

РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ГИПЕРАММОНИИ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Гипераммониемия – это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины. В статье описаны различные причины и клинические особенности гипераммониемии, связанной с доцирротическими стадиями заболевания печени, особенно с неалкогольной жировой дистрофией. Также приводятся другие этиологические факторы, которые вызывают гипераммониемию различной степени тяжести, от минимальной до очень тяжелой, приводящей к фатальному исходу. Проводится анализ эффективности L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии, а также собственное оригинальное авторское исследование по фармацевтической эквивалентности оригинального и дженерического препаратов L-орнитин-L-аспартата.

Ключевые слова: гипераммониемия, заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз, нецирротическая гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат.

Е.Ю. PLOTNIKOVA, A.S. SUKHICH

Kemerovo State Medical University (KemGMU) of the Ministry of Health of Russia

DIFFERENT TYPES OF HYPERAMMONEMIA IN CLINICAL PRACTICE

Hyperammonemia is a metabolic disorder, which is caused as a result of high levels of ammonia present in the blood. Hyperammonemia is related to severe liver diseases, primarily to cirrhosis in 90% of cases. Non-cirrhotic causes should be considered in the remaining 10%. The article describes various causes and clinical features of hyperammonemia related to the pre-cirrhotic stages of liver disease, especially to non-alcoholic fatty dystrophy. The authors also provide other etiologies that cause hyperammonemia of varying severity, from minimal to very severe, leading to fatal outcome. The paper provides an analysis of the efficacy of L-ornithine-L-aspartate in hyperammonemia, and the results of own original author's pharmaceutical equivalence study of the original and generic drug L-ornithine-L-aspartate.

Keywords: hyperammonemia, liver diseases, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, fibrosis, non-cirrhotic hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate.

Гипераммониемия формируется под воздействием различных факторов, наиболее распространенные причины связаны с нарушениями печени. Этиология ее сложна, и исследователи продолжают изучать феномен. Патофизиологические механизмы нецирротической гипераммониемической энцефалопатии также являются многофакторными. Несмотря на редкость этого диагноза, этот феномен заслуживает изучения [1]. Русский ученый профессор И.П. Павлов и соавт. впервые описали связь между аммиаком (NH_3) и печеночной энцефалопатией (ПЭ) еще в 1893 г., но подробное исследование изменений биохимии NH_3 при болезнях печени началось в 1950-х гг. [2, 3]. Несмотря на многочисленные исследования, многогранная патофизиология гипераммониемии, в т. ч. роль NH_3 , остается недостаточно понятной и сегодня [4, 5].

Клиницисты обычно считают, что на формирование ПЭ в значительной степени влияет дефект метаболизма NH_3 в печени, вызванный бактериальным дезаминированием белка в толстой кишке [6]. В середине прошлого века терапевтические вмешательства были направлены на попытки ограничить этот предполагаемый источник NH_3 путем колэктомии [7, 8], позже появились более щадящие медицинские вмешательства, такие как приме-

нение неабсорбируемых дисахаридов и антибиотиков [9]. Хотя это медикаментозная терапия имеет определенную эффективность, ясно, что ряд иных процессов в дополнение к дезаминированию белка в толстой кишке играет важную роль в производстве NH_3 .

В таблице представлен количественный вклад основных N-метаболизирующих органов (желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень, почки, головной мозг и мышцы) в четыре первичных метаболита N (мочевина, NH_3 , глутамин (Gln) и аланин) [10–20]. Результаты в таблице следует рассматривать как очень упрощенные попытки оценить количественно роль различных органов в метаболизме соединений N, баланс азота и вклад этих органов в концентрацию NH_3 в плазме крови.

Данные для мочевины в таблице основаны на простых оценках метаболического баланса. Экскреция почечной мочевины является основным N-экскреторным механизмом у млекопитающих. Стандартная диета человека содержит около 85 г белка в день [21], что соответствует примерно 13,6 г N [22] или 1М N/70 кг/день. В устойчивом состоянии это потребление должно быть сбалансировано с выделением N 1М/день, которое происходит через мочу (~ 82%), фекалии (~ 15%) и кожу (~ 3%). Азот мочи – это прежде всего мочевина (~ 87%), NH_3

Таблица. Постпрандиальные показатели кровотока и первичных метаболитов N человека

