



УТВЕРЖДЕН В КАЧЕСТВЕ ДОКУМЕНТА

Российского научного медицинского общества терапевтов  
и Научного общества гастроэнтерологов России  
XIV Национальным конгрессом терапевтов  
и XXII съездом Научного общества гастроэнтерологов России  
20–21 ноября 2019 г.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23

## Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых»

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

## Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”

L. B. Lazebnik<sup>1</sup>, E. V. Golovanova<sup>1</sup>, S. A. Alekseenko<sup>2</sup>, A. O. Bueverov<sup>3,4</sup>, E. Yu. Plotnikova<sup>5</sup>, A. I. Dolgushina<sup>6</sup>, L. Yu. Ilchenko<sup>7</sup>, T. V. Ermolova<sup>8</sup>,  
L. V. Tarasova<sup>9,10</sup>, E. D. Lee<sup>11</sup>, Yu. V. Tsyganova<sup>10</sup>, V. A. Akhmedov<sup>12</sup>, E. A. Ageeva<sup>13</sup>, V. M. Losev<sup>14</sup>, I. N. Kupriyanova<sup>15</sup>, S. N. Serikova<sup>16</sup>,  
N. V. Korochanskaya<sup>16</sup>, L. G. Vologzhanina<sup>17</sup>, Ya. S. Zimmerman<sup>17</sup>, E. I. Sas<sup>18</sup>, S. V. Zhuravel<sup>1,19</sup>, S. V. Shrouded<sup>20</sup>, M. F. Osipenko<sup>21</sup>, V. G. Radchenko<sup>18</sup>,  
G. S. Soldatova<sup>22</sup>, S. I. Sitkin<sup>8,23</sup>, P. V. Seliverstov<sup>8</sup>, G. V. Shavkuta<sup>24</sup>, E. N. Butova<sup>24</sup>, S. A. Kozhevnikova<sup>25</sup>

**Для цитирования:** Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А., Буеверов А. О., Плотникова Е. Ю., Долгушина А. И., Ильченко Л. Ю., Ермолова Т. В., Тарасова Л. В., Ли Е. Д., Цыганова Ю. В., Ахмедов В. А., Агеева Е. А., Лосев В. М., Куприянова И. Н., Серикова С. Н., Корочанская Н. В., Вологжанина Л. Г., Циммерман Я. С., Сас Е. И., Журавель С. В., Оковитый С. В., Осипенко М. Ф., Радченко В. Г., Солдатова Г. С., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Шавкута Г. В., Бутова Е. Н., Кожевникова С. А. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 4–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23

**For citation:** Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., Bueverov A. O., Plotnikova E. Yu., Dolgushina A. I., Ilchenko L. Yu., Ermolova T. V., Tarasova L. V., Lee E. D., Tsyganova Yu. V., Akhmedov V. A., Ageeva E. A., Losev V. M., Kupriyanova I. N., Serikova S. N., Korochanskaya N. V., Vologzhanina L. G., Zimmerman Ya. S., Sas E. I., Zhuravel S. V., Shrouded S. V., Osipenko M. F., Radchenko V. G., Soldatova G. S., Sitkin S. I., Seliverstov P. V., Shavkuta G. V., Butova E. N., Kozhevnikova S. A. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 4–23. (In Russ.)  
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23

✉ **Corresponding author:**

**Лазебник Леонид Борисович**  
Leonid B. Lazebnik  
Leonid.BorisL@gmail.com

<sup>1</sup> МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Россия

<sup>2</sup> ДВГМУ, г. Хабаровск

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, Россия

<sup>4</sup> МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

<sup>5</sup> Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия

<sup>6</sup> Южно-Уральский Государственный Медицинский Университет, г. Челябинск, Россия

<sup>7</sup> ФГБУ ВО РНИМУ им. НИ Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>9</sup> БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

<sup>10</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия

<sup>11</sup> Медицинский центр Банка России, г. Москва, Россия

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

<sup>13</sup> ХГБУ «Городская клиническая поликлиника № 3» МЗХК, г. Хабаровск, Россия

<sup>14</sup> Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

<sup>15</sup> ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

- <sup>16</sup> ГБУЗ ККБН<sup>№</sup> 2, г. Краснодар, Россия
- <sup>17</sup> Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия
- <sup>18</sup> Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>19</sup> НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ г Москвы, г. Москва, Россия
- <sup>20</sup> СПХФУ, г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>21</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия
- <sup>22</sup> Новосибирский ГУ, Академгородок, г. Новосибирск, Россия
- <sup>23</sup> ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, Россия
- <sup>24</sup> ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
- <sup>25</sup> ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва, Россия
- <sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russia
- <sup>2</sup> Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
- <sup>3</sup> The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation
- <sup>4</sup> The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscow regional research clinical institute n.a. M. F. Vladimirskiy, Moscow, Russia
- <sup>5</sup> Kemerovo State Medical Academy under Ministry of Health of the Russian Federation
- <sup>6</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk
- <sup>7</sup> The Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia
- <sup>8</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
- <sup>9</sup> Medical Institute of Surgut State University, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug-Ugra, Russia
- <sup>10</sup> Chuvash State University, Cheboksary, Russia
- <sup>11</sup> Polyclinic of Central Bank of Russia, Moscow
- <sup>12</sup> Federal State Funded Educational Institution for Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Omsk, Russia
- <sup>13</sup> KHSBI "City Clinical Polyclinic № 3", Khabarovsk, Russia
- <sup>14</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia
- <sup>15</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia
- <sup>16</sup> Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia
- <sup>17</sup> Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russia
- <sup>18</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia
- <sup>19</sup> Scientific Research Institute of Emergency Medicine of N. V. Sklifosovskiy of Healthcare Department of Moscow, Russia
- <sup>20</sup> St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy, Saint Petersburg, Russia
- <sup>21</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
- <sup>22</sup> Novosibirsk State University, Akademgorodok, Novosibirsk, Russia
- <sup>23</sup> Federal Medical and Biological Agency "State Research Institute of Highly Pure Biopreparations" Saint Petersburg, Russia
- <sup>24</sup> Rostov State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
- <sup>25</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

## Резюме

Человеческий организм, как и всякий другой, является промежуточным компонентом круговорота азота в природе.

Потребляя азот из внешней среды в виде различных соединений, организм перерабатывает его в аммиак — один из конечных продуктов обмена азотсодержащих веществ [1], который выводится из организма в виде мочевины.

Наиболее активными продуцентами аммиака являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов — нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.

В состоянии азотистого равновесия организм взрослого человека потребляет и выделяет около 15 г азота за сутки, к временному или постоянному нарушению азотистого баланса приводит огромное количество физиологических состояний и заболеваний, и необходимость его стабилизации хорошо известна.

Вместе с тем, несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли метаболизма азота и его соединений в клинике, до настоящего времени мы не смогли обнаружить в мировой литературе какой-либо согласительный документ по классификации уровня аммиака-аммония в крови человека и подходах к коррекции гипераммониемии, что и явилось основой для появления данного консенсуса.

