

Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции

Е.Ю. Плотникова✉, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

М.Н. Силькова, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, margov@inbox.ru

Л.К. Исаков, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, isakovy@inbox.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

Резюме

Астения и утомляемость – это наиболее часто встречающиеся синдромы у пациентов с заболеваниями печени, которые существенно влияют на качество жизни. Распространенность утомляемости при хронических заболеваниях печени составляет от 50 до 85%. Хотя был достигнут некоторый прогресс в понимании процессов, которые могут вызывать утомление в целом, основные причины утомляемости, связанной с заболеванием печени, остаются не совсем понятны. В частности, многие исследования предполагают, что утомляемость, связанная с заболеванием печени, вероятно, возникает в результате изменений нейротрансмиссии в головном мозге на фоне гипераммониемии. Гипераммониемия – это метаболическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем аммиака – азотсодержащего соединения. В настоящем обзоре описывается гипераммониемия, которая, вероятно, важна в патогенезе утомляемости, связанной с заболеванием печени. Аммиак является сильнодействующим нейротоксином, его повышенное содержание в крови может вызывать неврологические признаки и симптомы, которые могут быть острыми или хроническими в зависимости от основной патологии. Гипераммониемию следует распознать на ранней стадии и немедленно начать лечение, чтобы предотвратить развитие опасных для жизни осложнений, таких как отек головного мозга и кома. В статье приводятся патофизиологические механизмы влияния гипераммониемии на состояние психоvegetативного статуса пациентов с заболеваниями печени, а также перечисляются основные принципы лечения. Значительная часть статьи уделена L-орнитину-L-аспартату, который эффективен при астении и утомляемости для снижения уровня гипераммониемии при хронических заболеваниях печени с помощью множества хорошо изученных механизмов.

Ключевые слова: астения, утомляемость, аммиак, гипераммониемия, хронические заболевания печени, L-орнитин-L-аспартат

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Силькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции. *Медицинский совет*. 2021;(21-1):95–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction

Ekaterina Yu. Plotnikova✉, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

Margarita N. Sinkova, <https://orcid.org/0000-0001-7604-5481>, eka-pl@rambler.ru

Leonid K. Isakov, <https://orcid.org/0000-0003-0487-3880>, eka-pl@rambler.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

Abstract

Asthenia and fatigue are the most common syndromes in patients with liver disease, which significantly affects their quality of life. The prevalence of fatigue in chronic liver diseases is from 50% to 85%. While some progress has been made in understanding the processes that can cause fatigue in general, the underlying causes of fatigue associated with liver disease remain not well understood. In particular, many data suggest that fatigue associated with liver disease likely results from changes in neurotransmission in the brain against the background of hyperammonemia. Hyperammonemia is a metabolic state characterized by an increased level of ammonia, a nitrogen-containing compound. The present review describes hyperammonemia, which is likely important in the pathogenesis of fatigue associated with liver disease. Ammonia is a potent neurotoxin, its elevated blood levels can cause neurological signs and symptoms that can be acute or chronic, depending on the underlying pathology. Hyperammonemia should be recognized early, and immediately treated to prevent the development of life-threatening complications, such as, swelling of the brain and coma. The article gives pathophysiological mechanisms of influence of hyperammonemia on state of psychovegetative status of patients with liver diseases, also lists basic principles of treatment. A significant part of the article is devoted to L-ornithine-L-aspartate, which is effective in asthenia and fatigue to reduce the level of hyperammonemia through a variety of well-studied mechanisms in chronic liver diseases.

Keywords: asthenia, fatigue, ammonia, hyperammonemia, chronic liver diseases, L-ornithine-L-aspartate

For citation: Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(21-1):95–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром, астения (от греч. *ἀσθένεια* – бессилие) – патологическое состояние, характеризующееся быстро наступающей усталостью после активности обычной интенсивности. Ключевыми словами в астении являются утомляемость, усталость и слабость. В англоязычной литературе усталость и утомляемость обозначаются одним словом – *fatigue*. В отечественной научной литературе различают эти два близких понятия. Утомление – это уменьшение работоспособности в ходе выполнения физической или умственной нагрузки, а усталость – это субъективное ощущение утомляемости [1]. Астения характеризуется устойчивым снижением активности организма в результате хронического перенапряжения и (или) истощения при соматическом заболевании, не проходит после обычного отдыха. Аналогично феномену боли астения может возникать при реальной опасности истощения энергетических ресурсов (инфекционные и соматические заболевания), при предположительной или потенциальной угрозе такого истощения (астении при перегрузках, авитаминозе и пр.), а также при воображаемой угрозе (субъективно неразрешимые психологические конфликты). Астения может развиваться на фоне метаболических нарушений, при инфекционных, соматических, эндокринных заболеваниях, операциях, психофизиологических перегрузках и т. п.¹