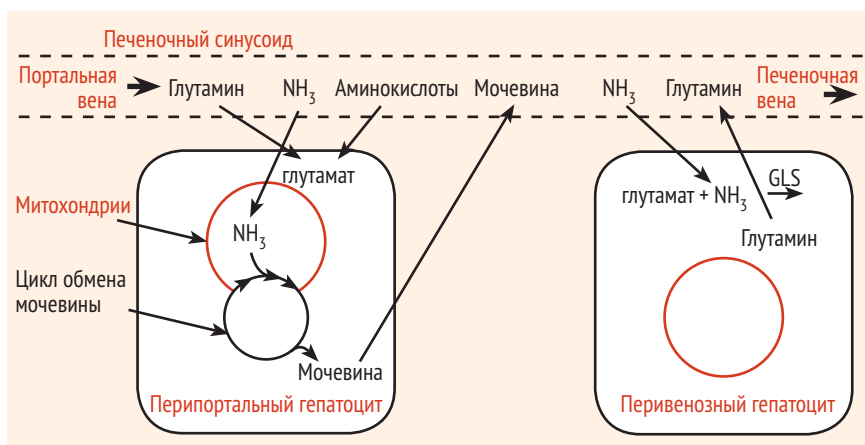
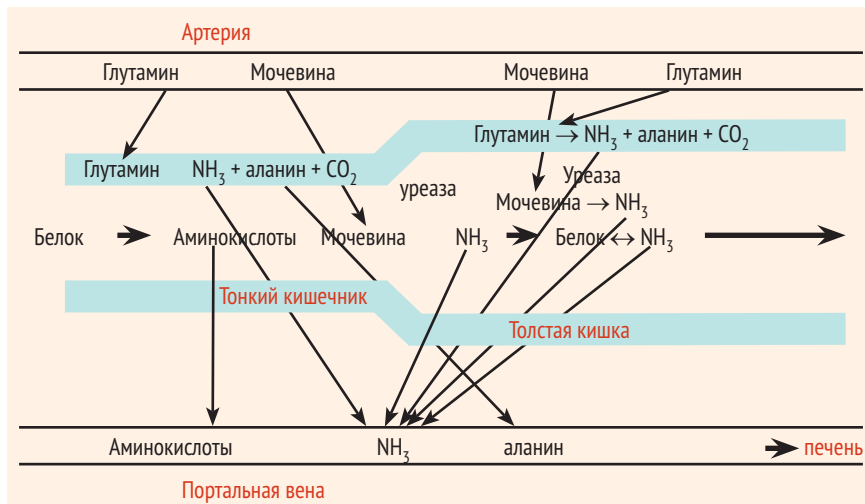
Орган/система	Поток крови (л/мин/70 кг)	Органный баланс (М) (мкм/мин/70 кг; + продуцирование; - чистая поглощаемость)			
		Мочевина	Глутамин	Аланин	Аммиак
Желудочно-кишечный тракт	1,1 (вена портальная)	- 61	- 50	+ 21	+ 66
Печень	0,45 (печеночная артерия)	+ 305	+ 2,3	- 82	- 75
Почки	1,24	- 244	- 30	+ 13	15
Головной мозг	0,78	0	- 20	0	0
Мышцы	1	0	97,96	+ 48	- 6

(~ 6%) и креатинин (~ 7%) [23]. Мочевина синтезируется только в печени. Как показано на *рисунке 1*, печень метаболизирует аминокислоты через трансаминирование в 1-глутамат, который переносится в митохондрии печени и дезаминируется глутаматдегидрогеназой. Этот процесс высвобождает NH_3 , который немедленно превращается в мочевины и циклически переходит в цитозоль. Следует подчеркнуть, что NH_3 , продуцируемый метаболизмом митохондриального метаболизма печени, полностью захватывается и превращается в мочевины и, следовательно, напрямую не влияет на системный NH_3 . Наилучшим доказательством в пользу этой концепции является то, что внутривенная инфузия аминокислот со скоростью, примерно в три раза превышающей нормальное потребление белка, увеличивала скорость экскреции мочевины в четыре раза, повышала концентрацию мочевины в крови на 10000 мкМ, но не оказывала заметного эффекта на концентрацию NH_3 в плазме крови (норма около 30 мкМ) [24].

Системный NH_3 является побочным продуктом метаболизма мочевины, глутамина и аланина. Нормальная артериальная плазма NH_3 составляет 12–40 мкМ, со значительными вариациями, полученными лабораториями, использующими разные методики [26]. В *таблице* приведено среднее нормальное значение NH_3 плазмы 30 мкМ. Величина NH_3 плазмы относительно постоянна, она не изменяется значительно после еды [27]. Поскольку метаболизм человеческого азота NH_3 незначителен, концентрация его в артериальной крови должна быть равна концентрации в венозной системе.

ЖКТ является основным источником NH_3 , который определяет кон-

центрацию в плазме. На основе ряда более ранних исследований [28, 29] известно, что NH_3 «...производится главным образом в толстой кишке, где бактерии метаболизируют белки и другие азот-содержащие продукты в аммиак» [30]. Существует три различных пути синтеза NH_3 в кишечнике (*рис. 2*). Мочевина диффундирует из крови в просвет кишечника, где гидролизуется до NH_3 и CO_2 бак-

Рисунок 1. Процессы, связанные с балансом N в печени [25]**Рисунок 2. Процессы, связанные с балансом NH_3 в желудочно-кишечном тракте [25]**

териальной уреазой. Как указано пунктирной стрелкой на рисунке 2, проницаемость слизистой оболочки в толстой кишке ограничивает скорость, с которой мочевины может проникать в ее просвет. Второй процесс – это пристеночный метаболизм глутамина слизистой оболочкой кишечника. Третий процесс – бактериальное дезаминирование мальабсорбированного белка в толстой кишке. Бактериальный метаболизм аммиака имеет важное клиническое значение, поскольку это мишень для лечения ПЭ, которое направлено на снижение продукции ЖКТ- NH_3 , для чего важно понимание местоположения и типы вовлеченных в процесс бактерий.