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

## Summary

The human body, like any other, is an intermediate component of the nitrogen cycle in nature.

Consuming nitrogen from the external environment in the form of various compounds, the body processes it into ammonia — one of the final products of exchange of nitrogen-containing substances [1], which is removed from the body in the form of urea.

The most active ammonia producers are organs with high exchange of amino acids and biogenic amines — nerve tissue, liver, intestine, and muscles.

In a state of nitrogen equilibrium, the adult body consumes and releases about 15 g of nitrogen per day, temporary or permanent disruption of nitrogen balance results in a great number of physiological conditions and diseases, and the need to stabilize it is well known.

However, despite a huge number of studies on the role of nitrogen metabolism and its compounds in the clinic, to date we have not been able to find any conciliation document in the world literature on the classification of ammonia-ammonium levels in human blood and approaches to the correction of hyperammonemia, which was the basis for the emergence of this consensus.

**Keyword:** hyperammonemia, ammonia, amino acids, biogenic amines

## ПОЛОЖЕНИЕ 1

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

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

Основные механизмы образования аммиака в организме человека:

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

Значительные количества аммиака образуются в результате метаболизма кишечных бактерий в толстой кишке, откуда аммиак поступает в кровь воротной венозной системы. В нормальных условиях печень быстро извлекает аммиак из крови воротной вены и обезвреживает его, поэтому кровь, выходящая из печени, практически не содержит аммиака [2].

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

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

Нормальная концентрация аммиака в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории, при этом допустимый уровень аммиака в крови (нормаммониемия) обычно не превышает 60 мкмоль/л. [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. В клетки печени и почек аммиак попадает в составе транспортных форм (глутамин, аспарагин, глутаминовой кислоты и аланина), которые представляют собой нетоксичные соединения, образующиеся в процессе обезвреживания (связывания) аммиака [5].

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

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

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

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

При снижении детоксикационной функции печени нарушается превращение аммиака в мочевины, в результате чего активируются альтернативные метаболические пути превращения аммиака в мышечной системе, в астроцитах центральной нервной системы и в почках [6,7,8], при этом основными органами детоксикации аммиака становятся скелетная мышечная (саркопения!) и нервная ткани (полиневриты и энцефалопатия!) [9].

В астроцитах 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 [12].

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

Продуцируемый миоцитами миостатин является не только мощно подавляет рост мышечной массы, но и приводит к и её уменьшению [14], что при гипераммониемии у больных с циррозом печени клинически проявляет себя синдромом саркопении [16,17], причем выявлена корреляция между белковым недоеданием и риском формирования сепсиса [10].

Гипераммониемия индуцирует аутофагию, когда поврежденные белки расщепляются, но не перерабатываются [18,19]. Наличие саркопении является одним из прогностических фактором летального исхода при циррозе печени (низкие показателями шкалы MELD (Model for the End stage Liver Disease – оценка терминальных стадий заболеваний печени и прогноза доимплантационной выживаемости) [9,15].

## ПОЛОЖЕНИЕ 2

Существуют различные методики определения показателей нормального содержания аммиака ( $\text{NH}_3$ ) и аммония ( $\text{NH}_4^+$ ) в средах организма, распространенными являются иммуноферментный метод (ИФА) и экспресс метод.

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

Аммиак – газ  $\text{NH}_3$  (*ammonia* – англ.) однако, при физиологическом pH 97% аммиака присутствует в крови в ионизированной форме в виде аммония  $\text{NH}_4^+$  (*ammonium* – англ.)

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

Важно отметить, что в забранном образце крови вследствие травмирования вены при заборе крови, гемолиза эритроцитов и других причин уровень аммиака может спонтанно увеличиваться [23, 24].

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 [25].

Из-за высокого риск 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 [26].

Измерение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе относится к неинвазивным, легко применяемым комфортным методом диагностики для всех групп пациентов (Hibbard and Killard, 2011). Никакой обработки выдыхаемого воздуха не требуется, по сравнению со многими анализами, проводимыми на образцах сыворотки или мочи, однако не имеется убедительных доказательств корреляции аммиака в выдыхаемом воздухе и в артериальной крови [27,28,29].

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  $-80^{\circ}\text{C}$  может влиять на стабильность образцов, что приводит к искажению результата ниже ожидаемого.

В 2018 году в России зарегистрирован портативный экспресс-анализатор количественного определения аммиака в крови – PocketChem – 4140. Метод определения – фотометрический, основанный на микродиффузии, т.е. косвенный, время определения концентрации аммиака составляет около 200 секунд.

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

### ПОЛОЖЕНИЕ 3

#### Классификация гипераммониемий

##### По уровню содержания аммиака в капиллярной крови экспресс-методом

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

##### Гипераммониемии:

- Легкая – до 100 мкмоль/л;
- Средняя – до 200 мкмоль/л;
- Тяжелая – более 200 мкмоль/л;

##### По этиопатогенезу:

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

##### По клинической форме:

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

Комментарии: \*Коллектив экспертов полагает, что при увеличении количества наблюдений возможны уточнения представленной классификации гипераммониемий.

В традиционной клинической практике выделяются два основных варианта гипераммониемий [30]:

1. наследственные гипераммониемии – результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины
2. приобретенные гипераммониемии – следствие снижения активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции чаще всего печеночные – при печеночно-клеточной недостаточности, а также porto–системного шунтирования крови при развитии и прогрессировании

портальной гипертензии и внепеченочные (нецирротические);

К настоящему времени известны следующие причины нецирротических гипераммониемий [31,32]:

А. Состояния, связанные с увеличением производства аммиака.

1. Инфекции уреазопродукентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Corinobacteria* (возбудители дифтерии), *Mycobacterium genavense*, *Herpes simplex* [33], а также, вероятно, *Helicobacter pylori*, – (появились сообщения о большей частоте встречаемости НАЖБП у больных с хеликобактериозом [118, 119]).
2. Гемато-онкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия острого лейкоза, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [34].
3. Трансплантация органов. [34].
4. Нагрузка белками и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Описаны случаи постбариатрической гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [35,36,37,38,]. Высокий риск гипераммониемической энцефалопатии после операции Roux-en-Y, при котором смертность приближается к 50%, установлен у женщин в возрастной группе 34–69 лет, даже не имевших в анамнезе

к-л заболевания печени [39–52]. Риск фатального исхода может быть обусловлен и тем фактом, что постбариатрические гипераммониемии не сопровождаются какими-либо изменениями биохимических показателей печеночного метаболизма.

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

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

трансплантация сердца и легких и желудочно-кишечные кровотечения [56,57,58]

В. Состояния, связанные со снижением выделения аммиака.

