



Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов)

М.Ю. Надинская^{1*}, М.В. Маевская¹, И.Г. Бакулин², Е.Н. Бессонова³, А.О. Буеверов^{1,4}, М.С. Жаркова¹, С.В. Оковитый⁵, А.С. Островская¹, К.А. Гуляева¹, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. У пациентов с циррозом печени в результате нарушения процессов обезвреживания аммиака и портосистемного шунтирования крови может развиваться гипераммониемия, которая наиболее часто ассоциирована с печеночной энцефалопатией и саркопенией. На сегодняшний день остаются вопросы по диагностике гипераммониемии и влиянию гипоаммониемической терапии на исходы заболевания.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило семь экспертов в области изучения цирроза печени и ведения пациентов с этим заболеванием для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией».

Результаты. Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, определение наиболее актуальных проблем осуществляли по принципу PICO (patient or population, intervention, comparison, outcome). Эксперты сформулировали шесть актуальных для клинической практики вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе доказательной медицины. В основу формулировки вопросов, рекомендаций и положений лег критический анализ медицинской литературы, найденной по ключевым словам в англоязычных и русскоязычных базах данных. Объединить сформулированные вопросы можно в четыре категории: печеночная энцефалопатия, саркопения, гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени, сформулированные ими рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: PICO, методы измерения аммиака, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, саркопения, лечение гипераммониемии, лактулоза, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат, LOLA, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, ВСАА

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement)

Maria Yu. Nadinskaia^{1*}, Marina V. Maevskaya¹, Igor G. Bakulin², Elena N. Bessonova³, Alexey O. Bueverov^{1,4}, Maria S. Zharkova¹, Sergey V. Okovityi⁵, Anna S. Ostrovskaya¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Introduction. In cirrhotic patients, hyperammonemia develops due to impaired ammonia detoxification and portosystemic blood shunting and is most commonly associated with hepatic encephalopathy and sarcopenia. Currently, there are questions regarding the diagnosis of hyperammonemia and the effect of ammonia-lowering therapy on disease outcomes.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of seven experts in liver cirrhosis research and management of patients with this disease to make reasoned statements and recommendations on the issue of diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and sarcopenia.

Results. The Delphi panel identified the most relevant topics, in the form of PICO questions (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made six questions relevant to clinical practice and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the search and critical analysis of medical literature by keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia, and ammonia-lowering therapy.

Conclusions. The results of the experts' work are directly relevant to the quality management of patients with liver cirrhosis, and their recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, ammonia measurement methods, hyperammonemia, hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia treatment, lactulose, rifaximin, L-ornithine-L-aspartate, LOLA, branched-chain amino acids, BCAA

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Введение

Аммиак — это токсичное вещество, большая часть которого присутствует в крови в ионизированной форме (NH_4^+). У здорового человека натощак отмечаются лишь небольшие его концентрации в крови (от 8 до 60 мкмоль/л). Необходимо отметить, что верхняя граница референсных значений концентрации аммиака в крови не определена международными стандартами и может варьироваться в зависимости от места забора крови (артериальная, венозная, капиллярная кровь) и метода лабораторной диагностики [1].

Цирроз печени (ЦП) характеризуется фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, представляя собой финальную стадию большинства диффузных болезней печени. Гипераммониемия возникает в ходе течения цирроза и обусловлена нарушением процессов обезвреживания аммиака в печени и портосистемным шунтированием крови. В клинических исследованиях у пациентов с ЦП гипераммониемией обычно обозначается концентрация аммиака венозной крови > 50 мкмоль/л [2–4] или > 60 мкмоль/л [5, 6] и концентрация аммиака в артериальной крови > 60 мкмоль/л [7].

Примерно у трети пациентов с ЦП летальный исход ассоциирован непосредственно с его осложнениями [8]. Одним из наиболее частых осложнений

цирроза, обусловленных гипераммониемией, служит печеночная энцефалопатия (ПЭ): явная форма на момент дебюта ЦП диагностируется у 10–20 % [9–12], у 30–40 % развивается в течение заболевания и служит признаком декомпенсации [13–16]; скрытая форма диагностируется у 20–80 % пациентов в зависимости от метода выявления [17–21].

Другим частым осложнением цирроза является саркопения: ее распространенность составляет 25–70 %, увеличиваясь с тяжестью цирроза [22–24]. У пациентов с ЦП в скелетных мышцах происходит обезвреживание аммиака, поэтому саркопения является фактором риска ПЭ [25, 26]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что гипераммониемия может усугублять саркопению [27].

Примерно у каждого четвертого пациента с циррозом ПЭ и саркопения диагностируются одновременно [28, 29]. Это сочетание является неблагоприятным: оба состояния усиливают друг друга, формируя *circulus vitiosus* (порочный круг), и оказывают негативный синергетический эффект на качество жизни и прогноз пациентов [30].

В последние годы проведены исследования, в которых показана прогностическая роль гипераммониемии у пациентов с ЦП: повышенная концентрация аммиака определена как независимый фактор риска госпитализации, развития осложнений, летального исхода [31, 32].

Однако в настоящий момент не определено: необходимо ли измерять концентрацию аммиака пациентам с ПЭ и/или саркопенией перед назначением патогенетической гипоаммониемической терапии; существуют ли альтернативные варианты лечения этих осложнений; как влияет назначение гипоаммониемической терапии на исходы; каким способом оптимально измерять концентрацию аммиака и некоторые другие.

Ответы на эти вопросы имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с ЦП в клинической практике. Объединить эти вопросы можно в четыре категории: печеночная энцефалопатия, саркопения, гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия.

Материалы и методы

Российское общество по изучению печени (РОПИП) объединило экспертов в области изучения ЦП и ведения пациентов с этим заболеванием для вынесения аргументированных положений и рекомендаций по проблеме «Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени и его осложнениями».

В состав экспертов вошли семь специалистов: из них шесть гепатологов/гастроэнтерологов, причём занимающихся ведением пациентов с ЦП, в том числе в листе ожидания трансплантации печени и в посттрансплантационном периоде, и один клинический фармаколог. Из шести гепатологов/гастроэнтерологов три специалиста вовлечены в научные исследования по изучению роли гипераммониемии при заболеваниях печени, один специалист имеет большой опыт в сравнении диагностической точности определения аммиака в крови различными методами. Все эксперты имеют ученую степень, большой практический опыт ведения пациентов с ЦП и его разнообразными осложнениями.

Все участники представленного соглашения приняли участие в обсуждении всех вопросов диагностического и прогностического значения гипераммониемии у пациентов с ЦП. Первая встреча экспертов состоялась в очном формате для того, чтобы сформулировать наиболее актуальные для клинической практики вопросы с применением методологии PICO.

Цель вопроса по методу PICO: актуализировать проблемы пациента или популяции (patient or population), какого-либо вмешательства или метода (intervention), провести сравнение, если это применимо (comparison), и обсудить результат (outcome).