Существует неопределенность в отношении важного клинического вопроса о месте метаболизма NH_3 в ЖКТ. На этот вопрос можно было бы окончательно ответить, определяя концентрацию NH_3 в венах различных сегментов ЖКТ. Из измерений концентрации NH_3 и скорости течения в портальной и верхней брыжеечных венах свиньи van Berlo и соавт. [31] оценивали, что «...более 75% общего кишечного NH_3 было получено в тонкой кишке». Van der Hulst и соавт. [32] сообщили о концентрациях 65, 33 и 30 мкМ соответственно в венах тощей кишки, подвздошной кишки и ободочной кишки у пациентов во время абдоминальных оперативных вмешательств по поводу опухолей органов желудочно-кишечного тракта. Хотя они не измеряли скорость кровотока, но, зная, что общий объем кровотока в тонкой кишке примерно в пять раз быстрее, чем в толстой кишке [33], измерения концентрации NH_3 показали, что около 80% NH_3 продуцируется в тонкой кишке. В связи с такими аргументами обычное представление о том, что NH_3 в ЖКТ продуцируется в основном бактериями толстой кишки, вызывает сомнения.

Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины

Гипераммониемия – это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Печеночная энцефалопатия, клинически развернутая, описана в отечественной и зарубежной литературе достаточно подробно, приведены классификации, схемы лечения. Хотя непосредственное последствие гипераммониемии вызывает энцефалопатию и смерть, длительная минимальная гипераммониемия может быть связана с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и т. д. [34]. Поэтому поддержание низких уровней содержания аммиака в крови будет важно не только для лечения гипераммониемии, но и для предотвращения или замедления развития нейродегенеративных заболеваний.

Гипераммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев. В остальных 10% следует учитывать нецирротические причины. Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов

с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная. Знание клиницистом о нецирротической гипераммониемической энцефалопатии может способствовать ранней диагностике и иницированию иногда спасающего жизнь лечения. В нашей статье мы хотим уделить внимание доцирротическим и нецирротическим формам гипераммониемии.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний печени – стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз. Развитие фиброза является самым важным фактором, способствующим заболеваемости и смертности, связанной с НАСГ. Звездчатые клетки печени (HSCs) ответственны за выработку внеклеточного матрикса в условиях гепатоцеллюлярного воспаления (повреждения) и являются ключевыми клетками, участвующими в развитии фиброза. В экспериментальных моделях и у пациентов с НАСГ редуторный ген фермента мочевины и экспрессия белка снижаются, что приводит к функциональному снижению способности *in vivo* к синтезу мочевины и последующей гипераммониемии на доцирротической стадии НАЖБП. Было выявлено, что аммиак активирует HSCs *in vivo* и *in vitro*. Гипераммониемия в контексте НАСГ может поэтому способствовать развитию фиброза. Таким образом, аммиак является потенциальной мишенью для профилактики развития фиброза у пациентов с НАСГ [35]. Аналогичные данные были получены на экспериментальных моделях Jalan R. и соавт.: «...аммиак вызывает вредные морфологические и функциональные эффекты на HSCs *in vitro*» [36]. Та же группа авторов еще в одном исследовании отмечает «раннее увеличение аммиака – особенность неалкогольной жировой болезни печени, выбор агента для понижения аммиака позволяет уменьшить прогрессию НАЖБП и уровень фиброза» [37]. Еще одна группа авторов разработала методику определения внутрипеченочного аммиака как маркера и потенциального фактора повреждения печени при НАЖБП на доклинической стадии, они сделали вывод, что «накопление аммиака увеличивается у пациентов при НАЖБП с повышенной степенью лобулярного воспаления и гемоцитостазом плазмы» [38].

Vicente Felipo и соавт. оценили вклад гипераммониемии и воспаления в индукцию минимальных когнитивных нарушений [39]. Они проанализировали наличие минимальных когнитивных нарушений с использованием батареи психологических тестов PHES, измерили уровни аммиака и воспалительных цитокинов IL-6 и IL-18 в крови пациентов с различными типами печеночных или дерматологических заболеваний, в разных классах гипераммониемии и/или воспаления. Наблюдение включало исследуемых: 1) контрольную группу без воспаления или гипераммониемии; 2) с циррозом печени, с гипераммониемией и воспалением; 3) НАЖБП, с воспалением без гипераммониемии; 4) НАСГ, с воспалением и умеренной гипераммониемией; 5) псориаз, с воспалением без гипераммониемии; 6) келоид, с воспалением и гипераммониемией. Полученные данные выявили, что у пациентов с заболеваниями печени когнитивные нарушения могут

появиться до прогрессирования цирроза, если уровень гипераммониемии и воспаления достаточно высок. Пять из 11 пациентов с НАСГ без цирроза печени имели когнитивные нарушения, связанные с гипераммониемией и воспалением. Пациенты с келоидом проявляли когнитивные нарушения, связанные с гипераммониемией и воспалением, при отсутствии заболевания печени. Результаты уровня аммониемии и интерлейкинов во всех группах представлены на рисунке 3.

Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная

Российские исследователи изучали уровень аммониемии у пациентов с доцирротическими заболеваниями печени. Е.А. Агеева и С.А. Алексеенко определяли уровень аммиака в крови у 17 практически здоровых лиц ($24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л) и у 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с 1–2-й стадией фиброза ($56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л) ($p < 0,01$). В выводах своего исследования авторы отметили, что «гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии» [40]. П.О. Богомолов, А.О. Буеверов и соавт. оценивали уровень аммониемии у 42 пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1), с минимальной или низкой активностью аминотрансфераз и минимальным фиброзом печени – уровень аммиака в крови составил 145,4 мкмоль/л [41].

В ряде случаев гипераммониемия вообще не связана с патологией печени. Большинство случаев гипераммониемии в педиатрической популяции обусловлено дефектами ферментов орнитинового цикла. 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 [42–44]. По этиологии нецирротическую гипераммониемию можно подразделить на следующие группы [45].

Увеличение производства аммиака

1. Инфекции мочевинообразующими агентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, дифтерия, *Mycobacterium genavense*, простой герпес [46].
2. Гематоонкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [47].
3. Трансплантация органов.
4. Нагрузка белков и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные

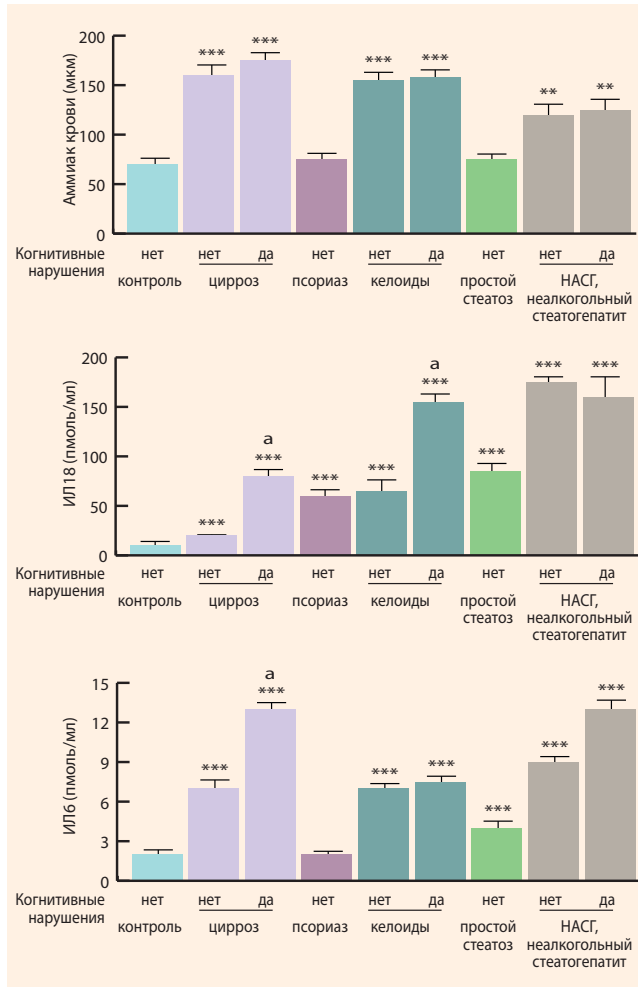
кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Снижение выделения аммиака

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

За последние годы в литературе описаны случаи гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [48]. RYGB ассоциируется со многими терапевтическими и хирургическими осложнениями. Существует ряд послеоперационных осложнений RYGB, возникающих в течение 30 дней после операции, включая смерть (0,2%), венозную тромбозмическую болезнь (0,4%), повтор-

Рисунок 3. Уровни аммиака и интерлейкинов в крови у пациентов с различными заболеваниями печени и кожи



ную интубацию трахеи (0,4%) и дальнейшие хирургические вмешательства (5,2%), которые описаны в Bariatric Surgery (LABS) [49]. Отсроченные осложнения включают синдром короткой кишки с последующей гипотрофией, гипогликемией, дефицитом витаминов, мальабсорбцией жира [50], саркопенией, гипоальбуминемией. Были задокументированы различные неврологические осложнения, в т. ч. нейропатия зрительного нерва, миелопатии, полинейропатии, энцефалопатии [48]. В ряде отчетов описаны пациенты с тяжелой и часто смертельной гипераммониемической энцефалопатией [49–61]. В ранее описанных случаях предполагаемые механизмы гипераммониемии включали в себя дефицит карнитина/питания и расстройство мочевого пузыря [52]. Гипераммониемическая энцефалопатия после бариатрической хирургии в контексте нормальных тестов функции печени является диагностически сложной для врачей, представляет собой недооцененное осложнение после RYGB, при котором смертность приближается к 50%. Высокий риск этого осложнения установлен у женщин (возрастная группа от 34 до 69 лет) без установленной болезни печени [62]. Точный механизм гипераммониемии у таких пациентов до конца не ясен, но постепенно появляются данные о поддержке причинно-следственной связи между триадой гипераммониемии, пищевыми осложнениями после бариатрической хирургии и функциональным дефицитом ферментов цикла мочевины. Строгий скрининг отдельных метаболических показателей (например, аммиака в плазме крови, цинка и сывороточного альбумина) у пациентов с высоким риском может способствовать раннему выявлению этого клинического объекта. Ранняя диагностика, активная профилактика и лечение – единственные ключи к улучшению выживаемости этих пациентов.