1. Уретросигмоидостомия.
2. Портосистемные шунты; врожденная внутрипеченочная и внепеченочная.
3. Лекарственные препараты: вальпроевая кислота, глицин, карбамазепин, рибавирин, сульфадиазин, пириметамин, салицилаты.
4. Врожденные ошибки метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты  $\beta$ -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата.

#### ПОЛОЖЕНИЕ 4

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

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 [53,54].

Высокобелковая диета, голодание, переизбыток, 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 [55].

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

#### ПОЛОЖЕНИЕ 5

Врожденные гипераммониемии обусловлены дефицитом ферментов цикла Кребса – карбамоил-фосфат-синтетазы (гипераммониемия I типа) и орнитин-карбамоил-трансферазы (гипераммониемия II типа) и наблюдаются, как правило, в раннем детском возрасте.

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

- гипераммониемию типа I (в основе – дефект карбамоилфосфатсинтетазы I),
- гипераммониемию типа II (в основе – дефект орнитинкарбамоилтрансферазы),

- цитруллинемию (в основе – дефект аргининосукцинатсинтетазы),
- аргининосукцинурию (в основе – дефект аргининосукцинатлиазы),
- гипераргининемию (в основе – дефицит аргиназы).

#### ПОЛОЖЕНИЕ 6

По патогенезу приобретенные гипераммониемии следует разделять на:

- Гепатогенные
- Гастроэнтерогенные
- Урогенные
- Сосудистые(портальная гипертензия)
- Послеоперационные
- Прочие (лекарственные, в т.ч. цитостатические, а также постлучевые, онкологические, онкогематологические)

Приобретенная гипераммониемия может иметь внепеченочное происхождение [59,60,61]. Токсическое превышение аммиака регистрируется при гиповолемии, кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без цирроза печени, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, шунтирующих операциях, а также при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжёлом тиреотоксикозе) и др. [62].

Гипераммониемическая энцефалопатия является редким осложнением множественной миеломы, резистентной к химиотерапии [63]; ее возникновение описано также при лейкозе вследствие катаболических процессов [64], 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.

Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при массивных кровопотерях, обширных ожогах, синдроме сдавления или размозжения 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 (*Proteusspecies*, *Corynebacteriumspecies*, *Klebsiellasppecies*, *Morganella morganii* и др.). При этом образующийся свободный аммиак диффундирует в кровь [65].

Наряду с экзогенной причиной гипераммониемии, обусловленной протеиновой нагрузкой, описана генетическая непереносимость белка. Так лизинурическая непереносимость протеинов, вызванная мутациями в гене SLC7A7, определяющим мембранный транспорт двухосновных аминокислот (орнитина, аргинина и лизина), приводит к дефициту и нарушению их всасывания в желудочно-кишечном тракте и реабсорбции в почках, когда уровень аммиака при отказе от белковой пищи соответствовал нормальным показателям, но значительно повышался после приема белковой пищи, приводя к развитию комы [66].

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. [67].

Вальпроат-индуцированная гипераммониемическая энцефалопатия у пациентов с эпилепсией, является редким, но 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.

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

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

## ПОЛОЖЕНИЕ 7

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

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

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

Существует несколько теорий и этапов патогенеза печеночной энцефалопатии:

- Связывание аммиака при синтезе глутамата вызывает отток  $\alpha$ -кетоглутарата из цикла трикарбоновых кислот, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
- Ионы аммония  $\text{NH}_4^+$  вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора),

гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.

- Накопление свободного иона  $\text{NH}_4^+$  в цитозоле влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов – он конкурирует с ионными насосами для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ .
- Продукт связывания аммиака с глутаминовой кислотой – глутамин – является осмотически активным веществом. Это приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.

- Глутамин удаляется из ЦНС посредством транспортной системы, которая функционирует путем обмена, поэтому увеличение скорости выхода аммиака также сопровождается нарастанием транспорта из крови ароматических аминокислот, которые вызывают торможение ферментативной системы, в норме превращающей тирозин в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм исходных соединений протекает с образованием ложных нейротрансмиттеров, сходных по структуре с истинными адренергическими нейротрансмиттерами, которые замещают последние на уровне нервно-мышечных синапсов, но с меньшей в 50 раз эффективностью проведения нервного импульса.
  - Накопление в ЦНС ложных нейротрансмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин, фенилэтиноламин), а также продукта метаболизма триптофана – серотонина, являющегося нейротрансмиттером с преимущественно ингибиторным эффектом способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии.
  - Накопление аммиака и меркаптанов в крови вызывает быстрое прогрессирование печеночной недостаточности вследствие их выраженного угнетающего действия на регенерацию гепатоцитов.
- В основе патогенеза ПЭ лежит дисбаланс аминокислот в головном мозге, приводящий к отеку астроглии и нарушениям ее функций, таких как: изменения постсинаптических рецепторов и процессов нейротрансмиссии, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера, снижение энергетического обеспечения нейронов. Степень клинических проявлений нередко коррелирует с уровнем аммиака в сыворотке крови, в зависимости от выраженности нарушений деятельности головного мозга выделяют четыре степени тяжести печеночной энцефалопатии (табл. 1).

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

Таблица 1. Критерии тяжести ПЭ (West Haven)

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

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

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

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

ной концентрации внимания, тремор, снижение мышечных рефлексов.

Результатом таких нарушений могут стать серьезные дорожно-транспортные происшествия с тяжелыми последствиями [69,70]. В связи с этим выявление минимальной ПЭ имеет большое значение у работников многих профессий: водителей автотранспорта, операторов на автоматизированном оборудовании и др.

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

При клиническом осмотре на этой стадии могут выявляться некоторые нарушения когнитивных функций и/или поведения: некоторая дезориентированность, эйфория или тревога, снижение

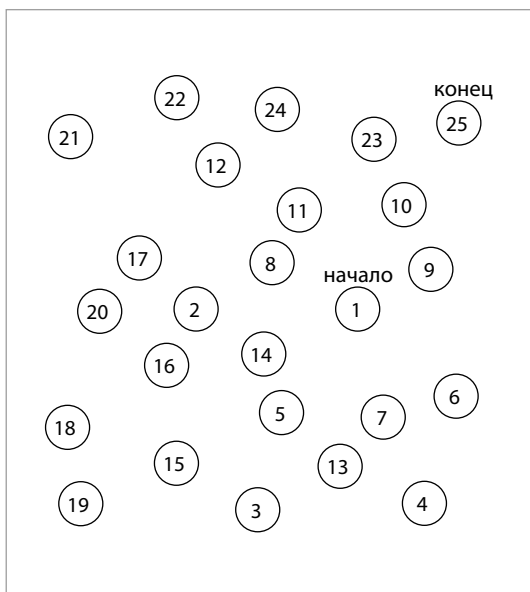


**Таблица 2.**  
Дифференциальный диагноз ПЭ и состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

**Комментарии:**

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

Заболевания и синдромы	Причины	Клинические признаки и данные нейровизуализации
Энцефалопатия Гайе-Вернике – Корсакова (Wernicke-Korsakoff'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 тиаминном. Классическая триада (16–38% случаев): глазодвигательные нарушения (нистагм, глазодвигательные расстройства, нарушение зрачковых реакций), атаксия, нарушение сознания/поведения. МРТ – симметричные гиперденсные очаги в сосцевидных телах, таламусах, паравиадуктовом пространстве. Специфичность изменений 93% [72].
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 прогрессирующим. 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 [73,74].
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 [73,75].
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 [73]
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 [76].
Гипотиреоз	Клинический синдром, обусловленный гипofункцией щитовидной железы	К клиническим проявлениям гипотиреоза относят нарушения памяти, внимания, интереса к окружающему, гипомимия, утомляемость и сонливость. Возможно развитие судорожных приступов, вестибуло-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[77]. Специфической картины при нейровизуализации не описано. Диагностика основывается на определении ТТГ, Т3, Т4 и уточнения этиологии поражения щитовидной железы.



