для коррекции гипераммониемии и её клинических эквивалентов как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными препаратами, потенцируя их фармакодинамические эффекты.

Комментарии:

L-орнитин L-аспартат (LOLA) – стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования аммиака [107].

Глутаминсинтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина- L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Важным является и то, что аспартат встраивается в цикл Кребса, то есть увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. LOLA обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитиновый цикл. Кроме того, LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты [1].

Механизм действия LOLA обусловлен входящими в его состав аминокислотами. В частности, L-орнитин может оказывать следующие эффекты:

- 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

Что касается L-аспартата, то существуют следующие сведения о его свойствах:

- 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

Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин- L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии [1].

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 ПЭ (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 ПЭ [108]. Кроме того, в одном из ранее проведенных клинических исследований была показана эффективность применения LOLA для профилактики повторных эпизодов развития ПЭ. Применение молекулы в режиме 18 г/сутки перорально в течение 6 месяцев было связано не только со значимо более низким шансом повторного возникновения ПЭ, но и с улучшением психометрических показателей и снижением уровня аммиака крови [109].

Таким образом, механизм действия L-орнитина- L-аспартата указывает на целесообразность включения данного препарата как для лечения больных с печеночной недостаточностью, особенно осложненной ПЭ, так и для терапии пациентов с доцирротической и нецирротической гипераммониемией [1].

L-орнитин- L-аспартат важно включать в терапию на самых ранних стадиях заболеваний печени. Срок лечения зависит, в первую очередь, от состояния пациента и клинической картины и может продолжаться в течение длительного времени [1].

Применение L-орнитина- L-аспартата у больных печеночной недостаточностью и ПЭ улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов [110]. В доклинических моделях было показано положительное влияние LOLA на метаболизм головного мозга, причем эффект зависел от дозы.

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 [111].

Гепатопротективные свойства LOLA показаны у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [112]. Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, с участием 1167 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 648 больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость LOLA [73, 113, 114, 115].

Нарастание концентрации аммиака выявляется у больных с хроническими заболеваниями

Таблица 4.
Режимы терапии
с применением
LOLA

Применение L – орнитина – L – аспартата в зависимости от степени гипераммониемии	
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
Применение L – орнитина – L – аспартата в зависимости от нозологии [71, 86, 109, 113, 121–124]	
Доцирротические стадии заболеваний печени (стеатозы и стеатогепатиты различного генеза)	Неалкогольная жировая болезнь печени (в том числе в комплексной терапии): • LOLA 9 г перорально (3 саше) не менее 4 недель – купирование синдрома цитолиза • LOLA 9 г перорально (3 саше) не менее 4 недель – нормализация когнитивного статуса (при наличии гипераммониемии) Алкогольная болезнь печени (в том числе в комплексной терапии): • LOLA 1–5 сутки 20 г/с в/в капельно (4 ампулы), 6–21 сутки – перорально 9 г/с – нормализация биохимических показателей, снижение астении и улучшение нарушенных на фоне гипераммониемии когнитивных функций
Лекарственное поражение печени (на фоне гипераммониемии)	• LOLA до 20 г/с в/в капель (4 ампулы) 14 суток, далее перорально 9 г/с (3 саше) от 2 до 4 недель – нормализация биохимических показателей, снижение астении и улучшение нарушенных на фоне гипераммониемии когнитивных функций
На стадии ЦП	При ПЭ: • Скрытая форма: LOLA 9–18 г/с перорально (до 6 саше) 3 месяца – улучшение показателей психометрических тестов, отсутствие прогрессирования в явную форму ПЭ • Явная форма: LOLA 20–40 г/с в/в капельно (до 8 ампул в сутки), далее переход на пероральный прием 9–18 г/с (до 6 саше) до 3 месяцев – регресс неврологической симптоматики • Профилактика развития ПЭ (на фоне предшествующих эпизодов и персистирующей гипераммониемии): LOLA 18 г/с перорально (до 6 саше в сутки) до 6 месяцев – снижение частоты рецидивов ПЭ (отсутствие неврологической симптоматики, нормальные значения психометрических тестов) • Саркопении (на фоне персистирующей гипераммониемии): 9 г/сутки не менее 3 месяцев в дополнении к базисной терапии