После того как вопросы были сформулированы, они обсуждались экспертами в онлайн-формате, часть вопросов была модифицирована, в итоге вопросы были согласованы. Ответы на вопросы были подготовлены в виде рекомендаций и положений и обоснованы экспертами в рамках доказательной медицины.

Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу. Для одобрения положений экспертами применялись следующие правила: если положение одобрено менее чем 50 % экспертов, оно пересмотрено и повторно представлено для обсуждения и голосования; если положение одобрено 50–75 % экспертов, оно было доработано, обсуждено и принято без повторного голосования; если положение одобрено 75–90 % экспертов, оно принято с учетом комментариев; если положение одобрено более 90 % экспертов, то оно принято с минимальными правками.

Все положения обсуждались в трех раундах голосования и на двух онлайн-встречах, в результате чего эксперты пришли к консенсусу, то есть все положения были обсуждены, скорректированы и единогласно одобрены.

Расширенный литературный поиск осуществлялся на английском языке по следующим ключевым словам: hyperammonemia or hepatic encephalopathy or cognitive disorders and liver cirrhosis or liver disease; ammonia level measurement and liver cirrhosis; ammonia level measurement and cognitive disorders or psychiatric disorders or encephalopathy; ammonia-lowering therapy and hepatic encephalopathy and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; ammonia level measurement and sarcopenia; hepatic encephalopathy and sarcopenia; ammonia-lowering therapy and sarcopenia and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; prognostic role of ammonia and liver cirrhosis. Поиск опубликованных статей проводился в следующих международных базах данных: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Embase, Cochrane Database, поиск проводимых актуальных исследований — на сайте ClinicalTrials.gov.

Расширенный литературный поиск осуществлялся на русском языке по следующим ключевым словам: гипераммониемия или печеночная энцефалопатия или когнитивные нарушения и цирроз печени или болезни печени; измерение уровня аммиака и цирроз печени; измерение уровня аммиака и когнитивные нарушения или психические нарушения или энцефалопатия; гипоаммониемическая терапия и печеночная энцефалопатия и исходы или улучшение клинического течения и цирроз печени; измерение уровня аммиака и саркопения; печеночная энцефалопатия и саркопения; гипоаммониемическая терапия и саркопения и исходы или улучшение или клиническое течение и цирроз печени; прогностическое значение гипераммониемии и цирроз печени. Для поиска использовались следующие базы данных: электронный ресурс «Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ», eLibrary, RusMed.

Форма работы экспертов: сформулировать вопросы по методу PICO, вынести положения по каждому вопросу и аргументировать их с применением правил доказательной медицины, прийти

к консенсусу с применением упрощенного дельфийского метода.

Уровень доказательности оценивался по критериям оксфордского центра доказательной медицины [33] и правилам, разработанным для одобрения клинических рекомендаций, МЗ РФ (табл. 1 и 2)¹.

В данном документе обсуждаются только лекарственные препараты с гипоаммониемическим действием, которые зарегистрированы в Российской Федерации и упоминаются в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цирроз и фиброз печени» (ID 715, 2021 год утверждения)².

Вопросы и положения, рекомендации

Необходимо ли измерять уровень аммиака в крови пациентам с ЦП и ПЭ, чтобы назначить гипоаммониемическую терапию?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и любой формой ПЭ (скрытая или явная) не нужно измерять уровень аммиака в крови, чтобы назначить гипоаммониемическую терапию, поскольку гипераммониемия — центральное патогенетическое звено данного осложнения.

(УДД — 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации

УДД	Расшифровка	
	Для методов диагностики (диагностических вмешательств)	Для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: УДД — уровень достоверности доказательств.

Патофизиологической основой ПЭ является некроз или функциональная недостаточность гепатоцитов, приводящая к снижению детоксицирующей функции печени и накоплению в системном кровотоке токсичных веществ, которые, проникая

через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, вызывают дисфункцию центральной нервной системы [34]. Другим патофизиологическим механизмом развития ПЭ у пациентов с ЦП и клинически значимой портальной гипертензией служат

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 г. № 54588) с изменениями в приложениях № 1, 2 и 3 от 23 июня 2020 г. № 617-н <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038?index=13> (дата обращения: 14.08.2023 г.).

² Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. Одобрено Научно-практическим Советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1 (дата обращения: 14.08.2023 г.).

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Примечание: УУР – уровень убедительности рекомендаций.

естественные или хирургически сформированные портосистемные шунты, через которые токсины, образующиеся в желудочно-кишечном тракте, минуя печень, попадают в системный кровоток. В патогенезе ПЭ рассматривается участие и других факторов, таких как нейровоспаление; изменение нейротрансмиссии, передачи сигналов желчных кислот, микробиома; избыток марганца и некоторые другие, но до сих пор ключевым фактором в патогенезе ПЭ считается гипераммониемия [35].

Впервые роль аммиака в патогенезе энцефалопатии после наложения портосистемного шунта была продемонстрирована 130 лет назад в Императорском институте экспериментальной медицины в России группой физиологов во главе с И.П. Павловым и М.В. Ненцким. У собак после наложения фистулы Экка (шунт между воротной и нижней полой венами) изменялось поведение и развивались неврологические симптомы, усиливающиеся после кормления их мясной пищей, при этом концентрация солей аммония в моче повышалась [36, 37]. Результаты этих экспериментов позволили предположить, что аммиак может играть центральную роль в развитии комплекса нервно-психических симптомов, впоследствии названного ПЭ.

Проведенные в последующие годы исследования подтвердили это предположение: у пациентов с ЦП и ПЭ была обнаружена повышенная концентрация аммиака в крови [38, 39]. Несмотря на то что у части пациентов с явной ПЭ концентрация аммиака может находиться в пределах референсных значений [40, 41] и диапазоны концентраций аммиака при разных стадиях ПЭ перекрываются [42], установлена прямая корреляция между степенью гипераммониемии и тяжестью ПЭ [31, 43, 44], а снижение содержания аммиака ассоциируется с клиническим улучшением [39, 45, 46].

Основные причины гипераммониемии у пациентов с ЦП: потеря функционирующих перипортальных гепатоцитов, в которых происходит обезвреживание аммиака до конечного продукта – мочевины,

выводимой из организма через почки [47], снижение способности перивенозных гепатоцитов связывать аммиак с образованием глутамина [48].

Роль гипераммониемии в изменении функционирования центральной нервной системы доказана в экспериментальных и патоморфологических исследованиях: основное повреждение развивается в астроцитах, которые играют решающую роль во многих аспектах физиологии головного мозга, включая метаболизм аммиака, поглощение нейротрансмиттеров, удаление свободных радикалов, высвобождение нейротрофических факторов, поддержание функционирования синапсов [44].

В последние годы появились публикации, в которых предлагается измерение концентрации аммиака в крови пациентам с ПЭ для подтверждения диагноза, прогнозирования развития осложнений и разработки новых методов лечения [34, 49]. Однако на данный момент недостаточно данных, подтверждающих эффективность измерения аммиака всем пациентам с ЦП и признаками энцефалопатии в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов.