АСТЕНИЯ И УТОМЛЯЕМОСТЬ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Оценки распространенности астении отличаются в разных исследованиях. Однако в общей популяции она колеблется от 5 до 7%. Для пациентов первичной медико-санитарной помощи распространенность увеличивается до 10–25% [2], а у лиц с хроническими заболеваниями распространенность широко варьируется в зависимости от заболевания (от 20 до 60%) [3]. Распространенность утомляемости при хронических заболеваниях печени (ХЗП) составляет от 50 до 85% [4]. Астения и утомляемость – это наиболее часто встречающиеся синдромы при ХЗП, которые чаще всего побуждают людей посетить врача [5]. Астения и утомляемость сопровождают аутоиммунные, вирусные и алкогольные гепатиты и циррозы, первичный билиарный холангит, склерозирующий холангит и другие холестатические типы ХЗП. Относительно недавно исследователи установили, что утомляемость также может быть связана с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [6]. Такое отставание в распознавании утомляемости при НАЖБП/НАСГ, по мнению авторов, отчасти объясняется тем, что НАЖБП/НАСГ только недавно были описаны как клинические заболевания и считаются «тихими» с низким уровнем симптомов. Кроме того, роль печени в патогенезе утомления недостаточно изучена, и ее часто связывают с другими причинами, такими как вегетативная дисфункция, малоподвижный образ жизни и патологическая дисфункция гипоталамо-гипофизарной оси [7].

Выделяют периферический и центральный виды астении или утомления. Периферическое утомление является результатом нервно-мышечной дисфункции, происходящей из механизмов нецентральной нервной системы, и обычно клинически проявляется слабостью [8–11]. Этот тип утомления может также включать метаболические изменения в мышцах, такие как усиление ацидоза периферических мышц при физической нагрузке [12]. Хотя изменения в метаболизме мышц выявляются у пациентов с некоторыми ХЗП как периферическое утомление в целом, это имеет значение для пациентов при прогрессирующем заболевании печени, а также циррозе и печеночной недостаточности, которые часто связаны с мышечным катаболизмом и саркопенией [8]. Центральная утомляемость возникает из-за изменений в центральной нервной системе (ЦНС) и определяется как неспособность инициировать и (или) поддерживать концентрацию внимания и физическую активность, требующие самомотивации [8–10]. Центральное утомление возникает в результате изменения нейротрансмиссии в головном мозге [8, 11, 12] и часто тесно связано с другими психоневрологическими жалобами, которые считаются вторичными по отношению к измененной центральной нейротрансмиссии, а именно с депрессией и тревогой [13]. Что является основной причиной нарушения центральной и периферической нейротрансмиссии при заболеваниях печени, рассмотрим далее.

СИНДРОМ ГИПЕРАММОНИЕМИИ – ПРИЧИНА УТОМЛЯЕМОСТИ И АСТЕНИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Гипераммониемия – это метаболическое состояние, характеризующееся повышенным уровнем аммиака – азотсодержащего соединения. Нормальный уровень аммиака в организме зависит от возраста. Гипераммониемия может быть результатом различных врожденных и приобретенных состояний, при которых аммиак выступает основным токсином. Гипераммониемия может также возникать как часть заболеваний, которые связаны с другими различными метаболическими нарушениями. Обычно аммиак вырабатывается в толстой и тонкой кишке, откуда он транспортируется в печень, где посредством цикла Кребса – Гензелейта превращается в мочевины. Мочевина – водорастворимое соединение, которое выводится через почки. Уровень аммиака повышается, если печень не может метаболизировать это токсичное соединение в результате ферментативного дефекта или гепатоцеллюлярного повреждения. Уровень аммиака может также повыситься, если портальная кровь попадает в большой круг кровообращения [14, 15]. Гипераммониемия у взрослых связана в 90% случаев с серьезным заболеванием печени. Однако эту метаболическую аномалию можно увидеть при многих других

¹ Астенический синдром: мифы и реальность. Режим доступа: [http://www.chelsma.ru/files/misc/astenicheskii_sindrom\(1\).pdf](http://www.chelsma.ru/files/misc/astenicheskii_sindrom(1).pdf); Российское общество психиатров. Астения. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/education/slide/112>.