печени (ХЗП) уже на доцирротической стадии [115]. В исследовании с участием больных с неалкогольной жировой болезнью печени показано, что на фоне применения L-орнитин- L-аспартата исходно имевшаяся на 0–1 стадии фиброза гипераммониемия существенно снизилась и сопровождалась улучшением общего состояния и лабораторных показателей.

L-орнитин- L-аспартат улучшал показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портопеченочной гемодинамики [73].

Согласно текущим данным, LOLA улучшал портопеченочную гемодинамику у пациентов с НАЖБП/МЖБП за счет улучшения амплитуды и формы реограмм, снижения базового сопротивления [102, 116]. В данном случае такой механизм действия препарата можно объяснить снижением уровня аммиака с последующей деактивацией ЗКП и уменьшением их контрактильности [102]. Кроме того, LOLA улучшает функцию эндотелия и, соответственно, печеночную микроциркуляцию за счет увеличения продукции аргинина, являющегося донатором оксида азота [117, 118].

Лечение 289 пациентов НАСГ с использованием LOLA на протяжении трех месяцев на фоне хорошей переносимости и высокого комплаенса больных способствовало снижению уровней аммиака, коррелирующим с уменьшением сосудистых нарушений статистически значимому улучшению

клинико-биохимических показателей и качества жизни [100].

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 и замедляется фиброгенез. Влияние LOLA на процессы фиброза печени было продемонстрировано клинически в одном из ранее приведенных исследований, когда применение LOLA в дозе 9 г/с в течение 8 недель было связано со снижением уровня фиброза и стеатоза печени у пациентов с МАЖБП [104].

Прием LOLA предотвращает дорожно- транспортные нарушения у водителей с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом печени [119]. Этот эффект был продемонстрирован в исследовании «СМАРТ-РАДАР», где пациенты с данными заболеваниями, а также с минимальной ПЭ получали LOLA в дозе 12 г/сут каждые 2 месяца с последующим перерывом в 2 месяца. Длительность исследования составила 12 месяцев. В результате проведенной терапии у пациентов улучшилась концентрация внимания при управлении транспортными средствами – достоверно уменьшилась частота нарушений ПДД и время выполнения ТСЧ. Кроме того, отмечалось снижение уровня аммиака в крови [9].

Коррекция гипераммониемии с помощью LOLA потенцирует эффекты альфа-бета-адреноблокатора карведилола у больных с недостаточностью

кровообращения у больных с алкогольной болезнью печени [120]. Кроме того, использование LOLA у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий было связано со снижением ранее повышенного уровня аммиака, а также регрессу признаков астении и улучшению активного внимания [69].

Положение 12

Вне зависимости от степени тяжести гипераммониемии, её коррекция должна быть направлена на лечение основного заболевания.

Пациентам с клинически значимой гипераммониемией рационально модифицировать диету (ограничение животного и достаточным количеством растительного белка) и стиль жизни (ограничение физических нагрузок).

По показаниям возможно, в том числе в дополнении к базисной терапии, назначение кишечных невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин), пре- (лактоулоза) и пробиотиков.

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 [125].

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 ПЭ [126]. У пациентов с установленным диагнозом ЦП, минимальный ежедневный диетический уровень потребления белка, необходимый для поддержания азотистого баланса 0,8–1,0 г/кг веса [127]. Поэтому в настоящее время ряд рекомендаций вводят нормопротеиновую диету пациентам с ПЭ, пациентам, которые не переносят нормальный растительный белок, на замену его животным белком [128, 129, 130].

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 [131, 132, 133].