В каких случаях пациентам с ЦП и признаками энцефалопатии необходимо измерять концентрацию аммиака в крови?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и диагностически неясной энцефалопатией рекомендуется измерять уровень аммиака в крови в рамках дифференциального диагноза измененного сознания. **(УДД – 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)**

При появлении признаков измененного сознания у пациента с ЦП должно проводиться стандартизованное диагностическое обследование мультидисциплинарной командой [33, 50]. Причинами измененного сознания могут быть внепеченочные состояния, которые вызывают или усугубляют симптомы ПЭ – так называемые провоцирующие факторы. К ним относятся хорошо известные

факторы: инфекции (пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, острый гастроэнтерит и другие) [51], желудочно-кишечные кровотечения [52], запор, избыточное расщепление глутамина глутаминазами тонкой кишки [53], дегидратация, гипонатриемия [54], гипокалиемия [55, 56], неконтролируемое использование диуретиков, употребление алкоголя [57], прием бензодиазепинов, избыточное употребление белка [58, 59] и факторы, роль которых в развитии ПЭ активно обсуждается в последние годы: потеря скелетной мышечной массы (саркопения) [29, 60] и наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта [61–63].

Провоцирующие факторы ПЭ у пациента с ЦП могут встречаться изолированно или в различных сочетаниях и сопровождаются гипераммониемией. Все они при появлении признаков ПЭ должны исключаться на основании стандартного клинического и лабораторного обследования. Мероприятия, направленные на устранение/коррекцию этих факторов, в комбинации с гипоаммониемической терапией сопровождаются клиническим улучшением ПЭ [64–67].

В случаях неэффективности такого подхода целесообразно измерение концентрации аммиака: высокая концентрация требует модификации гипоаммониемической терапии (увеличения дозы, применения комбинированных схем лечения) и активного поиска не устраненных провоцирующих факторов; нормальная концентрация требует поиска альтернативных причин изменения сознания.

Отдельную группу причин изменения сознания у пациента с ЦП образуют факторы, которые обладают сильным самостоятельным влиянием на центральную нервную систему (без участия печеночной недостаточности и портосистемного шунтирования крови). Среди них рассматриваются: внутричерепные поражения (субдуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, опухоль, инсульт, абсцесс), воспалительные заболевания центральной нервной системы (менингит, энцефалит), метаболическая энцефалопатия (сахарный диабет, тяжелая анемия), энцефалопатия Вернике, прием психоактивных веществ (нейролептики, седативные средства, антидепрессанты) [64, 68–70].

В таких случаях измерение концентрации аммиака может быть полезным: его уровень в пределах референсных значений требует активного поиска иных (не ПЭ) причин измененного сознания в рамках дифференциального диагноза.

Необходимо помнить о внепеченочных причинах гипераммониемии, которые необходимо исключать в случае отсутствия провоцирующих факторов или неэффективности адекватной гипоаммониемической терапии [1].

Какой метод определения концентрации аммиака в крови наиболее предпочтителен в рутинной клинической практике?

Положение. Наиболее предпочтительным методом исследования концентрации аммиака является его определение в капиллярной крови с помощью экспресс-метода.

(УДД — 3, 100 % согласие)

Все используемые в настоящее время методы для определения концентрации аммиака в крови можно разделить на две группы: традиционные и экспресс-методы.

Традиционные лабораторные методы исследования уровня аммиака в крови сложны в выполнении, затратны по времени и включают в себя несколько этапов: выделение аммиака из образца, улавливание аммиака с последующим его количественным определением титрованием, колориметрическим/флуориметрическим, электродным или ферментативным методами [71].

Первым фактором, ограничивающим использование этих методов в рутинной клинической практике, служит необходимость стандартного выполнения большого количества сложных технических условий: необходимость забора крови в охлажденную вакуумную пробирку с антикоагулянтом, немедленное помещение образца на лед, центрифугирование в холодильнике и целого ряда других. При этом уровни аммиака в плазме цельной крови, поддерживаемые при 4 °С, остаются стабильными менее 1 часа. Если измерение концентрации не проведено немедленно, образцы необходимо заморозить, в противном случае сохраняющийся метаболизм эритроцитов и тромбоцитов *in vitro* приведет к повышению концентрации аммиака [72, 73]. В каждой лаборатории принят свой стандарт протокола исследования, что приводит к получению различных результатов, как это произошло в одном из недавно опубликованных исследований [74]. Образцы венозной крови, взятые у пациентов с ЦП и ПЭ, помещались в охлажденную пробирку, центрифугировались в холодильнике, далее были разделены на две части для определения уровней аммиака на месте и отправки в централизованную лабораторию, для чего образцы замораживались при температуре –70 °С и хранились при той же или более низкой температуре в морозильной камере. Исследование проводилось в нескольких центрах, и каждая из локальных лабораторий следовала своему протоколу исследования. В результате этого концентрации аммиака, измеренные в локальных лабораториях и в централизованной различались, что вызвало искажение результатов исследования [74].

Другими ограничениями традиционных методов являются небольшая доступность в централизованных и коммерческих лабораториях и необходимость длительного ожидания от момента забора крови до получения результата (от 24 часов и более).

В настоящее время в Российской Федерации доступен экспресс-метод определения концентрации

аммиака в крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония)³. Этот метод как альтернатива традиционным методам появился в 1992 г. Экспресс-метод принадлежит к методам «сухой химии», для исследования требуется реагентная одноразовая тест-полоска AMMONIA TEST KIT II (ARKRAY Factory, Inc., Япония)⁴, на которую наносится одна капля цельной крови (для забора необходимого объема (20 мкл) прилагается микрокапилляр); ион аммония в образце крови превращается в газообразный аммиак в тест-полоске и диффундирует на индикаторный слой, по интенсивности изменения цвета окрашивания которого с помощью отражательной фотометрии рассчитывается концентрация аммиака. Прибор очень прост в использовании, является быстрым (измерение производится в течение 3 мин), точным и воспроизводимым [75], что делает его наиболее пригодным для проведения у постели пациента. Метод сопоставим со значениями, полученными для традиционных методов измерения концентрации аммиака: внутрианалитический коэффициент вариации не превышает 6,5 % [76].

Концентрация аммиака у пациентов с ЦП может измеряться в артериальной, венозной и капиллярной крови [39, 43, 77]. Установлено, что скорость утилизации аммиака головным мозгом напрямую коррелирует с концентрацией аммиака в артериальной крови [78]. Проведенные исследования показывают наличие артериовенозной разницы концентрации аммиака у пациентов с ЦП за счет поглощения аммиака мышцами и связывания его с образованием глутамин [78, 79]. Кроме этого, установлена широкая вариабельность концентрации аммиака в венозной крови у здоровых волонтеров при использовании традиционных методов анализа [80]. Дополнительно к этому ограничению в литературе обсуждается возможная ишемия, вызванная наложением жгута, которая может повлиять на концентрацию аммиака в венозной крови [81]. Поэтому предпочтительнее измерять содержание аммиака в артериальной крови, однако этот метод требует хорошего практического навыка пункции артерий.