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

**Рисунок 1.**  
Шкала для проведения теста связи чисел.

**Таблица 3.**

концентрации внимания, сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию, изменение ритма сна [71].

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

Поскольку имеется корреляция между уровнем гипераммониемии и стадией печеночной энцефало-

патии, 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)

Для удобства врача и пациента ТСЧ можно провести он-лайн по адресу: [www.Nera-Merz.ru](http://www.Nera-Merz.ru).

## ПОЛОЖЕНИЕ 8

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

В отечественном исследовании у больных ХЗП с фиброзом 0–1 стадии методом полигепатографии выявлены нарушения порто-печеночной гемодинамики, у больных с фиброзом 0 ст. эти изменения носили динамический характер, что определялось на фоне функциональных тестов с глубоким дыханием и нитратами. Полученные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации. Также у больных ХЗП выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение метаболитов оксида азота в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз оксида азота в ткани печени (снижение экспрессии эндотелиальной синтазы и появление индуцибельной синтазы оксида азота) [101, 102].

В британском исследовании [78] *in vitro* и *in vivo* показано, что гипераммониемия является причиной:

- активации звездчатых клеток печени,
- снижения клеточного метаболизма и пролиферации звездчатых клеток печени,

- активации профиброгенного/провоспалительного профиля звездчатых клеток,
- нарушения внутрипеченочной гемодинамики и нарастания портального давления,
- стимуляции эндоретикулярного стресса,
- индукции образования активных форм кислорода.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) гипераммониемия развивается на доцирротической стадии за счет снижения активности ферментов, участвующих в орнитинном цикле [79–84]. 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 орнитинного цикла, причем на стадии стеатогепатита эти изменения выражены значительно сильнее, чем на стадии стеатоза [85–87].

## ПОЛОЖЕНИЕ 9

Физиологическая (функциональная) гипераммониемия не нуждается в лечении.

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

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) является базисным препаратом, позволяющим в качестве моно- или политерапии корректировать уровень гипераммониемии.

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммиагеназа, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака путем активирования уреагеназа путем лечения основного заболевания или добавлением промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [88].

Последние данные показывают, что чрезмерное ограничение белка может увеличить уровень аммиака в сыворотке крови в результате активации мышечного катаболизма. Кроме того, ограничение потребления белка ухудшает нутритивный статус, что сказывается отрицательно на самочувствии пациентов с печеночной энцефалопатией [89]. У пациентов с установленным диагнозом цирроза печени, минимальный ежедневный диетический уровень потребления белка, необходимый для поддержания азотистого баланса 0,8–1,0 г/кг веса [90]. Поэтому в настоящее время ряд рекомендаций вводят нормопротеиновую диету пациентам с ПЭ, пациентам, которые не переносят нормальный растительный белок, на замену его животным белком [91–93].

L-орнитин L-аспартат (LOLA), стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [94].

Глутаминсинтезная 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 гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитин-L-аспартат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитиновый цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии.

L-орнитин:

- включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина);
- является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины);
- является активатором глутаминсинтезной реакции в печени и мышцах, снижает концентрацию аммиака в плазме крови;

- способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма;
- способствует продукции инсулина и соматотропного гормона;
- улучшает белковый обмен при заболеваниях, требующих парентерального питания.

L-аспартат:

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

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

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 [95].

Гепатопротективные свойства LOLA показаны у пациентов с хроническими заболеваниями

печени различной этиологии [96–99]. Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, с участием 1167 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 648 больных НАСГ, продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость LOLA [99].

Нарастание концентрации аммиака выявляется у больных с ХЗП уже на доцирротической стадии [96]. 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. В другом российском исследовании с использованием реогепаатографии было убедительно показано нарушение портального кровотока при гипераммониемии у больных с доцирротическими стадиями ХЗП [100].

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 [101]. L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат снижает аммиак в крови и за счет этого, вероятно, происходит деактивация звездчатых клеток печени, снижение их контрактильности и улучшение печеночного кровотока.

Прием LOLA предотвращает дорожно-транспортные нарушения у водителей с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом печени [116].

Основная цель назначения антибиотиков больным с гипераммониемией и ПЭ заключается в подавлении уреазопродуцирующей кишечной микрофлоры. Положительное влияние рифаксимина-альфа на лечение гипераммониемии показано в нескольких клинических исследованиях [106,107].

Предпочтение отдается невсасываемому антибиотику рифаксими-ну-альфа. Рифаксимин-альфа – невсасываемый антибиотик широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамположительных и

грамотрицательных как аэробных, так и анаэробных бактерий.

Препарат практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), при пероральном приеме натощак, 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 рифаксимина-альфа при лечении ПЭ была более высокой, чем использование невсасываемых дисахаридов. Исследования, выполненные в соответствии

с Good Clinical Practice (Надлежащая клиническая практика, ГОСТР 52379–2005), подтверждают, что рифаксимин-альфа может быть эффективнее лактулозы у ряда пациентов с ПЭ I–III стадий [102–104]. 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 [105].

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 рифаксимина-альфа у пациентов с рецидивирующей энцефалопатией [120–123].

Применение пробиотиков позволяет конкурентно вытеснять уреазопродуцирующие патогенные бактерии в кишечнике. Результаты исследований по оценке влияния пробиотиков на ПЭ [108,109] 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 [110]. 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 [111].

Пероральный прием штаммов пробиотиков вида *Lactobacillus* снижает уровень аммиака в крови у пациентов с циррозом печени [112].

Исследования показали, что штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus* модифицирует кишечную флору, улучшает когнитивные функции у пациентов с циррозом печени, а штамм *Enterococcus faecium* SF68 повышает толерантность к белковой нагрузке, способствует достижению более низкого уровня аммиака и улучшает психическое состояние и психометрические показатели при длительном лечении пациентов с циррозом печени и ПЭ 1–2 степени [113,114].