Рифаксимин – невсасывающийся 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 при лечении ПЭ была более высокой, чем использование невсасывающихся дисахаридов. Исследования, выполненные в соответствии с Good Clinical

Показаниями к применению LOLA являются:

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

Practice (Надлежащая клиническая практика, ГОСТР 52379–2005), подтверждают, что рифаксимин-альфа может быть эффективнее лактулозы у ряда пациентов с ПЭ I–III стадий [134, 135, 136]. 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 [137].

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 [138–141].

Применение пробиотиков позволяет конкурентно вытеснять уреазопродуцирующие патогенные бактерии в кишечнике. Результаты исследований по оценке влияния пробиотиков на ПЭ [142, 143] 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 [144]. 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 [145].

Пероральный прием штаммов пробиотиков вида *Lactobacillus* снижает уровень аммиака в крови у пациентов с ЦП [146].

Исследования показали, что штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus* модифицирует кишечную флору, улучшает когнитивные функции

у пациентов с ЦП, 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 ЦП и ПЭ 1–2 степени [147, 148].

Высококонцентрированные комбинации пробиотических штаммов (*Bifi dobacterium sp.*,

Lactobacillu ssp., *Streptococcus thermophilus*) у пациентов с ЦП и ПЭ оказывают существенное влияние на степень гипераммониемии [149].

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

В тоже время пребиотики лактитол и лактулоза при лечении ПЭ в ряде ситуаций могут быть средством выбора [148, 150, 151].

Литература | References

1. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O. et al. 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.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буверов А.О. и соавт. 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.
2. Kamyshnikov V.S. Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases. Moscow. MEDpress- inform. 2013: 96. (In Russ.)
Камышников В.С. Клинико- лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс- информ, 2013. – 96 с.
3. 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.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с
4. 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.
5. 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.
6. 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.) doi: 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;26(1):44–53 doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–1–44–53.
7. Zimmerman Ya.S. Hepatic encephalopathy: definition, etiology, pathogenesis factors, clinic, diagnostic and treatment methods. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2017;(2):68–75. (In Russ.)
Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017;(2): 68–75.
8. 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;6(4):25–31. doi: 10.17116/dokgastro20176425–31.
9. 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.) doi: 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;8(3):186–193. doi: 10.20514/2226–6704–2018–8–3–186–193.
10. Golovanova E.V. Ammonia – an urgent problem of the doctor and patient in therapeutic practice. *Therapy*. 2018;(2): 49–55. (In Russ.)
Голованова Е.В. Аммиак – актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. Терапия. 2018;(2): 49–55.
11. Newsholme E.A., Carrie 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.
12. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tome D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cell of the small and large intestines. *Am J Clin Nutr*. 2009 Sep;90(3):814S–821S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462S.
13. 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.
14. 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.
15. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. 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.
16. Metz M.P. Ammonia, a troublesome analyte. *Clinical Biochemistry*. 2014 Jun;47(9):753. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.044.
17. 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.
18. 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.

19. 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.
20. 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.clin-biochem. 2007.01.024.
21. Conway E.J. Apparatus for the micro- determination of certain volatile substances: Th e blood ammonia, with observations on normal human blood. *The Biochemical Journal.* 1935 Dec;29(12):2755–72. doi: 10.1042/bj0292755.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Brannelly N.T., Hamilton- Shield J.P., Killard A.J. The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. *Crit Rev Anal Chem.* 2016 Nov;46(6):490–501. doi: 10.1080/10408347.2016.1153949.
27. 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.
28. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F. et al. Ornithine transcarbamylase defi ciency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–8. doi: 10.1159/000468724.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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 соавт. Работа в ночную смену и гипераммониемия у врачей. *РМЖ.* 2021;4:49–52.
35. Grinevich V.B., Lazebnik L.B., Kravchuk Yu.A., Radchenko V.G. et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;208(12): 4–68. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-208–12–4–68.
Гриневич В.Б., Лазебник Л.Б., Кравчук Ю.А., Радченко В.Г. и соавт. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;208(12): 4–68. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-208–12–4–68.
36. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Myazin R.G., Tarasova L.V. et al. 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.
Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Мязин Р.Г., Тарасова Л.В. и соавт. 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.
37. Samuel I., Mason E.E., Renquist K.E., Huang Y.H. et al. 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.
38. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium; Flum D.R., Belle S.H., King W.C., Wahed A.S. et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2009 Jul 30;361(5):445–54. doi: 10.1056/NEJMoa0901836.
39. Limketkai B.N., Zucker S.D. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Defi ciency. *J Gen Intern Med.* 2008 Feb;23(2):210–3. doi: 10.1007/s11606–007–0473–0.
40. 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.
41. Summar M.L., Barr F., Dawling S., Smith W. et al. 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
42. 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.
43. 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.
44. Balcerac A., Bihan K., Lebrun-Vignes B., Thabut D. et al. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care.* 2022 Jun 18;12(1):55. doi: 10.1186/s13613–022–01026–4.