Концентрация аммиака в капиллярной крови наиболее близко соответствует таковой в артериальной крови, поэтому капиллярная кровь может быть хорошей альтернативой более инвазивному забору артериальной крови [82]. При исследовании капиллярной крови существенное значение имеет место забора. Так, искусственно повышенный уровень аммиака может быть получен при заборе крови из пальца в результате контаминации образца потом [83]. Концентрация аммиака в капиллярной

крови, полученной из мочки уха, которая не содержит потовых желез, более точно отражает истинную концентрацию аммиака [71, 84].

В первых опубликованных исследованиях референсные значения для экспресс-метода при измерении тощакового аммиака в артериальной крови и в капиллярной крови, взятой из мочки уха у здоровых добровольцев, составили от 8 до 35 мкмоль/л [71, 84, 85]. При оценке измеренной концентрации аммиака капиллярной крови с помощью PocketChem BA PA-4140 необходимо учитывать единицы измерения. Прибор позволяет измерить концентрацию в двух единицах измерения — мкг/дл и мкмоль/л. Верхняя граница референсных значений, указанная к тест-полоскам, составляет 76 мкг/дл (диапазон измерения — 10–400 мкг/дл) и 54 мкмоль/л (диапазон измерения — 8–285 мкмоль/л).

Как влияет гипоаммониемическая терапия на исходы ПЭ у пациентов с ЦП?

Положение. Назначение гипоаммониемической терапии пациентам с ЦП улучшает исходы всех форм ПЭ (скрытая или явная).
(УДД — 1, 100 % согласие)

В Российской Федерации зарегистрированы две группы препаратов с гипоаммониемическим эффектом: препараты, стимулирующие обезвреживание аммиака, и препараты, уменьшающие образование аммиака в кишке. Обе группы рекомендованы к применению у взрослых пациентов с ЦП при лечении скрытой и явной ПЭ⁵.

Наиболее широко используемый препарат из первой группы — L-орнитин-L-аспартат (LOLA) — представляет собой стабильную соль L-орнитина и L-аспартата, которая легко диссоциирует на составляющие ее аминокислоты [86]. L-орнитин является субстратом цикла синтеза мочевины и активатором его ключевого фермента — карбамоилфосфатсинтетазы в перипортальных гепатоцитах. L-аспартат путем трансаминирования превращается в глутамат, который способен связывать аммиак в перивенозных гепатоцитах, в скелетных мышцах и мозге. Посредством этих метаболических путей обе аминокислоты участвуют в реакциях, в ходе которых молекула аммиака включается в мочевины и глутамин, что приводит к снижению концентрации аммиака в крови [86]. Наличие резерва аммиак-обезвреживающих систем у пациентов с ЦП впервые было показано почти 50 лет назад в клинических условиях: введение LOLA уменьшало гипераммониемию, индуцированную

³ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 16 сентября 2014 г. РЗН № 2014/1901.

⁴ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 11 августа 2014 г. РЗН № 2014/1845.

⁵ Цирроз и фиброз печени. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Год утверждения — 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/715_1 (дата обращения: 14.10.2023 г.).

приемом хлорида аммония [87]. LOLA выпускается в двух лекарственных формах: для внутривенного введения и для перорального приема.

К препаратам, уменьшающим образование аммиака в кишке, относятся невосасающиеся дисахариды (лактолоза) и антибиотики, среди которых в настоящее время предпочтение отдается препарату с минимальной системной абсорбцией — рифаксими́ну (рифаксимин-альфа). Лактулоза снижает образование аммиака за счет слабительного эффекта, закисления содержимого толстой кишки и пребиотических свойств [88, 89]. Рифаксимин оказывает гипоаммониемическое действие за счет модификации кишечного микробиома [90, 91]. Оба препарата выпускаются в форме для приема внутрь.

Золотого стандарта гипоаммониемической терапии у пациентов с ЦП и ПЭ нет. В Кокрановском систематическом обзоре по ПЭ (2019 г.) делается заключение о недостаточности доказательств для определения влияния всех используемых гипоаммониемических препаратов на профилактику и лечение ПЭ у взрослых пациентов с ЦП и высказывается необходимость получения дополнительных данных для оценки эффективности и безопасности [92]. Однако проведение мультицентровых международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые служат основой для систематических обзоров и метаанализов, у пациентов с ПЭ весьма затруднительно по следующим причинам: разнообразие форм ПЭ (эпизодическая, персистирующая, рецидивирующая), этические соображения (использование плацебо для явной ПЭ), множественность эффектов провоцирующих факторов, отсутствие стандартизированной оценки скрытой ПЭ, невозможность «ослепления» лактулозы ввиду необходимости достижения ее основного слабительного эффекта для лечения ПЭ, а также ограниченная доступность препаратов орнитина и рифаксими́на в ряде стран.

Явная ПЭ

Эффективность применения LOLA у пациентов с явной ПЭ (эпизодическая или хроническая форма течения) II–IV стадий по критериям West Haven показана в трех метаанализах [93–95]. По сравнению с плацебо / отсутствием вмешательства LOLA (суточная доза — 9–18 г *per os* или 20 г в/в, длительность лечения — от 3 до 14 дней) был эффективнее в уменьшении симптомов ПЭ, смертности, скорости и степени снижения как тощаковой, так и постпрандиальной гипераммониемии. При этом переносимость, частота побочных эффектов между LOLA и плацебо/отсутствием вмешательства существенно не различались.

При сравнении LOLA с другими гипоаммониемическими средствами для лечения явной ПЭ показан либо одинаковый эффект [6], либо преимущество LOLA в отношении клинического улучшения, снижения концентрации аммиака и переносимости [6, 96].

Лактулоза эффективна в улучшении симптомов явной ПЭ и улучшении выживаемости по сравнению с плацебо / отсутствием вмешательства [97]. Препарат может вводиться через желудочный/назогастральный зонд или в виде клизм. Во время применения возможно развитие нежелательных явлений (диарея, вздутие, боль в животе), гипонатриемия. Последнее требует контроля: сама гипонатриемия может быть провоцирующим фактором ПЭ.

Клиническая эффективность рифаксими́на эквивалентна лактулозе, но с лучшим профилем безопасности [98]. Рифаксимин и лактулоза показали сходную эффективность лечения явной ПЭ II–III ст. [99].

Комбинированная терапия рифаксими́ном и лактулозой повышает клиническую эффективность, уменьшает длительность госпитализации и снижает летальность у пациентов с ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой [100, 101].

При лечении тяжелой явной ПЭ (III–IV стадий) может применяться комбинированное лечение тремя гипоаммониемическими средствами. Добавление LOLA в течение 5 дней к комбинированной схеме «лактюлоза и рифаксимин» по сравнению с добавлением плацебо увеличивало эффективность лечения по скорости наступления клинического эффекта, его выраженности и снижению показателя 28-дневной летальности [102].