Высококонцентрированные комбинации пробиотических штаммов (*Bifidobacterium sp.*, *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus thermophilus*) у пациентов с циррозом и ПЭ оказывают существенное влияние на степень гипераммониемии [115].

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

В тоже время пребиотики лактитол и лактулоза при лечении печеночной энцефалопатии в ряде ситуаций могут быть средством выбора [114, 117, 118].

Эксперты отмечают, что, помимо заболеваний печени, пока не имеется доказанных корреляций между уровнем гипераммониемии и клинической картиной заболевания. Модели энцефалопатии и фиброза печени являются наиболее изученными,

и требуют вдумчивого и дифференцированного подхода к избранным моделям лечения, в котором выявление патогенетических причин повышения конечных продуктов метаболизма азота должно быть коррелировано воздействием на все его звенья.

## Литература | References

1. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М.: Медицина, 2008. – 704 с.  
*Berezov T. T. Biological chemistry. Moscow. Medicine, 2008, 704 p.*
2. Биохимия человека: в 2 т. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 384 с.  
*Murray R., Grenner D., Mayes P., Rodwell V. Human biochemistry. vol. 1. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge, 2009. 384 p.*
3. Камышников В. С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.  
*Kamyshnikov V. S. Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases. Moscow MEDpress-inform. 2013. 96 p.*
4. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство: в 2 т. Т. 1 / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.  
*Dolgov V. V., Menshikov V. V. Clinical laboratory diagnostics: National guidelines: vol. 1. Moscow. GEOTAR-Media, 2012. 928 p.*
5. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера: в 3 т. Т. 2 / Д. Нельсон, М. Кокс; пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.  
*Nelson D. Basics of Leninger biochemistry: in 3 vols. Moscow. BINOM. Laboratory of Knowledge, 2014. 636 p.*
6. Павлов Ч. С., Дамулин И. В., Ивашкин В. Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 1. С. 44–53.  
*Pavlov C. S., Damulin I. V., Ivashkin V. T. Hepatic encephalopathy: pathogenesis, clinical presentation, diagnostics, treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(1):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-44-53>*
7. Циммерман Я. С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 68–75.  
*Zimmerman Ya. S. Hepatic encephalopathy: definition, etiology, pathogenesis factors, clinic, diagnostic and treatment methods. Gastroenterology of St. Petersburg. 2017. No. 2, pp. 68–75.*
8. Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Печеночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017. Т. 6. № 4. С. 25–31.  
*Nikonov E. L., Aksenov V. A. Hepatic encephalopathy. Russian journal of Evidence-based gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2017;6(4):25–31. <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176425-31>*
9. Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архив внутренней медицины. 2018. Т. 8. № 3 (41). С. 186–193.  
*Ilchenko L. Y., Nikitin I. G. Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(3):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193>*
10. Голованова Е. В. Аммиак – актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. Терапия. 2018. № 2. С. 49–55.  
*Golovanova E. V. Ammonia – an urgent problem of the doctor and patient in therapeutic practice. Therapy. 2018. No. 2, pp. 49–55.*
11. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tomé D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cell of the small and large intestines. *AmJClinNutr*2009; 90: 814S–821S.
12. Newsholme E. A., Carrié A. L. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. *Gut*1994; 35: S13–S17.
13. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tomé D. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. *AmJClinNutr*2009; 90: 814S–821S.
14. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M. L., Narayanan A., Eghtesad B., Mozdziak P. E., McDonald C., Stark G. R., Welle S., NagaPrasad S. V., Dasarathy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 18162–18167.
15. Meza-Junco J., Montano-Loza A. J., Baracos V. E., Prado C. M., Bain V. G., Beaumont C., Esfandiari N., Lieffers J. R., Sawyer M. B. Sarcopenia as prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 861–870.
16. 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 ingstudy. // *LiverInt*. 2014; 34: e45–e55.
17. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- $\kappa$ B-mediated mechanism. // *PNAS*2013;110:18162–18167.
18. Qiu J, Tsien C, Samjhana T. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. // *Am J PhysiolEndocrinolMetab* 2012; 303: E983–E993.
19. McDaniel J, Davuluri G, Hill EA, Moyer M, Runkana A, Prayson R, van Lunteren E, Dasarathy S. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. // *American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology* Published 2016; 310(3): G163–G170.
20. Ong, J.P., Aggarwal, A., Krieger, D., Easley, K.A., Karafa, M.T., Van Lente, F., Arroliga, A.C. and Mullen, K.D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *American Journal of Medicine*. 2003. 114 (3), pp.188–193
21. Mehmood M. A., Waseem T., Ahmad F. Z. and Humayun M. A. Measuring Partial Pressure of Ammonia in Arterial or Venous Blood VS total Ammonia Levels

- in Hepatic Encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Res. 2 pp.602–606
22. Metz, M. P. Ammonia, a troublesome analyte. *Clinical Biochemistry.* 2014. 47 (9), pp.753–753., Adeva, M.M., Souto, G., Blanco, N. and Donapetry, C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism-Clinical and Experimental.* 2012. 61 (11), pp.1495–1511
  23. Maranda, B., Cousineau, J., Allard, P. and Lambert, M. false positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clinical Biochemistry.* 2007. 40 (8), pp.531–535.
  24. Conway, E. J. Apparatus for the micro-determination of certain volatile substances: The blood ammonia, with observations on normal human blood. *The Biochemical Journal.* 1935. 29 (12), pp.2755–2772
  25. Huizenga, J.R., Gips, C.H. and Tangerman, A. The contribution of various organsto ammonia formation: A review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1996. 33 pp.23–30
  26. Green, A. When and how should we Measure Plasma Ammonia. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1988. (25) pp.199–209.
  27. 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, 57, 189–195.
  28. 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, 1780–1784.
  29. Brannelly N. T., Hamilton-Shield J. P., Killard A. J. The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. *Analytical Chemistry,* 2016, Volume 46, p. 490–501
  30. 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; 60: 715–735.
  31. Yoshino M, Nishiyori J, Yamashita F, Kumashiro R, Abe H, Tanikawa K, Ohno T, Nakao K, Kaku N, Fukushima H. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43:160–168.
  32. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotichyperammonaemic encephalopathy. // *Send to Liver Int.* 2011 Oct;31(9):1259–70.
  33. 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-Sep; 29(3): 415–416.
  34. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007 Sep;48(9):1702–11.
  35. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg* 2006;192:657–662.
  36. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445–454.
  37. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. // *J Gen Intern Med.* 2008 Feb; 23(2): 210–213.
  38. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg* 2006;192:657–662.
  39. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445–454.,
  40. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. // *J Gen Intern Med.* 2008 Feb; 23(2): 210–213.,
  41. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007;68:1843–1850.,
  42. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2005;21: S1–S8.,
  43. Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL, 2nd, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol* 2007;64:126–128.,
  44. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. *J Gen Intern Med* 2008;23:210–213.,
  45. Goodin KM PD, Platky K, Gowans G, et al. Asymptomatic carrier of Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked by bariatric surgery. Annual Clinical Genetics Meeting: University of Louisville, Louisville, KY, 2010.,
  46. Estrella J, Yee G, Wilcken B, Tchan M, Talbot M. Hyperammonemic encephalopathy complicating bariatric surgery: A case study and review of the literature. *Surg Obes Relat Dis* 2013;10: e35–e38.,
  47. Rogal SS, Hu A, Bandi R, Shaikh O. Novel therapy for non-cirrhotic hyperammonemia due to a spontaneous splenorenal shunt. *World J Gastroenterol* 2014;20:8288–8291.
  48. Fenves A, Boland CR, Lepe R, Rivera-Torres P, Spechler SJ. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med* 2008;121: e1–e2.,
  49. Acharya G, Mehra S, Patel R, Frunza-Stefan S, Kaur H. Fatal Nonhepatic Hyperammonemia in ICU Setting: A Rare but Serious Complication following Bariatric Surgery. *Case Rep Crit Care.* 2016; 2016: 8531591.
  50. Kromas ML, Mousa OY, John S. Hyperammonemia-induced encephalopathy: A rare devastating complication of bariatric surgery. // *World J Hepatol.* 2015 May 8; 7(7): 1007–1011.
  51. Fenves AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Apr;23(4):746–9.
  52. Nagarur A, Fenves AZ. Late presentation of fatal hyperammonemic encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass. // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017 Jan; 30(1): 41–43.
  53. Плотникова Е.Ю., Макарова М. П., Грачева Т. Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина.* 2016; 4: 28–35. Plotnikova E.YU., Makarova M. P., Gracheva T. Yu. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sports medicine.* 2016; 4: 28–35. [in Russian].
  54. Thomas G.A.O., Jurewicz A., Williams O. M., Hillier C. E., McQueen I.N., Shortland G. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J.* 2001; 77: 717–722.
  55. Welsh E., Kucera J., Perloff M. D. Iatrogenic hyperammonemia after anorexia. *Arch Intern Med.* 2010;170:486–488.
  56. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Christman BW. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21: S1–S8.,