45. 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.П., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28–35.
46. Hawkes N.D., Thomas G.A., Jurewicz A., Williams O.M., Hillier C.E., McQueen I.N., Shortland G. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2001 Nov;77(913):717–22. doi: 10.1136/pmj.77.913.717.
47. 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.
48. Degtyareva A.V., Sokolova E.V., Zakharova E. Yu., Isaeva M. Kh. et al. Hyperammonemia in Neonatologist Practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020; 65(6): 98–107 (in Russ). doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107.
Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х. и соавт. Гипераммониемия в практике неонатолога. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65(6): 98–107. doi: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–98–107.
49. Gubergrits N.B., Bondar E.L., Dyadyk E.A., Berezhnaya E.V. et al. Abernethy Malformation in Combination with Gilbert's Syndrome. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(5):49–57. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–5–49–57.
Губергриц Н.Б., Бондарь Э.Л., Дядык Е.А., Бережная Э.В. и соавт. Синдром Абернети в сочетании с синдромом Жильбера. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(5):49–57. doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–5–49–57.
50. 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.
51. 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.
52. 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].
53. 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.
54. Walker V. Severe hyperammonaemia in adult snot explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry*. 2012 May;49(Pt 3):214–28. doi: 10.1258/acb.2011.011206.
55. Lora- Tamayo J., Palom X., Sarra. J., Gasch O. et al. 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.
56. Lazebnik L.B., Turkina S.V., Myazin R.G., Tarasova L.V. et al. Hyperammonemia as a manifestation of post-covid syndrome in patients with nonalcoholic fatty liver disease: post-hoc analysis of the LIRA – COVID observational clinical program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 140–147. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-220–12–140–147.
Лазебник Л.Б., Туркина С.В., Мязин Р.Г., Тарасова Л.В. и соавт. Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА – COVID. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;220(12): 140–147. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-220–12–140–147.
57. 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.
58. Chen C., Bain K.B., Iuppa J.A. et al. Hyperammonemia Syndrome After Lung Transplantation: A Single Center Experience. *Transplantation*. 2016 Mar;100(3):678–84. doi: 10.1097/TP.0000000000000868.
59. 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.
60. 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.
61. Hoekstra P.T., Kahnoski R., McCamish M.A., Bergen W. et al. 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.
62. Voskanyan S.E., Naydenov E.V., Artemev A.I. et al. Results of using L-ornitin-L-aspartate in the treatment of hepatic encephalopathy in liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2021;13(3):235–247. (In Russ.) doi: 10.23873/ 2074–0506–2021–13–3–235–247.
Восканян С.Э., Найденов Е.В., Артемьев А.И. и др. Результаты применения L-орнитин-L-аспартата в лечении печеночной энцефалопатии при трансплантации печени. *Трансплантология*. 2021;13(3):235–247. doi: 10.23873/2074–0506–2021–13–3–235–247.
63. Khan A., Ayub M., Khan W.M. Hyperammonemia Is Associated with Increasing Severity of Both Liver Cirrhosis and Hepatic Encephalopathy. *Int J Hepatol*. 2016;2016:6741754. doi: 10.1155/2016/6741754.
64. He Y., Li G.X., Xia Y. [Analysis of the relationship between hepatorenal syndrome and plasma ammonia]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2010 Jan;18(1):45–8. Chinese. doi: 10.3760/cma.jissn.1007–3418.2010.01.011.
65. Low G., Alexander G.J., Lomas D.J. Hepatorenal syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:207012. doi: 10.1155/2015/207012.
66. Nurmohamed S., Weenink A., Moeniralam H., Visser C. et al. 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.
67. 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.