Гипераммониемия в контексте НАСГ может способствовать развитию фиброза. Таким образом, аммиак является потенциальной мишенью для профилактики развития фиброза у пациентов с НАСГ

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммионогенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака посредством активирования уреазы путем лечения основного заболевания или добавления промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [63]. Стандартные методы лечения гипераммониемии многократно описаны, в т. ч. и авторами этой статьи [64]. Приводим более подробно данные о роли L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией.

Данные, используемые в этой публикации, являются результатом поиска в различных электронных базах данных, таких как Cochrane Trials Register, MEDLINE, PubMed, Medscape или Google Scholar, с использованием терминов: L-орнитин-L-аспартат (LOLA), орнитин аспартат, орнитин, Нера-Merz, дефицит орнитина, гипераммониемия,

печеночная энцефалопатия, НАЖБП, НАСГ и цирроз печени. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и в биосинтезах пролина и полиаминов. Полиамины считаются основными для синтеза ДНК и репликации клеток и, как было показано, стимулируют регенерацию печени. Было показано *in vitro*, *in vivo* и в перфузированных органах, что синтез мочевины из аммиака ограничен эндогенным орнитином и что орнитин может фармакологически способствовать образованию мочевины в большей степени, чем любое подавление аммиака другими способами. Применение LOLA в высоких дозах уменьшало высокий уровень аммиака в крови, вызванный либо хлоридом аммония, либо перегрузкой пищевым белком, либо как клиническое осложнение цирроза. В здоровом состоянии и при правильном питании L-орнитин и L-аспартат синтезируются *de novo* в достаточных количествах, но при заболеваниях, повреждениях тканей, органной недостаточности, чрезмерной метаболической недостаточности роста, беременности или дефиците фермента мочевины эти аминокислоты необходимо включать в пищевой рацион. Обзор имеющихся данных показывает, что существует прямое и косвенное (в результате физиологии) научное обоснование диетического использования LOLA в зависимости от физиологических, метаболических или патологических состояний человека. При условном дефиците орнитина ежедневное добавление LOLA в дозах около 1 г/день является безопасным [65].

Pérez Hernández J.L. и соавт. проанализировали 48 источников (17 с использованием PubMed, 12 с использованием Medline и 19 с использованием базы данных Cochrane). Из них шесть были выбраны как удовлетворяющие критериям включения. В этих публикациях было рандомизировано 623 пациента. Полученные авторами научные данные подтвердили эффективность инфузий LOLA в лечении клинической энцефалопатии у пациентов с печеночной недостаточностью, было показано, что препарат улучшает нейропсихиатрический статус и снижает уровень сывороточного содержания аммиака с низкой частотой побочных эффектов (менее 5%) [66].

Goh E.T. и соавт. провели серьезный метаанализ 29 исследований с 1891 участником. Они сравнивали: L-орнитин-L-аспартат против плацебо или отсутствие вмешательства; L-орнитин-L-аспартат по сравнению с другими активными агентами, такими как неабсорбируемые дисахариды, антибиотики, пробиотики или аминокислоты с разветвленной цепью. Анализ продемонстрировал, что L-орнитин-L-аспартат может снизить смертность, уменьшить проявления печеночной энцефалопатии и предотвратить серьезные побочные эффекты по сравнению с плацебо или без лечения [67, 68].

L-орнитин-L-аспартат (LOLA), стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [69]. Глутаминсинтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Важным является и то, что аспартат встраивается в цикл Кребса,

т. е. увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитина-L-аспартат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитинный цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии.

У пациентов с заболеваниями печени когнитивные нарушения могут появиться до прогрессирования цирроза, если уровень гипераммониемии и воспаления достаточно высок

L-орнитин:

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

L-аспартат:

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

Сегодня в России существует полноценный источник – оригинальный препарат L-орнитина и L-аспартата (LOLA) Гепе-Мерц (Hepa-Merz 3000, Merz Pharmaceuticals GmbH, Германия). Недавно появился российский джене-