заболеваниях, которые необходимо выявлять. Аммиак является сильнодействующим нейротоксином, его повышенные уровни в крови могут вызывать неврологические признаки и симптомы, которые могут быть острыми или хроническими в зависимости от основной патологии. Гипераммониемию следует распознать на ранней стадии и немедленно начать лечение, чтобы предотвратить развитие опасных для жизни осложнений, таких как отек головного мозга и кома. Стратегии лечения различаются в зависимости от этиологии.

Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ) непредсказуемо и часто требует госпитализации в реанимационное отделение [16, 17]. Прогноз для этих пациентов плохой, если нет возможности трансплантации печени: годовая выживаемость обычно не превышает 40% [18, 19]. Кроме того, минимальная ПЭ связана со значительным влиянием на качество жизни и повышенным риском развития явной ПЭ, госпитализации и смерти. Несмотря на прогресс в понимании ПЭ и разработку новых методов лечения, последние данные указывают на то, что она по-прежнему является основной причиной повторной госпитализации и смертности при ХЗП [19].

Из всех кандидатов в нейротоксины, которые были изучены за последнее столетие для объяснения нейропсихиатрического фенотипа у пациентов с заболеваниями печени, аммиак исследовался и обсуждался наиболее широко. Самая первая публикация о связи между аммиаком и ПЭ вышла почти сто лет назад (1922), когда была обнаружена причинно-следственная связь между аммиаком и мясной интоксикацией у собак с портокавальным шунтом [20]. Позже (в 1954) о значении портально-системного шунтирования при циррозе в патогенезе ПЭ сообщили S. Sherlock et al. [21]. Они измерили уровни аммиака в периферической и печеночной венозной крови у пациентов с ХЗП после перорального приема хлорида аммония и показали, что аммиак может попадать в системный кровоток через кишечник, проходя через цирротическую печень и (или) обходя ее через портально-системные коллатерали. Потому это было определено термином «портально-системная ПЭ». Этот циркулирующий аммиак способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, где он вызывает каскад пагубных воздействий на мозг [22]. Когда аммиак достигает мозга, его метаболизм в основном зависит от синтеза глутамина, который находится почти исключительно в астроцитах [23, 24]. В физиологических состояниях глутаминсинтетаза (GS) действует со своей максимальной скоростью, тем самым эффективно превращая аммиак в глутамин. Однако в условиях гипераммониемии мозг становится менее эффективным в удалении аммиака из-за недостаточной активации GS и отсутствия альтернативного пути его удаления [25]. Концентрация глутамина заметно увеличена в головном мозге животных и пациентов с ПЭ [26, 27]. Было высказано предположение, что аммиак является одним из факторов ингибирования метаболизма глутамина [28]. Повышенный уровень цитозольного глутамина создает осмотический градиент и тем самым способствует характерным морфоло-

гическим изменениям и небольшому набуханию астроцитов при хронической гипераммониемии, известной как астроцитоз Альцгеймера II типа [29]. Аммиак увеличивает транспорт ароматической аминокислоты триптофана через гематоэнцефалический барьер. Возникающее в результате повышенное содержание серотонина в головном мозге является причиной анорексии, нарушения циркадных ритмов, которые обычно наблюдаются при хронической гипераммониемии.

Кроме того, изменения при гипераммониемии связаны с экспрессией ключевых белков астроцитов (глиальный фибриллярный кислый белок – БФК) [30, 31] и бензодиазепиновых рецепторов периферического типа [32, 33], что способствует изменению морфологии астроцитов и их дисфункции. Помимо отека головного мозга различной степени и дисфункции астроцитов, ПЭ при ХЗП, по-видимому, характеризуется глобальным (индуцированным аммиаком) угнетением функции ЦНС. Причины этого:

- 1) увеличение ингибирующей нейротрансмиссии (в основном посредством влияния нейромедиаторов системы глутамата) [34];
- 2) снижение БФК [35];
- 3) снижение потребления кислорода и оксигенации мозга [36, 37];
- 4) снижение церебрального энергетического обмена [38].

Все эти факторы, по-видимому, тесно взаимосвязаны, и визуализирующие исследования у пациентов с циррозом и хронической гипераммониемией показывают аналогичные закономерности перераспределения скорости церебрального метаболизма глюкозы, характеризующиеся уменьшением корковой и увеличением определенных подкорковых областей [39], в которых наблюдается подавление метаболизма и нейротрансмиссии, индуцированное аммиаком [40]. Связь между ПЭ и нарушением энергетического обмена была впервые предложена в 1955 г. [41]. Исследования показали, что основные процессы, такие как гликолиз, цикл трикарбоновых кислот (ТС) [42] и цепь переноса электронов (ЕТС) [43], серьезно страдают от аммиака. Повышенная скорость гликолиза является хорошо известным феноменом при ПЭ и гипераммониемии.