57. Panlaqui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* 2008;34:1922–1924.
58. Schultz RE, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child.* 2000;82:390–391.
59. Walker V. Severe hyperammonaemia in adult snout explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry.* 2012; 49: 214–228.
60. Laish I, Ari Z. B. Non cirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int.* 2011; 31: 1259–1270.
61. Плотникова Е.Ю., Макарова М. П., Грачева Т. Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина.* 2016; 4: 28–35. Plotnikova E.YU., Makarova M. P., Gracheva T. Yu. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sportsmedicine.* 2016; 4: 28–35. [in Russian].
62. Hawkes N.D., Thomas G. A.O., 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; 77: 717–722.
63. Lora-Tamayo J., Palom X., Sarra' J., Gasch O., Isern V., Fernández de Sevilla A., Pujol R. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008; 8: 363–369.
64. Nott L., Price T. J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *LeukLymphoma.* 2007; 48: 1702–1711.
65. 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. *ArchIntern Med.* 1990; 150: 2389–2392.
66. 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. *GeneReview\** [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018. 2006 Dec 21 [updated 2018 Apr 12].
67. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry.* 2012; 49: 214–228.
68. Stefan M, Bavli S. Recurrent stupor as associated with chronic proacid the rapy and hyperammonemia. *Hospital Physician* 2009; 45: 17–20.
69. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):1164–71
70. Богомолов П.О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Матсевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? *Клин персп. гастроэнтерол. Гепатол.* 2013; 5: 3–8. 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.
71. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2014 год. *J Hepatol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
- 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,* Volume 61, Issue 3, pp. 642–659. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
72. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R. and Leone M. A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1408–1418
73. Захаров В. В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии Эффективная фармакотерапия 2014; 8: С. 36–43. Zakharov V. V. Alcohol abuse: neurological complications and modern approaches to therapy *Effective pharmacotherapy.* 2014; 8:36–43.
74. Davis B. C., Bajaj J. S. Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018; 42(4): 660–667.
75. Huang C. L., Tsai C. J. et al. Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies. *Psychosomatics* 2017; 58(4): 331–342
76. de Oliveira A., Bortolato T., Bernardes Filho F. Pellagra. *J Emerg Med.* 2018; 54(2): 238–240
77. Díaz-Fontenla F., Castillo-Pradillo M., Díaz-Gómez A. et al. Refractory hepatic encephalopathy in a patient with hypothyroidism: Another element in ammonia metabolism *World J Gastroenterol.* 2017; 23(28): 5246–5252
78. Раджив Джалан, Франческо Де Чиара, Вайраппан Баласубраманиян, Фаусто Андреола, Варун Кхетан, Миссимо Малаго, Миссимо Пинзани, Раджешвар П. Мукерджи, Криста Ромбоутс. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении портальной гипертензии. *Журнал гепатологии,* 2016, том 64, с. 823–833. Rajeev Jalan, Francesco De Ciara, Wairappan Balasubramanian, et al. Ammonia leads to pathological changes in stellate cells liver, and is the goal in the treatment of portal hypertension. *Journal of Hepatology,* 2016, Vol. 64, pp. 823–833.
79. Tomomura M, Tomomura A, Dewan MA, Saheki T. Long-chain fatty acids suppress the induction of urea cycle enzyme genes by glucocorticoid action. *FEBS letters* 1996; 399:310–312
80. Zhu LH, Armentano LE, Bremmer DR, Grummer RR, Bertics SJ. Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. *Journal of dairy science* 2000; 83:734–740.
81. Jia B, Yu ZJ, Duan ZF, et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2014;34:748–758.
82. Leung TM, Lu Y, Yan W, et al. Argininosuccinate synthase conditions the response to acute and chronic ethanol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2012; 55:1596–1609.
83. Yapfite-Lee J, Chow CW, Boneh A. Histopathological findings in livers of patients with urea cycle disorders. *Molecular genetics and metabolism* 2013; 108:161–165.
84. K.L. Thomsen, F. De Chiara, K. Rombouts, H. Vilstrup, F. Andreola, RP Mookerjee, R. Jalan, Ammonia: A novel target for the treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis, *Medical Hypotheses* (2018)