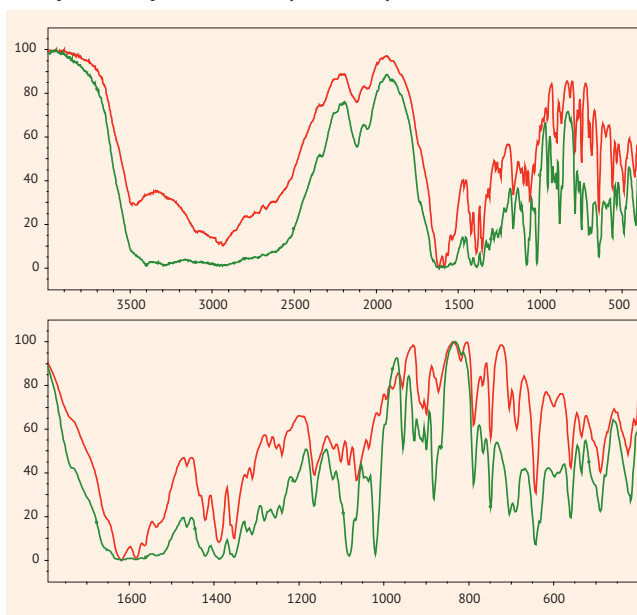
рик LOLA. Мы провели фармакохимический анализ с углубленным исследованием этого препарата под торговыми марками Гепе-Мерц и Орнитин российского производства (Орнитин 3 г). В наших исследованиях использован метод ИК-спектроскопии, широко применяемый для анализа и идентификации различных классов фармакологически активных веществ и лекарственных препаратов. Для анализа использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрометр ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн 4000–400 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 25. Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемого образца. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы «Fspec» (версия 4.0.0.2 для Windows®, ООО «Мониторинг», Россия).

Визуальный анализ позволил выявить отличия между полученными спектрами, видны все полосы действующего вещества (рис. 4). При анализе результатов исследования обнаружены расхождения в спектрах гранул, обусловленные как основным веществом, так и наличием индивидуальных вспомогательных веществ в их составе.

Образец Орнитин российский характеризует наличие широкой полосы 1716 см⁻¹, характерное для ν (C=O) в недиссоциированных карбоксильных группах. Подобная полоса наблюдается в нативном образце аспарагиновой кислоты 1688 см⁻¹. Данная полоса исчезает при образовании ассоциата с орнитином.

Из представленных данных видно, что между полученными спектрами существуют некоторые отличия. Для препаратов Гепе-Мерц и Орнитин российский характерно наличие полосы 1164 см⁻¹, соответствующей валент-

Рисунок 4. ИК-спектры Гепе-Мерца (красный) и Орнитина российского (зеленый)



ным колебаниям несопряженной связи C-N. Для всех образцов, в т. ч. стандартов орнитина и аспарагиновой кислоты, характерно наличие полосы 1310 см^{-1} , что, по нашему мнению, обусловлено симметричными колебаниями N^+H_3 . В свою очередь, маятниковые колебания прослеживаются при 788 см^{-1} . При этом интенсивность полосы при 788 см^{-1} выше для образцов препаратов, тогда как более высокая интенсивность при 1310 см^{-1} соответствует стандартам. Общим для всех образцов и смесей стандартов орнитина и аспарагиновой кислоты является наличие около 1420 см^{-1} , характерное для валентных колебаний ν_s карбокси аниона. Известно, что полосы поглощения 1620 и 1520 см^{-1} свидетельствуют о наличии δ_s и δ_{as} аминокрупп N^+H_3 в цвиттер-ионах и катионах.

Современные методы лечения гипераммониемии нацелены на уменьшение аммиогенеза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака посредством активирования уреазогенеза путем лечения основного заболевания или добавления промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина

Все исследуемые образцы обладают полосой около 1620 см^{-1} ($\pm 2\text{ см}^{-1}$), тогда как у препаратов полоса 1520 смещена и соответствует значению 1536 см^{-1} , а для стандартных образцов и ассоциатов – 1506 см^{-1} . Таким образом, по данным ИК-спектроскопии возможно сопоставле-

ние отличительных характеристик орнитина и его ассоциата с аспарагиновой кислотой, а также выявление вариантов ионизации. Ассоциат «орнитин-кислота – аспарагиновая кислота» может существовать в различных вариантах внутренней соли. На основании полученных данных ИК-спектроскопии по совокупности индивидуальных характеристик ИК-спектра можно идентифицировать лекарственные препараты по производителю, т. к. они имеют различия. Необходимо оценить дополнительно фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность препаратов. Таких данных в доступных источниках мы не нашли.