У пациентов с ЦП часто после острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка развивается эпизод явной ПЭ. В таких случаях с целью первичной профилактики явной ПЭ может применяться LOLA (пероральная, внутривенная форма) [103], лактулоза [104].

В настоящий момент нет убедительных данных для рекомендации какого-либо из гипоаммониемических препаратов в качестве монотерапии для первичной профилактики явной ПЭ после наложения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта; возможно, эффективной окажется комбинированная терапия [105, 106].

Вторичная профилактика ПЭ обычно включает применение комбинированной схемы лечения, в частности, добавление рифаксими́на к лактулозе привело к уменьшению частоты рецидивов ПЭ и необходимости госпитализаций у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение года наблюдения [107].

Скрытая ПЭ

Сходная эффективность лечения скрытой ПЭ (I стадия по критериям West Haven) в течение 14 дней продемонстрирована для LOLA (суточная доза — 9–18 г *per os*) и лактулозы (суточная доза — 30 мл) [6, 7].

При лечении минимальной ПЭ в течение 3 мес. эффективность первичной профилактики явной ПЭ, улучшение показателей выполнения психометрических тестов, улучшение качества жизни были одинаковы у LOLA и лактулозы, переносимость лучше у LOLA [95, 103].

По результатам метаанализа исследований, проводимых у пациентов с минимальной ПЭ, при сравнении с плацебо / отсутствием вмешательства улучшение показателей психометрических тестов показано при применении LOLA, лактулозы и рифаксимина; эффективность в профилактике эпизодов явной ПЭ — для LOLA и лактулозы. Длительность лечения в среднем составляла 2–3 мес., дозы препаратов: LOLA — 9–18 г в сутки, рифаксимин — 1100–1200 мг в сутки, лактулоза — 30–60 мл в сутки [108].

У пациентов с ПЭ прием LOLA, лактулозы или рифаксимина улучшает качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и социальное функционирование [109, 110].

Необходимо ли измерять концентрацию аммиака в крови пациентам с ЦП и саркопенией?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и саркопенией не рекомендуется измерять концентрацию аммиака в крови, так как гипераммониемия — патогенетическое звено данного осложнения.

(УДД — 4, условная рекомендация, 100 % согласие)

Течение ЦП часто сопровождается изменениями в мышцах: атрофией, саркопенией и миостеатозом. Эти изменения обусловлены несколькими факторами: усилением катаболизма при циррозе (когда незаменимые аминокислоты, необходимые для синтеза мышечного белка, направляются на синтез альбумина или на глюконеогенез из-за истощения запасов гликогена); мальнутрицией; снижением уровня тестостерона и гормона роста; гиподинамией и другими [111].

Установлена взаимосвязь между гипераммониемией и саркопенией. У пациентов с ЦП изменяется механизм обезвреживания аммиака: в условиях снижения активности ферментов орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также наличия портосистемных шунтов основную функцию (временной) детоксикации аммиака берут на себя скелетные мышцы. Поэтому развитие саркопении у пациентов с ЦП ассоциировано с гипераммониемией и увеличением риска развития как скрытой, так и явной ПЭ [60, 112].

Обезвреживание аммиака в мышцах происходит в глутаминсинтетазной реакции: молекула аммиака соединяется с молекулой глутамата, реакция требует энергии АТФ. Для образования достаточного количества глутамата необходим α -кетоглутарат (промежуточный продукт цикла трикарбоновых кислот) и аминокислоты с разветвленной боковой цепью (branched-chain amino acids, ВСАА). При гипераммониемических состояниях обезвреживание аммиака в мышцах сопровождается истощением запасов α -кетоглутарата, ВСАА и АТФ, что приводит к снижению синтеза белка, окислительному стрессу и неконтролируемой аутофагии [113–116].

Рассматриваются также другие механизмы, способствующие снижению синтеза белка в мышцах

при гипераммониемии: в частности, активация миостатина через NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би»-зависимый путь) [117]. В экспериментальной модели в ответ на введение ацетата аммония наблюдалось уменьшение диаметра мышечных трубок, нарушение синтеза белка и увеличение аутофагии, которые частично прекращались после 24- и 48-часовой отмены ацетата аммония [118].

Все описанные выше процессы способствуют потере мышечной массы с еще большим накоплением аммиака, формируя порочный круг [119]. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих необходимость измерения аммиака у пациентов с циррозом и саркопенией в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов.

Какие гипоаммониемические средства эффективны в комплексной терапии саркопении при ЦП?

Положение. В комплексной терапии пациентов с ЦП и саркопенией потенциалом эффективности обладают гипоаммониемические средства: орнитин (LOLA) и рифаксимин, их применение способно улучшить клинический результат лечения.

(УДД — 4, 100 % согласие)

В лечении саркопении при ЦП используются немедикаментозные и медикаментозные средства. Современная немедикаментозная терапия основана на комбинации физической активности (силовые упражнения средней интенсивности) и рационального питания. Последнее включает употребление достаточного количества белка (1,2–1,5 г/кг массы тела) для предотвращения катаболизма белка в мышцах и высококалорийный суточный рацион (30–35 ккал/кг массы тела в день для пациентов без ожирения) [120–122].

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [120], Индийская национальная ассоциация по изучению печени (Indian National Association for Study of the Liver) [122], РОПИП и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [17] рекомендуют включать в питание пациентов с продвинутыми стадиями ЦП пероральные добавки ВСАА (0,25 г/кг/день) для длительного приема с целью снижения риска декомпенсации цирроза и улучшения качества жизни. Опубликованные недавно метаанализы показали эффективность ВСАА в отношении увеличения мышечной массы; влияние на силу мышц не установлено [123, 124].

В нескольких исследованиях, проведенных в Японии, показан эффект L-карнитина в сочетании с ВСАА на предотвращение потери мышечной массы, снижение частоты мышечных судорог

и лечение гипераммониемии, рефрактерной к лактулозе, неабсорбируемым антибиотикам и диете с ограничением содержания белка [125–129]. Основная функция L-карнитина — перенос длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для последующего бета-окисления, что потенциально уменьшает энергетический дефицит у пациентов с гипераммониемией. В рекомендациях ESPEN L-карнитин не упоминается [120].

Среди пациентов с циррозом описана подгруппа пациентов, у которых при обычной белковой нагрузке развивается ПЭ. Этот феномен, считающийся ESPEN историческим, называется белковой интолерантностью [120]. В качестве основного механизма развития белковой интолерантности можно рассматривать значительное увеличение концентрации аммиака у пациентов с ЦП после приема белка. Введение LOLA в дозе 20–40 г в/в привело к снижению постпрандиальной концентрации аммиака при белковой нагрузке: 0,25 г/кг утром и 0,5 г/кг в обед [130], что может рассматриваться как терапевтическая опция у таких пациентов.