68. 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.
69. Pan A.A., Zaikova-Khelimskaia I.V., Alekseenko S.A. Clinical significance and possibilities for correction of hyperammonemia in patients with atrial fibrillation. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024;(92):85–92. (In Russ.) doi: 10.36604/1998–5029–2024–92–85–92.
Пан А.А., Зайкова-Хелимскаиа И.В., Алексеенко С.А. Клиническое значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024;(92):85–92. doi: 10.36604/1998–5029–2024–92–85–92.
70. Mansour D., Masson S., Shawcross D.L., Douds A.C. et al. British Society of Gastroenterology Best Practice Guidance: outpatient management of cirrhosis – part 1: compensated cirrhosis. *Frontline Gastroenterol*. 2023 Jul 28;14(6):453–461. doi: 10.1136/flgastro-2023–102430.
71. Nadinskaia M. Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. doi: 10.22416/1382–4376–2024–34–1–85–100.
Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н. и соавт. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. doi: 10.22416/1382–4376–2024–34–1–85–100.
72. Gallego-Durán R., Hadjihambi A., Ampuero J., Rose C.F. et al. Ammonia-induced stress response in liver disease progression and hepatic encephalopathy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Nov;21(11):774–791. doi: 10.1038/s41575–024–00970–9.
73. 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 «L-орнитин- L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Клин. персп. гастроэнтерол. гепатол. 2015;6:24–26.
74. Rudler M., Weiss N., Bouzbib C., Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis*. 2021 May;25(2):393–417. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.008.
75. 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-effective analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164–71. doi: 10.1002/hep.25507.
76. Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Hyperammonemia in patients with liver diseases at the docirrotic 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.
77. 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.
78. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M. et al. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Diaz- Fontenla F., Castillo- Pradillo M., Diaz- Gomez 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.
84. Abenavoli L., Statsenko M., Scarlata G.G.M., Morano D., Myazin R., Emelyanov D. Sarcopenia and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Narrative Review. *Livers*. 2024; 4(4):495–506. doi: 10.3390/livers4040035
85. Myazin R.G. Sarcopenia and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 120–130. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–120–130.
Мязин Р.Г. Саркопения и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 120–130. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-222–2–120–130.
86. Ostrovskaya A.S., Maevskaya M.V., Loban K.M., Zharkova M.S. et al. Possibilities of treating sarcopenia in liver cirrhosis with hypoammonemic agents. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2024;(15):51–60. (In Russ.) doi: 10.21518/ms2024–383.
Островская А.С., Маевская М.В., Лобан К.М., Жаркова М.С. и соавт. Возможности лечения саркопии при циррозе печени гипоаммониемическими средствами. Медицинский Совет. 2024;(15):51–60. doi: 10.21518/ms2024–383.
87. Myazin R.G. [Study of efficacy and safety of l-ornithine-l-aspartate in the treatment of chronic liver diseases complicated by the development of hyperammonemia and sarcopenia: results of a clinical study]. XIX national congress of therapists. (collection of theses). *Therapy*. 2024; 10(8S): 1–393. (in Russ.) doi: 10.18565/therapy.2024.8suppl.1–393.
Мязин Р.Г. Изучение эффективности и безопасности применения l-орнитина-l-аспартата при лечении хронических заболеваний печени, осложненных развитием гипераммониемии и саркопии: результаты клинического исследования. XIX национальный конгресс терапевтов. (сборник тезисов) Терапия. 2024; 10(8S): 1–393. doi: 10.18565/therapy.2024.8suppl.1–393.
88. 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.
89. Zhu L.H., Armentano L.E., Bremmer D.R., Grummer R.R., Bertics S.J. 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.
90. Jia B., Yu Z.J., Duan Z.F. 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.
91. 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 May;55(5):1596–1609. doi: 10.1002/hep.25543.
92. Yapfite- 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.
93. Thomsen K.L., De Chiara F., Rombouts K., Vilstrup H. et al. 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.
94. Begrich K., Massart J., Robin M.A., Bonnet F. et al. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013 Oct;58(4):1497–507. doi: 10.1002/hep.26226.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. Fujita T., Narumiya S. Roles of hepatic stellate cells in liver inflammation: a new perspective. *Inflamm Regen*. 2016 Apr 25;36:1. doi: 10.1186/s41232-016-0005-6.
99. Reynaert H., Thompson M.G., Thomas T., Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut*. 2002 Apr;50(4):571–81. doi: 10.1136/gut.50.4.571.
100. Ermolova T.V., Yakovleva D.M. Effectiveness of the use of L-ornithine- L-aspartate in patients with steatohepatitis. *Modern gastroenterology and hepatology*. 2012;(1):22–26. (In Russ.)
Ермолова Т.В., Яковлева Д.М. Эффективность применения L-орнитина- L-аспартата у больных стеатогепатитом. Современная гастроэнтерология и гепатология. 2012; 1: 22–26. 85.
101. Festi D., Vestito A., Mazzell aG., Roda E. et al. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:94–101. doi: 10.1159/000089784.
102. Ermolova T.V., Ermolov S. Yu., Belova A.A. Ammonia – new therapeutic target for chronic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;176(4): 24–30. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-301.
Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Белова А.А. Аммиак – новая терапевтическая мишень при хронических заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 24–30. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-24-30.
103. Lazebnik L.B. Steatotic liver disease – an international interpretation of the concept an “umbrella” for all diseases of the hepatic parenchyma. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 24–26. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
Лазебник Л.Б. Steatotic liver disease – стеатозная болезнь печени – международная трактовка понятия «зонтика» для всех заболеваний печеночной паренхимы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 24–26. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-24-26.
104. Garanina E.V. Effect of L-ornithine-L-aspartate administration on fibrosis and hepatic steatosis in patients with associated with metabolic disorders fatty liver disease (non-alcoholic fatty liver disease) with hyperammonemia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):31–36. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36.
Гаранина Е.В. Влияние курсового приема L-орнитин- L-аспартата на фиброз и стеатоз печени у больных ассоциированной с нарушениями метаболизма жировой болезнью печени (неалкогольной жировой болезнью печени), имеющих гипераммониемию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(4):31–36. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-31-36.
105. Lazebnik L.B., Tarasova L.V., Komarova E.A., Tsyganova Yu.V. et al. Change in concentration of ammonia and other biochemical indicators in patients with new coronaviral infection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 76–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-76-83.
Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Комарова Е.А., Цыганова Ю.В. 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.
106. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I., Pershko A.M. et al. 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. и соавт. 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.
107. 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.