Таким образом, механизм действия L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) указывает на целесообразность включения данного препарата как для лечения больных с печеночной недостаточностью, особенно осложненной печеночной энцефалопатией, так и для доцирротической и нецирротической гипераммониемии. Исходя из того, что нарушение аммиачного обмена возникает сразу же с поражением печени, очевидно, что L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) 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 (Гепа-Мерц) у больных печеночной недостаточностью и ПЭ улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cichoż-Lach H, Michalak A. Current pathogenic aspects of hepatic encephalopathy and noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. *World J Gastroenterol*, 2013 Jan 7, 19(1): 26–34.
2. 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. *Arch Exp Pathol Pharmacol*, 1893, 32(3–4): 161–210.
3. Shawcross DL, Damink SW, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab Brain Dis*, 2005, 20(3): 169–179.
4. Rose CF. Ammonia-lowering strategies for the treatment of hepatic encephalopathy. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(3): 321–331.
5. Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res*, 2017, 6: 1637.
6. McDermott WV, Jr, Victor M, Point WW. Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 1962, 267(17): 850–854.
7. McDermott WV, Jr. Treatment of ammonia intoxication by exclusion of the colon. *Gastroenterology*, 1966, 51(5): 721–723.
8. Gluud LL, Dam G, Borre M, et al. Lactulose, rifaximin or branched chain amino acids for hepatic encephalopathy: what is the evidence? *Metab Brain Dis*, 2013, 28(2): 221–225.
9. Bates RG, Pinching GD. Acidic dissociation constant of ammonium ion at 0° to 50°C, and the base strength of ammonia. *J Res Natl Bur Stand* (1977), 1949, 42: 419–430.
10. Hagenfeldt L, Eriksson S, Wahren J. Influence of leucine on arterial concentrations and regional exchange of amino acids in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)*, 1980, 59(3): 173–181.
11. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G. Effects of chronic renal insufficiency and metabolic acidosis on glutamine metabolism in man. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(4): 391–397.
12. Cooper AJ, Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev*, 1987, 67(2): 440–519.
13. Meyer JS, Gotoh F, Akiyama M, Toshitake S. Monitoring cerebral blood flow and oxygen, glucose, lactate and ammonia metabolism. *Circ Res*, 1967, 21(5): 649–660.
14. van de Poll MC, Lighthart-Melis GC, Damink SW, et al. The gut does not contribute to systemic ammonia release in humans without portosystemic shunting. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 295(4): G760–G765.
15. Levitt DG. PKQuest Java: free, interactive physiologically based pharmacokinetic software package and tutorial. *BMC Res Notes*, 2009, 2: 158.
16. Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*, 2002, 36(5): 1163–1171.
17. Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin Physiol*, 1986, 6(4): 365–379.
18. Nomura F, Ohnishi K, Terabayashi H, et al. Effect of intrahepatic portal-systemic shunting on hepatic ammonia extraction in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1994, 20(6): 1478–1481.
19. McDermott WV, Adams RD, Riddell AG. Ammonia metabolism in man. *Ann Surg*, 1954, 140(4): 539–556.
20. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G, Gurreri G. Effects of chronic renal insufficiency and metabolic acidosis on glutamine metabolism in man. *Clin Sci Mol Med*, 1978, 55(4): 391–397.
21. Fulgoni VL, 3rd Current protein intake in America: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(5): 1554S–1557S.
22. Mariotti F, Tomé D, Mirand PP. Converting nitrogen into protein: beyond 6.25 and Jones' factors. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2008, 48(2): 177–184.
23. Matthews DE, Campbell RG. The effect of dietary protein intake on glutamine and glutamate nitrogen metabolism in humans. *Am J Clin Nutr*, 1992, 55(5): 963–970.
24. Rudman D, DiFulco TJ, Galambos JT, Smith RB, 3rd, Salam AA, Warren WD. Maximal rates of excretion and synthesis of urea in normal and cirrhotic subjects. *J Clin Invest*, 1973, 52(9): 2241–2249.
25. Levitt DG, Levitt MD. 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.
26. Vela CI, Padilla FJ. Determination of ammonia concentrations in cirrhosis patients: still confusing after all these years? *Ann Hepatol*, 2011, 10(Suppl 2): S60–S65.
27. Walker MC, Hill RC, Guilford WG, Scott KC, Jones GL, Buerge CD. Postprandial venous ammonia

Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК
ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ*.**

**АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**.**



1

ОЧИЩАЕТ

ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

2

НОРМАЛИЗУЕТ

«ПЕЧЕНОЧНЫЕ» ПРОБЫ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)***

3

СНИЖАЕТ

ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

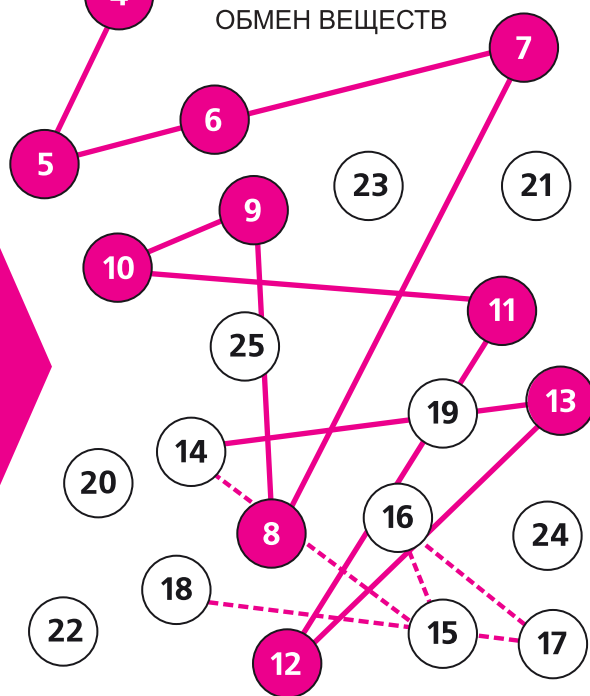
4

УЛУЧШАЕТ

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом
гастроэнтерологов России при
жировой болезни печени (НАЖБП)

Для диагностики пациентов
используйте Тест связи чисел
на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии».
**R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833.
***Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