Получены экспериментальные и клинические данные о влиянии LOLA на саркопению. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов с ЦП при дополнении к приему белка LOLA скорость синтеза мышечного белка, измеренная

при чрескожной биопсии передней большеберцовой мышцы, значительно увеличилась по сравнению с плацебо [131]. Экспериментальная гипераммониемия, вызванная у крыс наложением портосистемного шунта, приводила к уменьшению сухой массы тела и силы хвата. Пероральное введение LOLA и рифаксимины в течение 4 недель было ассоциировано с уменьшением концентрации аммиака, увеличением синтеза белка в икроножной мышце, диаметра мышечных волокон и массы скелетных мышц, силы хвата [118].

Еще одним положительным эффектом LOLA при саркопении может считаться повышение синтеза L-аргинина и, как следствие, оксида азота, что приводит к S-нитрозилированию кальпаина и замедлению саркопении при старении [119].

Заключение

Положения данного документа сформулированы экспертами в области ведения пациентов с циррозом печени и его основными осложнениями в клинической практике. Эксперты хорошо ориентированы в научных исследованиях на тему гипераммониемии и ее роли в развитии осложнений ЦП, компетентны в оценке диагностических и лечебных мер по ее коррекции.

Состав экспертной группы

Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С., Маевская М.В., Надинская М.Ю., Оковитый С.В.

Members of the Expert Group

Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Okovityi S.V.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Островская А.С.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Ostrovskaya A.S.

Научный руководитель проекта

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Scientific project director

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.

Литература / References

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
2. Kircheis G., Nilius R., Held C., Berndt H., Buchner M., Görtelmeyer R., et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351–60. DOI: 10.1002/hep.510250609
3. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Görtelmeyer R., et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*. 1998;28(5):856–64. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80237-7
4. Ahmad I., Khan A.A., Alam A., Dilshad A., Butt A.K., Shafiqat F., et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(11):684–7.
5. Abid S., Jafri W., Mumtaz K., Islam M., Abbas Z., Shah H.A., et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an

- adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(11):666–71.
6. Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F., Aguilar-Castillo S., García-Ramos G., Fernández-Zertuche M., et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5(4):281–8.
 7. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):725–32. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5
 8. Wang P.L., Djerboua M., Flemming J.A. Cause-specific mortality among patients with cirrhosis in a population-based cohort study in Ontario (2000–2017). *Hepatal Commun*. 2023;7(7):e00194. DOI: 10.1097/HC9.000000000000194
 9. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
 10. Romero-Gómez M., Boza F., Garcia-Valdecasas M.S., García E., Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x
 11. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sørensen H.T., Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675–82. DOI: 10.1002/hep.23500
 12. Saunders J.B., Walters J.R., Davies A.P., Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):263–6. DOI: 10.1136/bmj.282.6260.263
 13. Amodio P., Del Piccolo F., Pettenò E., Mapelli D., Angeli P., Iemmolo R., et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37–45. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00129-5
 14. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5 (Suppl 1):S37–41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001
 15. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–75. DOI: 10.1007/BF01320309
 16. Coltorti M., Del Vecchio-Blanco C., Caporaso N., Gallo C., Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. *National Project on Liver Cirrhosis Group. Ital J Gastroenterol*. 1991;23(1):42–8.
 17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жугалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
 18. Patidar K.R., Bajaj J.S. Covert and overt hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.039
 19. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
 20. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(6):785–90. DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
 21. Romero-Gómez M., Córdoba J., Jover R., del Olmo J.A., Ramírez M., Rey R., et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879–85. DOI: 10.1002/hep.21586
 22. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533
 23. Kim G., Kang S.H., Kim M.Y., Baik S.K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990. DOI: 10.1371/journal.pone.0186990
 24. van Vugt J.L.A., Alferink L.J.M., Buettner S., Gaspersz M.P., Bot D., Darwish Murad S., et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 2018;68(4):707–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.030
 25. Chang K.V., Chen J.D., Wu W.T., Huang K.C., Lin H.Y., Han D.S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(4):833–42. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.09.011
 26. Wijarnpreecha K., Werlang M., Panjawan P., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020;19(3):245–50. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.06.007
 27. Deutsch-Link S., Moon A.M., Jiang Y., Barritt A.S. 4th, Tapper E.B. Serum ammonia in cirrhosis: Clinical impact of hyperammonemia, utility of testing, and national testing trends. *Clin Ther*. 2022;44(3):e45–57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.01.008
 28. Hanai T., Shiraki M., Watanabe S., Kochi T., Imai K., Suetsugu A., et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatal Res*. 2017;47(13):1359–67. DOI: 10.1111/hepr.12873
 29. Bhanji R.A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., Ebadi M., Ghosh S., Rose C., et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatal Int*. 2018;12(4):377–86. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9
 30. Tantai X., Yeo Y.H., Wang J., Ji F. Reply to: “Gut liver muscle brain axis: A comprehensive viewpoint on prognosis in cirrhosis”. *J Hepatol*. 2022;77(1):263–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.013
 31. Shalimar, Sheikh M.F., Mookerjee R.P., Agarwal B., Acharya S.K., Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982–94. DOI: 10.1002/hep.30534
 32. Tranah T.H., Ballester M.P., Carbonell-Asins J.A., Ampuero J., Alexandrino G., Caracoste A., et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(6):1554–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.014
 33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
 34. Lu K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: An update. *Biomolecules*. 2023;13(2):396. DOI: 10.3390/biom13020396
 35. Blaney H., DeMorrow S. Hepatic encephalopathy: Thinking beyond ammonia. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;19(1):21–4. DOI: 10.1002/cld.1163
 36. Hahn M., Massen O., Nencki M., Pawlow J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Ar-*

- chiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1893;32:161–210. DOI: 10.1007/BF01995065
37. Nencki M., Zaleski J. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1895;36:385–94. DOI: 10.1007/BF01824322
 38. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med.* 1963;58:1–24. DOI: 10.7326/0003-4819-58-1-1
 39. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Гепа-мерц (орнитин-аспартат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1999;9(1):53–8. [Nadinskaia M.Yu, Podymova S.D. Гепа-мерц (ornithine aspartate) in the treatment of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 1999;9(1):53–8. (In Russ.).]
 40. Kundra A., Jain A., Banga A., Bajaj G., Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem.* 2005;38(8):696–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.04.013
 41. Gundling F., Zelihic E., Seidl H., Haller B., Umgelter A., Schepp W., et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):108–14.
 42. Nicolao F., Efrati C., Masini A., Merli M., Attili A.F., Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003;38(4):441–6. DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00436-1
 43. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003;114(3):188–93. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8
 44. Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):272–80. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.06.007
 45. Butterworth R.F., McPhail M.J.W. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: Results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1
 46. Sharma K., Pant S., Misra S., Dwivedi M., Misra A., Narang S., et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(4):225–32. DOI: 10.4103/1319-3767.136975
 47. Häussinger D., Lamers W.H., Moorman A.F. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia. *Enzyme.* 1992;46(1–3):72–93. DOI: 10.1159/000468779
 48. Fleming K.E., Wanless I.R. Glutamine synthetase expression in activated hepatocyte progenitor cells and loss of hepatocellular expression in congestion and cirrhosis. *Liver Int.* 2013;33(4):525–34. DOI: 10.1111/liv.12099
 49. Jalan R., Rose C.F. Heretical thoughts into hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(2):539–48. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.014
 50. Akhtar A.J., Alamy M.E., Yoshikawa T.T. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. *Am J Med Sci.* 2002;324(1):1–4. DOI: 10.1097/0000441-200207000-00001
 51. Wang Q.M., Ji Q., Duan Z.J., Zhang M., Chang Q.Y. A study on the position and etiology of infection in cirrhotic patients: A potential precipitating factor contributing to hepatic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):584–90. DOI: 10.3892/etm.2013.1137
 52. Olde Damink S.W., Dejong C.H., Deutz N.E., van Berlo C.L., Soeters P.B. Upper gastrointestinal bleeding: An ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. *Med Hypotheses.* 1999;52(6):515–9. DOI: 10.1054/mehy.1998.0026
 53. Romero-Gómez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):319–25. DOI: 10.1007/s11011-005-7913-5
 54. Younas A., Riaz J., Chughtai T., Maqsood H., Saim M., Qazi S., et al. Hyponatremia and its correlation with hepatic encephalopathy and severity of liver disease. *Cureus.* 2021;13(2):e13175. DOI: 10.7759/cureus.13175
 55. Gaduputi V., Chandrala C., Abbas N., Tariq H., Chilimuri S., Balar B. Prognostic significance of hypokalemia in hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(133):1170–4.
 56. Ullah H., Shabana H., Rady M.A., Abdelsameea E., Youssef M.I., Helmy H.A., et al. Hypokalemia as a responsible factor related with the severity of hepatic encephalopathy: A wide multination cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(6):2427–31. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000470
 57. Holmuhamedov E.L., Czerny C., Beeson C.C., Lemasters J.J. Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: Role of acetaldehyde. *J Biol Chem.* 2012;287(10):7692–700. DOI: 10.1074/jbc.M111.293399
 58. Ali M.H., Kabir M.A., Islam M.S., Rahim C.M., Hasan M.K., Islam M.K., et al. Study on precipitating factor of chronic hepatic encephalopathy. *Mymensingh Med J.* 2020;29(4):800–6.
 59. Nguyen D.L., Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: A point of view. *Hepatol Int.* 2014;8(2):447–51. DOI: 10.1007/s12072-013-9497-1
 60. Nardelli S., Lattanzi B., Merli M., Farcomeni A., Gioia S., Ridola L., et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(5):1704–13. DOI: 10.1002/hep.30692
 61. Bellafante D., Gioia S., Faccioli J., Riggio O., Ridola L., Nardelli S. Old and new precipitants in hepatic encephalopathy: A new look at a field in continuous evolution. *J Clin Med.* 2023;12(3):1187. DOI: 10.3390/jcm12031187
 62. Schindler P., Heinzow H., Trebicka J., Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in TIPS: Current approaches and clinical challenges. *J Clin Med.* 2020;9(11):3784. DOI: 10.3390/jcm9113784
 63. Li Y., Guo Y., Wang X., Gao L. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.1007/s00261-023-04095-6
 64. Weissenborn K. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy. *Neurochem Res.* 2015;40(2):265–73. DOI: 10.1007/s11064-014-1416-x
 65. Xu X.Y., Ding H.G., Li W.G., Jia J.D., Wei L., Duan Z.P., et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(36):5403–22. DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5403
 66. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(2):83–127. DOI: 10.3350/cmh.2019.0010n
 67. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. 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(2):715–35. DOI: 10.1002/hep.27210
 68. Amodio P., Montagnese S. Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(2):341. DOI: 10.3390/jcm10020341
 69. Garcia-Pagan J.C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., Mookerjee R.P. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S135–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.027
 70. Rao R., Topiwala A. Alcohol use disorders and the brain. *Addiction.* 2020;115(8):1580–9. DOI: 10.1111/add.15023
 71. Huizenga J.R., Gips C.H., Conn H.O., Jansen P.L. Determination of ammonia in ear-lobe capillary blood is an

- alternative to arterial blood ammonia. *Clin Chim Acta*. 1995;239(1):65–70. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06101-i
72. Barsotti R.J. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr*. 2001;138(1 Suppl):S11–9;discussion S19–20. DOI: 10.1067/mpd.2001.111832
 73. da Fonseca-Wollheim F. Preanalytical increase of ammonia in blood specimens from healthy subjects. *Clin Chem*. 1990;36(8 Pt 1):1483–7.
 74. Rahimi R.S., Safadi R., Thabut D., Bhamidimarri K.R., Pyrsopoulos N., Potthoff A., et al. Efficacy and safety of ornithine phenylacetate for treating overt hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2626–35.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.019
 75. Huizenga J.R., Tangerman A., Gips C.H. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta*. 1992;210(1–2):153–5. DOI: 10.1016/0009-8981(92)90054-t
 76. Huizenga J.R., Gips C.H. Measurements of ammonia in blood. A comparison of three analytical methods. *Tijdschr NVKC*. 1985;10:105–7.
 77. Kajla N. Comparison of arterial vs venous ammonia levels in hepatic encephalopathy. *AMEI's Curr Trends Diagn Treat*. 2019;3(2):59–63.
 78. Lockwood A.H., McDonald J.M., Reiman R.E., Gelbard A.S., Laughlin J.S., Duffy T.E., et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest*. 1979;63(3):449–60. DOI: 10.1172/JCI109322
 79. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N., Hayes P.C., Deutz N.E., Soeters P.B. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*. 2002;36(5):1163–71. DOI: 10.1053/jhep.2002.36497
 80. Bajaj J.S., Bloom P.P., Chung R.T., Hassanein T.I., Padilla-Martinez M., Kayali Z., et al. Variability and lability of ammonia levels in healthy volunteers and patients with cirrhosis: Implications for trial design and clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):783–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000384
 81. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3–4):345–9. DOI: 10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb
 82. McCullough H. A simple micro technique for the determination of blood ammonia and a note on the effect of exercise. *Clin Chim Acta*. 1968;19:101–5. DOI: 10.1016/0009-8981(68)90194-0
 83. Brusilow S.W., Gordes E.H. Ammonia secretion in sweat. *Am J Physiol*. 1968;214(3):513–7. DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.214.3.513
 84. Huizenga J.R., Tangerman A., Gips C.H. Determination of ammonia in biological fluids. *Ann Clin Biochem*. 1994;31(Pt 6):529–43. DOI: 10.1177/000456329403100602
 85. Huizenga J.R., van Dam G.M., Gips C.H. Arterial ammonia with Blood Ammonia Checker II and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta*. 1996;252(1):73–82. DOI: 10.1016/0009-8981(96)06324-3
 86. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):23–9. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2
 87. Henglein-Ottermann D. Influence of ornithine aspartate on the experimentally induced hyperammonemia. Clinical-experimental study. *Ther Ggw*. 1976;115(9):1504–18. (In German).
 88. Zhu Z.Y., Cui D., Gao H., Dong F.Y., Liu X.C., Liu F., et al. Efficient synthesis and activity of beneficial intestinal flora of two lactulose-derived oligosaccharides. *Eur J Med Chem*. 2016;114:8–13. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.007
 89. Levitt D.G., Levitt M.D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:193–215. DOI: 10.2147/CEG.S160921
 90. Won S.M., Oh K.K., Gupta H., Ganesan R., Sharma S.P., Jeong J.J., et al. The link between gut microbiota and hepatic encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8999. DOI: 10.3390/ijms23168999
 91. Caraceni P., Vargas V., Solà E., Alessandria C., de Wit K., Trebicka J., et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021;74(3):1660–73. DOI: 10.1002/hep.31708
 92. Zacharias H.D., Zacharias A.P., Gluud L.L., Morgan M.Y. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012334. DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2
 93. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):9–14. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05582.x
 94. Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):783–92. DOI: 10.1111/jgh.12142
 95. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2
 96. Zhu G.Q., Shi K.Q., Huang S., Wang L.R., Lin Y.Q., Huang G.Q., et al. Systematic review with network meta-analysis: The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):624–35. DOI: 10.1111/apt.13122
 97. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub3
 98. Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(8):767–77. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767
 99. Cheng J., Chen Y., Cao W., Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28232. DOI: 10.1097/MD.00000000000028232
 100. Wang Z., Chu P., Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;13:1–11. DOI: 10.2147/DDDT.S172324
 101. Fu J., Gao Y., Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0267647. DOI: 10.1371/journal.pone.0267647
 102. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B., Srivastava S., Kumar A., Sachdeva S., et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*. 2022;75(5):1194–203. DOI: 10.1002/hep.32255
 103. Butterworth R.F. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2020;35(1):75–81. DOI: 10.1007/s11011-019-00463-8
 104. Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2016;62(3):243–7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.03.243
 105. Ahmed Z., Hassan M., Arif S.F., Aziz M., Iqbal U., Nawaz A., et al. Comparative efficacy of treatment options for the prevention of post-TIPS hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *J Gas-*