108. 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.
109. Varakanahalli S., Sharma B.C., Srivastava S., Sachdeva S., Dahale A.S. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis of liver: a double-blind randomized controlled trial of L-ornithine L-aspartate versus placebo. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Aug;30(8):951–958. doi: 10.1097/MEG.0000000000001137.
110. 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. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-169–9–80–84.
111. Das A., Fröhlich D., Achanta L.B., Rowlands B.D. et al. L-Aspartate, L-Ornithine and L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) and Their Impact on Brain Energy Metabolism. *Neurochem Res.* 2020 Jun;45(6):1438–1450. doi: 10.1007/s11064–020–03044–9.
112. 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.
113. 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; 12(8): 43–47. (In Russ.)
Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и соавт. Эффективность гранул L-орнитин- L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2010; 12(8): 43–47.
114. 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. Supp. to the journal Consilium Medicum.* 2010;(1): 35–38. (In Russ.)
Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.А. и др. Оценка L-орнитин- L-аспартата (Гепа- Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2010;(1): 35–38.
115. 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: 59–67. 84
116. Ermolov S.Y., Shabrov A.V., Ermolova T.V., Kolesnikov M.E. Patent No. 2286773 RF, MPK A61K31/198 A61P1/16 [Method of treatment of patients with liver diseases] applicant and patentee North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. – No. 2004122167/14; avt. 19.07.2004.
Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Ермолова Т.В., Колесников М.Е. Патент № 2286773 РФ, МПК А61К31/198 А61Р1/16 Способ лечения больных заболеваниями печени/заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. – № 2004122167/14; заявл. 19.07.2004.
117. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63–68. doi: 10.1159/000491429.
118. Canbay A., Sowa J.P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs.* 2019 Feb;79(Suppl 1):39–44. doi: 10.1007/s40265–018–1020–5.
119. 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(2): 131–142. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-162–2–131–142.
120. 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.
121. Sas E.I. The use of L-ornithine-L-aspartate in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medical Alphabet.* 2018; 1(7):17–2 (In Russ.)
Сас Е.И. Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинский алфавит.* 2018; 1(7): С. 17–2
122. Petrova E.M., Cheraneva V.A., Grachev V.G. Hepatogenic weakness as a clinical marker of hyperammonemia and efficacy of its correction in patients with pre-cirrhotic stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Treating Physician.* 2020; 8:48–53. (In Russ.)
Петрова Э.М., Черанева В.А., Грачев В.Г. Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач.* 2020; 8:48–53.
123. Tsygankov B.D., Kruchinskaya Yu.N. Effectiveness of ornithine aspartate (Hepa-merz) in the therapy of alcohol dependence in patients with liver steatosis and alcoholic hepatitis. *Addiction Medicine.* 2011; 10 (9):52–58.
Цыганков Б.Д., Кручинская Ю.Н. Эффективность орнитин-аспартата (гепа-мерц) в терапии алкогольной зависимости у больных со стеатозом печени и алкогольным гепатитом. *Наркология.* 2011; 10 (9):52–58
124. Larionova V.B. et al. Prospects for the use of Hepa-Merz (L - ornithine – L – aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver damage. *Effective Pharmacotherapy.* 2009; 23: 6–15. (in Russ.)