85. *Begrliche K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B.* Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 58:1497–1507.
86. *Thomsen KL, Gronbaek H, Glavind E, et al.* Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2014; 307: G295–301.
87. *Thomsen KL, 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.
88. *Singh S, Suresh S, McClave SA, 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 ParenterEnteralNutr.* 2015 Nov;39(8):977–85.
89. *Vaquero J, Chung C., Cahill M. E., Blei A. T.* Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. / *SeminLiverDis.* – 2003. – 23. – P.259–69.
90. *Uribe M., Moran S., dela M. G.* Dietetic manipulations in patients with hepatic encephalopathy. / *RevGastroenterolMex.* – 1994. – 59. – P. 74–8.
91. *Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M. et al.* Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. / *J Hepatol.* – 2004. – 41. – P.38–43.
92. *Als-Nielsen B., Gluud L. L., Gluud C.* Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. / *BMJ.* – 2004. – 328. – P.1046.
93. *Cash W.J., Mcconville P., Mcdermott E. et al.* Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. / *Q J Med.* – 2010. – 103. – P.9–16.
94. *Butterworth RF.* Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *MetabBrainDis* 2002; 17:221–7.
95. *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. // *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64: 1166–1171.
96. *Ageeva E.A., Alekseenko C. A.* Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // *Клин.перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2015. № 6. С. 24–26.
- 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 docirotic stage. *Clin. Perspective. gastroenterol. hepatol.* 2015, No. 6, pp. 24–26.
97. *Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *ConsiliumMedicum.* 2010. Т. 12. № 8. С. 43–47.
- 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. *ConsiliumMedicum.* 2010. V. 12, No. 8, pp. 43–47.
98. *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 ConsiliumMedicum.* 2010. № 1. С. 35–38. 83
- Osipenko M. F., Redkina A. V., Bikbulatova E. A. et al.* Evaluation of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) in the complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology. Supplement to the journal ConsiliumMedicum.* 2010, No. 1, pp. 35–38.
99. *Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастро-ентерологія.* 2008. № 2. С. 59–67. 84
- 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.
100. *Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Ермолова Т. В. и др.* Новые подходы к диагностике и коррекции портопеченочной гемодинамики // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.* 2007. № 4. С. 13–16.
- Ermolov S. Yu., Shabrov A. V., Ermolova T. V., Ovchinnikova E. V., Kolesnikov M. E., Dobkes A. L.* New approach to diagnostics and correction of portohepatic hemodynamics in patients with chronic liver diseases. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2007;(4):82–7.
101. *Ермолова Т. В., Яковлева Д. М.* Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом // *Современная гастроэнтерология и гепатология.* 2012. № 1. С. 22–26. 85.
- Ermolova T. V., Yakovleva D. M.* Effectiveness of the use of L-ornithine-L-aspartate in patients with steatohepatitis. *Modern gastroenterology and hepatology.* 2012, No 1, pp. 22–26.
102. *Festi D., Vestito A., Mazzell aG., Roda E., Colecchia A.* Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotic therapy. / *Digestion.* – 2006. – 73(Suppl 1). – P. 94–101.
103. *Loguercio C., Federico A., De Girolamo V., Ferrieri A., Del Vecchio B. C.* Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. / *Minerva GastroenterolDietol.* – 2003. – 49. – P.53–62.
104. *Williams R., James O. F., Warnes T. W., Morgan M. Y.* Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. / *Eur J GastroenterolHepatol.* – 2000. – 12. – P.203–8.
105. *Riordan S.M., Williams R.* Treatment of hepatic encephalopathy. / *N Engl J Med.* – 1997. – 337. –P.473–9.
106. *Bajaj J. S., Riggio O.* Drugtherapy: Rifaximin. *Hepatology.* 2010;52:1484–1488. Kimer N., Krag A., Gluud L. L. Safety, efficacy, and patient acceptability of Rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer. Adherence.* 2014;8:331–338.
107. *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;108:1458–1463.
108. *Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K. M. et al.* Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. / *Am J Gastroenterol.* – 2008. – 103. – P.1707–15.
109. *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 GastroenterolHepatol.* – 2008. – 20. – P.506–11.



110. Bongaerts G., Severijnen R., Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med. Hypotheses*. 2005;64:64–68
111. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, Issue 2:109.
112. Bajaj D., Chahal P. A case of multiple diagnoses in a septuagenarian. *Am. J. Med*. 2014;127: e15–e16.
113. Macbeth W.A., Kass E., McDermott W. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet*. 1965;285:399–403.
114. Loguercio C., Blanco C.D.V., Coltorti M. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: A controlled study. *J. Int. Med. Res*. 1987;15:335–343.
115. Dhiman R. K., Rana B., Agrawal S., Garg A., Chopra M., Thumbaru K. K., Khattri A., Malhotra S., Duseja A., Chawla Y. K. Probiotic VSL# 3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2014;147:1327.e3–1337.
116. Громова О. А., Торшин И. Ю., Максимов В. А., Рудаков К. В. Систематический анализ исследований лактитола. *Эксп. клин. гастроэнт.* 2019, (162),3, 131–142.  
*Gromova O. A., Torshin I. Yu., Maximov V. A., 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
117. Ильченко Л. Ю. Печеночная энцефалопатия. Сб. трудов: Избранные главы клинической гастроэнтерологии (под ред. Л. Б. Лазебника). М.: Анахарсис, 2005; 209–18.  
*Ilichenko L. Yu.* Hepatic encephalopathy. *Sat Proceedings: Selected chapters of clinical gastroenterology*. Moscow. Anaharsis, 2005. pp. 209–18.
118. 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. August 15, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202325>
119. Dogan, Z., Filik, L., Ergul, B., Sarikaya, M., and Akbal, E. (2013). Association between *Helicobacter pylori* and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 25, 107–110. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283590c10
120. Kavish R. Covert Hepatic Encephalopathy Is Independently Associated With Poor Survival and Increased Risk of Hospitalization. *Patidar, Am J Gastroenterol*. 2014.
121. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016; 26(4)
- Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., Fedosyina Y. A., Bessonova Y. N., Pirogova I. Y., Garbuzenko D. V.* Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102>
122. 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
123. Dhiman RK, Thumbaru KK, Verma N, Chopra M, Rathi S, Dutta U, Singal AK, Taneja S, Duseja A, Singh M; Indian National Association for Study of Liver (INASL) Hepatic Encephalopathy Study Group (IHESG). Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review & Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 30. pii: S1542–3565(19)30969–3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.047.

**Лазебник Леонид Борисович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), г. Москва

**Голованова Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва

**Алексеев Сергей Алексеевич** – профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, главный гастроэнтеролог ДВФО, отличник здравоохранения РФ. г. Хабаровск

**Буверов Алексей Олегович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва

**Плотникова Екатерина Юрьевна** – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный медицинский университет) Минздрава России, научный руководитель Кузбасского гепатологического центра, г. Кемерово

**Долгушина Анастасия Ильинична** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой Госпитальной терапии Южно-Уральского Государственного Медицинского Университета, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск

**Ильченко Людмила Юрьевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБУ ВО РНИМУ им. НИ Пирогова Минздрава России, г. Москва

**Ермолова Татьяна Владиславовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

**Тарасова Лариса Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова», г. Чебоксары

**Ли Елена Дениновна** – доктор медицинских наук, консультант Медицинского центра Банка России, г. Москва

**Цыганова Юлия Вадимовна** – ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский госуниверситет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары

**Ахмедов Вадим Адильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО (дополнительного профессионального образования) Центра повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов (ЦПК и ППС) Омской государственной медицинской академии (ОмГМА), г. Омск.