- trointestin Liver Dis.* 2023;32(1):70–6. DOI: 10.15403/jgld-4508
106. Liang A., Brar S., Almaghrabi M., Khan M.Q., Qumosani K., Teriaky A. Primary prevention of hepatic encephalopathy post-TIPS: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(38):e35266. DOI: 10.1097/MD.00000000000035266
107. Chang C., Huang C.H., Tseng H.J., Yang F.C., Chien R.N. Real-world experience of the one-year efficacy of rifaximin add-on to lactulose is superior to lactulose alone in patients with cirrhosis complicated with recurrent hepatic encephalopathy in Taiwan. *J Pers Med.* 2021;11(6):478. DOI: 10.3390/jpm11060478
108. Dhiman R.K., Thumbaru K.K., Verma N., Chopra M., Rathi S., Dutta U., et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):800–12.e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047
109. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: An open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):213–20. DOI: 10.2165/11586700-000000000-00000
110. Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S. 4th, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002008
111. Geladari E., Alexopoulos T., Kontogianni M.D., Vasilieva L., Mani I., Alexopoulou A. Mechanisms of sarcopenia in liver cirrhosis and the role of myokines. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(4):392–404. DOI: 10.20524/aog.2023.0804
112. Merli M., Giusto M., Lucidi C., Giannelli V., Pentassuglio I., Di Gregorio V., et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281–4. DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z
113. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):217–20. DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3
114. Holecek M., Kandar M., Sispera L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
115. Davuluri G., Allawy A., Thapaliya S., Rennison J.H., Singh D., Kumar A., et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress. *J Physiol.* 2016;594(24):7341–60. DOI: 10.1113/JP272796
116. Mann G., Mora S., Madu G., Adegoke O.A.J. Branched-chain amino acids: Catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Front Physiol.* 2021;12:702826. DOI: 10.3389/fphys.2021.702826
117. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(45):18162–7. DOI: 10.1073/pnas.1317049110
118. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R., et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017;65(6):2045–58. DOI: 10.1002/hep.29107
119. Butterworth R.F. L-ornithine L-aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: The taming of a vicious cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:8182195. DOI: 10.1155/2019/8182195
120. Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485–521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
121. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533–62. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001
122. Puri P., Dhiman R.K., Taneja S., Tandon P., Merli M., Anand A.C., et al. Nutrition in chronic liver disease: Consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11(1):97–143. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.09.003
123. Ismaiel A., Bucsa C., Farcas A., Leucuta D.C., Popa S.L., Dumitrascu D.L. Effects of branched-chain amino acids on parameters evaluating sarcopenia in liver cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2022;9:749969. DOI: 10.3389/fnut.2022.749969
124. Konstantis G., Pourzitaki C., Chourdakis M., Kitsikidou E., Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1171–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.027
125. Shiraki M., Shimizu M., Moriwaki H., Okita K., Koike K. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. *Hepatol Res.* 2017;47(4):321–27. DOI: 10.1111/hepr.12750
126. Nakanishi H., Kurosaki M., Tsuchiya K., Nakakuki N., Takada H., Matsuda S., et al. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1540–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.005
127. Ohara M., Ogawa K., Suda G., Kimura M., Maehara O., Shimazaki T., et al. L-carnitine suppresses loss of skeletal muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2018;2(8):906–18. DOI: 10.1002/hep4.1207
128. Hiraoka A., Kiguchi D., Ninomiya T., Hirooka M., Abe M., Matsuura B., et al. Can L-carnitine supplementation and exercise improve muscle complications in patients with liver cirrhosis who receive branched-chain amino acid supplementation? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(7):878–84. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001368
129. Hiramatsu A., Aikata H., Uchikawa S., Ohya K., Kodama K., Nishida Y., et al. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):348–55. DOI: 10.1002/hep4.1309
130. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol.* 1993;19(3):424–30. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80553-7
131. Reynolds N., Downie S., Smith K., Kircheis G., Renne M.J. Treatment with L-ornithine L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(Suppl 1):65.

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1».
Контактная информация: benbessonova@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Буверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
Contact information: benbessonova@yandex.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Alexey O Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: bcl72@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Островская Анна Сергеевна — врач-специалист отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: xen59@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Anna Sergeevna Ostrovskaya — Physician at the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Kseniya A. Gulyaeva — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: xen59@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 27.12.2023 Принята: 22.01.2024 Опубликовано: 29.02.2024

Submitted: 27.12.2023 Accepted: 22.01.2024 Published: 29.02.2024