- Ларионова В.Б., и соавт. Перспективы применения Гепэ – Мерц (L – орнитин – L – аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия. 2009; 23: 6–15
125. 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.
 126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. 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
 131. Bajaj J.S., Riggio O. Drugtherapy: Rifaximin. *Hepatology.* 2010 Oct;52(4):1484–8. doi: 10.1002/hep.23866.
 132. 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.
 133. 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.
 134. 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.
 135. Loguercio C., Federico A., De Girolamo V., Ferrieri A., Del Vecchio B.C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a doubleblind clinical study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2003 Mar;49(1):53–62.
 136. 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 doubleblind, randomized, dose-finding multi- centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Feb;12(2):203–8. doi: 10.1097/00042737-200012020-00012.
 137. Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 1997 Aug 14;337(7):473–9. doi: 10.1056/NEJM199708143370707.
 138. 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.
 139. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S. et al. 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. и соавт. 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. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102.
 140. 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.
 141. Dhiman R.K., Thumburu K.K., Verma N., Chopra M. et al. 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.
 142. 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.
 143. 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.
 144. 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.
 145. 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.
 146. Bajaj D., Chahal P. A case of multiple myeloma diagnoses in a septuagenarian. *Am.J. Med.* 2014 Jul;127(7): e15–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.022.
 147. 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.
 148. 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.
 149. 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.
 150. Kang S.J., Kim H.J., Kim D., Ahmed A. Association between cagA negative *Helicobacter pylori* status and non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One.* 2018 Aug 15;13(8): e0202325. doi: 10.1371/journal.pone.0202325.
 151. 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.