**Агеева Елена Афанасьевна** – врач гастроэнтеролог высшей квалификации, ХГБУ «Городская клиническая поликлиника № 3»МЗХК, г. Хабаровск.

**Лосев Владимир Михайлович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета, г. Самара.

**Куприянова Инесса Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

**Серикова Светлана Николаевна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, заведующая гастроэнтерологическим центром СКАЛ ГБУЗ ККБН № 2, г. Краснодар.

**Корочанская Наталья Всеволодовна** – доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Краснодарского края и ЮФО, руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ ККБН № 2, г. Краснодар.

**Вологжанина Людмила Георгиевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 ПГМУ, г. Пермь

**Циммерман Яков Самуилович** – доктор медицинских наук, почетный профессор Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера, Заслуженный деятель науки РФ, г. Пермь

**Сас Евгений Иванович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор второй кафедры терапии (усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Журавель Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины МГСМУ им Евдокимова, заведующий научным отделением анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗ г Москвы

**Оковитый Сергей Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, Санкт-Петербург.

**Осипенко Марина Федоровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ), начальник управления по науке, инновациям и информатизации НГМУ, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации, г. Новосибирск.

**Радченко Валерий Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской Академии им. С. М. Кирова, вице-президент НОГР, г. Санкт-Петербург.

**Солдатова Галина Сергеевна** – врач гастроэнтеролог высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского факультета Новосибирского ГУ, Академгородок, Новосибирск.

**Ситкин Станислав Игоревич** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

**Селиверстов Павел Васильевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Шавкута Галина Владимировна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК и ППС РостГМУ, председатель Секции врачей общей практики Ростовской области, главный внештатный специалист по ОВП ЮФО.

**Бутова Елена Николаевна** – к.м.н. доцент кафедры гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

**Жожевникова Светлана Алексеевна** – к.м.н., доцент кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

**Leonid B. Lazebnik**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Polyclinic Therapy, State budgetary institution of high professional education "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A. I. Evdokimov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, President of Gastroenterological Scientific Society of Russia, Vice President of Russian Scientific Medical Society of Therapists (Moscow, Russia)

**Elena V. Golovanova**, Doctor of Medical Sciences, PhD, Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Evdokimov Moscow State Medical University, Moscow.

**Sergey A. Alexeenko**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of the Far Eastern Federal Okrug, Head of the Department of Gastroenterology of the Far Eastern Federal Okrug, Honors degree in Public Health. r. Khabarovsk

**Aleksey O. Buyeverov**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Polyclinic Therapy of the Institute of Professional Education of FGAOU VO First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, leading researcher of the Department of Hepatology, Moscow.

**Ekaterina Y. Plotnikova**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Primary Healthcare Doctors Training, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Federal State Budget Institution of Higher Education Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Scientific director of the Kuzbass Hepatological Center, Kemerovo.

**Anastasia I. Dolgushina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hospital Therapy Department of South Ural State Medical University, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of the Chelyabinsk Region, Chelyabinsk.

**Lyudmila Y. Ilchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy No. 2 of the Faculty of Medicine of FSBU VO RNIMU named after NI Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow.

**Tatyana V. Yermolova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, NWMU named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg.

**Larisa V. Tarasova**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of the Medical Institute BU VO KHAMAO-Yugra "Surgut State University", Surgut, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy FSBOU VO "Chuvash State University named after I. N. Ulyanov", Cheboksary.

**Elena D. Li**, PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor, Consultant at the Bank of Russia Medical Center, Moscow.

**Yulia V. Tsyganova**, MD, Assistant of the Department of Faculty and Hospital Therapy of FSBEU VO "Chuvash State University named after M. V. Lomonosov. Chuvash State University named after I. N. Ulyanov", Cheboksary.

**Vadim A. Akhmedov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Centre for Advanced Training and Professional Retraining of Specialists of the Omsk State Medical Academy, Omsk.

**Elena A. Ageeva**, doctor of gastroenterology of the highest qualification, KGBU "City Clinical Polyclinic № 3", Khabarovsk

**Vladimir M. Losev**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapy Department of the Postgraduate Education Institute of Samara State Medical University, Samara

**Inessa N. Kupriyanova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology of SBEI HPE Ural State Medical University, Yekaterinburg

**Svetlana N. Serikova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery No. 3 of the FPK and PPS, Head of the Gastroenterology Center of SKAL Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar.

**Natalia V. Korochanskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Gastroenterologist of Krasnodar Region and South Federal District, Head of the Gastroenterology Center of the State Budgetary Institution Krasnodar Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar.

**Vologzhanina Lyudmila Georgievna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1 of PSMU, Perm.

**Yakov S. Zimmerman**, Doctor of Medical Sciences, Honorary Professor of the Perm State Medical University named after Acad. E. Wagner, Honored Scientist of Russia, Perm.

**Evgeny I. Sas**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Second Department of Therapy (Advanced Training of Doctors) of the Kirov Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg.

**Sergey V. Zhuravel**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology, Critical Care and Emergency Medicine of the Evdokimov Moscow State Medical University, Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Critical Care for Organ Transplantation of the N. V. Sklifosovsky Research Institute of JVEES of Moscow

**Sergey V. Okovity**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, SPCCU, St. Petersburg

**Marina F. Osipenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty of Novosibirsk State Medical University (NSMU), Head of the Department of Science, Innovation and Informatization of NSMU, Member of the Presidium of the Russian Gastroenterological Association, Novosibirsk.

**Valery G. Radchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the 2nd Department (Therapy of Advanced Training of Doctors) of the Military-Medical Academy named after S. M. Kirov Military Medical Academy, Vice-President of Scientific Society of Gastroenterology of Russia, St. Petersburg.

**Galina S. Soldatova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor gastroenterologist of the highest qualification category, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Internal Diseases of the Medical Faculty of Novosibirsk State University, Akademgorodok, Novosibirsk.

**Stanislav I. Sitkin**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Microbiology of the Federal State Unitary Enterprise "State Research Institute of BSE" of the Federal Medical Academy of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology named after S. M. Ryssa of the Federal State "North-West State Medical University named I. I. Mechnikov" of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg

**Pavel V. Seliverstov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology of FSBEU HE "North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov" of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg.

**Galina V. Shavkuta**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine) with courses of geriatrics and physiotherapy Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists (FAT and PRS) of Rostov State Medical University, Chairman of the Section of General Practitioners of Rostov region, chief freelance specialist in General Medical Practice of Southern Federal District.

**Elena N. Butova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Gastroenterology and Endoscopy, FSBU VO Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia

**Svetlana A. Kozhevnikova**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Therapeutic Disciplines Department of the Institute of Additional Professional Education (IAPE), N. N. Burdenko State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Voronezh