- concentrations in the diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 2001, 15(5): 463–466.
28. Deutz NE, Reijnen PL, Athanasas G, Soeters PB. Post-operative changes in hepatic, intestinal, splenic and muscle fluxes of amino acids and ammonia in pigs. *Clin Sci (Lond)*, 1992, 83(5): 607–614.
 29. Wolpert E, Phillips SF, Summerskill WH. Ammonia production in the human colon: effects of cleansing, neomycin and acetohydroxamic acid. *N Engl J Med*, 1970, 283(4): 159–164.
 30. Nevah MI, Fallon MB. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome and systemic complications of liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2016: 1577–1590.
 31. van Berlo CL, van Leeuwen PA, Soeters PB. Porcine intestinal ammonia liberation: influence of food intake, lactulose and neomycin treatment. *J Hepatol*, 1988, 7(2): 250–257.
 32. van der Hulst RR, von Meyenfeldt MF, Deutz NE, Soeters PB. Glutamine extraction by the gut is reduced in depleted [corrected] patients with gastrointestinal cancer. *Ann Surg*, 1997, 225(1): 112–121.
 33. Delaney JP, Custer J. Gastrointestinal blood flow in the dog. *Circ Res*, 1965, 17(5): 394–402.
 34. Butterworth RF, Giguère J-F, Michaud J, Lavoie J, Layrargues GP. Ammonia: Key factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Mol Chem Neuropathol*, 1987, 6: 1–12.
 35. Thomsen KL, De Chiara F, Rombouts K, Vilstrup H, Andreola F, Mookerjee RP, Jalan R. Ammonia: A novel target for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Med Hypotheses*. 2018 Apr, 113: 91–97.
 36. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 823–833.
 37. De Chiara, Habtensson A, Davies N, Andreola F, Rombouts K, Arias N, Thomsen KL, Jalan R. Early increase in ammonia is a feature of non-alcoholic fatty liver disease and the ammonia lowering drug, ornithine phenylacetate (OCR-002) prevents progression of fibrosis in a rodent model. *F. J Hepatol*, 2017, 66(1): S170.
 38. Gutiérrez-de-Juan V, de Davallillo SL, Fernández-Ramos D, Barbier-Torres L et al. A morphological method for ammonia detection in liver. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173914.
 39. Felipe V, Urios A, Montesinos E, Molina I, García-Torres ML, Civera M, Olmo JA, Ortega J, Martínez-Valis J, Serra MA, Cassinello N, Wassel A, Jordá E, Montoliu C. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2012 Mar, 27(1): 51–8.
 40. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2015, 6: 24–26. / Ageeva EA, Alekseenko SA. Hyperammonemia occurs in patients with chronic liver disease at the pre-cirrhotic stage, 32.4% of patients had recurring, reversible elevations in ammonia levels. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2015, 6: 24–26.
 41. Богомолов П.О., Бугаев О.А., Уварова О.В., Мацеевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (Предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР»). *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 5: 3–8. / Bogomolov PO, Bugaev OA, Uvarova OV, Matzievich MV. Hyperammonemia in patients with hepatic disease at the pre-cirrhotic stage: is this possible? (Preliminary results of SMART RADAR study). *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2013, 5: 3–8.
 42. 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.
 43. Panloui 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.
 44. Schultz RE, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child*, 2000, 82: 390–391.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2009, 361: 445–454.
 50. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. *J Gen Intern Med*, 2008 Feb, 23(2): 210–213.
 51. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology*, 2007, 68: 1843–1850.
 52. 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.
 53. 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.
 54. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 210–213.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
 58. Fennes A, Boland CR, Lepe R, Rivera-Torres P, Spechler SJ. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med*, 2008, 121: e1–e2.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Fennes AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*, 2015 Apr, 23(4): 746–9.
 62. Nagarur A, Fennes AZ. Late presentation of fatal hyperammonemic encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2017 Jan, 30(1): 41–43.
 63. 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015 Nov, 39(8): 977–85.
 64. Matoori S, Leroux J-C. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 90: 55–68.
 65. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2013, 2: 41–50. / Plotnikova EYu. The role of L-ornithine-L-aspartate in the complex treatment of patients with hyperammonemia. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii Gepatologii*, 2013, 2: 41–50.
 66. Sikorska H, Cianciara J, Wiercińska-Drapało A. Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency. *Pol Merkuri Lekarski*, 2010 Jun, 28(168): 490–5.
 67. Pérez Hernández JL, Higuera de la Tijera F, Serralde-Zúñiga AE, Abdo Francis JM. Critical analysis of studies evaluating the efficacy of infusion of L-ornithine L-aspartate in clinical hepatic encephalopathy in patients with liver failure. *Ann Hepatol*, 2011 Jun, 10(Suppl 2): S66–9.
 68. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018 May 15, 5: CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
 69. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab Brain Dis* 2002, 17: 221–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотникова Екатерина Юрьевна – д.м.н., 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; e-mail: eka-pl@rambler.ru

Сухих Андрей Сергеевич – к.м.н., доцент ЦНИЛ ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России