Недавно открытая область изучения патогенеза ПЭ – клеточное старение астроцитов, вызванное аммиаком. Было описано, что посредством зависимости от синтеза глутамина аммиак может индуцировать старение активных форм кислорода (ROS), активацию белка p53 и ингибиторов клеточного цикла (p21 и GADD45a) [44]. Другое исследование описывает роль гемоксигеназы-1 в индуцированном аммиаком ингибировании пролиферации астроцитов в культурах [45]. Хотя в настоящее время окончательно не изучено, играет ли старение астроцитов роль в развитии когнитивных нарушений при ПЭ, но доказано, что когнитивная дисфункция у всех пациентов, перенесших острый эпизод ПЭ, исчезает не полностью и даже может сохраняться после трансплантации печени.

Все больше данных указывают на тот факт, что гипераммониемия и системное воспаление не являются двумя отдельными механизмами, определяющими тяжесть ПЭ, они работают синергетически, делая мозг более восприимчивым к их взаимному воздействию. Этот синергизм позже был подтвержден на животных моделях ХЗЛ, показав, что введение токсина (липополисахаридов – ЛПС) приводит к гипераммониемии, отеку мозга и коме [46, 47]. С другой стороны, было показано, что снижение уровня аммиака в крови защищает мозг от последующего дозирования ЛПС, предполагая, что не только воспаление делает мозг более восприимчивым к воздействию аммиака, но и наоборот [48]. Кроме того, сама по себе гипераммониемия может напрямую вызывать активацию микроглии и нейровоспаление и, по-видимому, играет роль в иммуносупрессии [49, 50]. Индукция гипераммониемии у крыс связана с нарушением фагоцитарной активности нейтрофилов, что способствует развитию системного воспаления и различных инфекций [51].

Таким образом, гипераммониемия приводит к повреждению и дисфункции нервных клеток, изменениям микроглии, нейровоспалению, которые, в свою очередь, определяют синдром ПЭ различной степени тяжести. Клинически в зависимости от тяжести этот синдром характеризуется когнитивными и моторными нарушениями, выраженной астенизацией, утомляемостью, нарушением циркадных ритмов, психическими нарушениями и т. п. При диагностике ПЭ используют различные психометрические тесты, в т. ч. тест связи чисел и др. Из инструментальных методов применяют электроэнцефалографию или нейрофизиологический тест на критическую частоту мерцания, компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию мозга. Все эти методики имеют высокую чувствительность, но не специфичность.

Долгое время в литературе отсутствовали какие-либо данные по измерению уровня аммониемии. Часто встречались комментарии авторов, что клиническая ценность измерений аммиака на сегодняшний день все еще неясна, поскольку уровни в плазме не всегда коррелируют с тяжестью и исходом [52] и в разных клинических ситуациях действие аммиака на мозг может быть разным. Влияющими на эту ситуацию факторами могут быть такие особенности цирроза, как воспаление, недоедание, уровень натрия, саркопения, сопутствующие заболевания, почечная дисфункция/недостаточность и желудочно-кишечное кровотечение (высокая кишечная белковая нагрузка). A. Potnis et al. оценили распространенность ПЭ у американских пациентов при циррозе печени и получили следующие данные: в 2018 г. 536 856 взрослых американцев имели диагноз цирроза (распространенность 0,21%), ПЭ была выявлена у 201 858 пациентов с циррозом печени, повышение уровня сывороточного аммиака > 21 $\mu\text{моль/л}$ (принят авторами за верхнюю границу нормы) было выявлено приблизительно у 196 000 пациентов. Наличие аммиака на уровне > 21 $\mu\text{моль/л}$ было примерно у 97% выборки пациентов с циррозом и ПЭ, что достоверно согласуется с ролью аммиака в этиологии ПЭ [53].

Гипераммониемия нередко наблюдается уже на доцирротическом этапе ХЗП [54]. Иногда она вообще не связана с печеночной патологией. Ряд синдромов с гипераммониемией в педиатрической практике обусловлены дефектами ферментов орнитинового цикла. Во взрослой практике частичный дефицит ферментов проявляется только во время тяжелых состояний, таких как послеродовой стресс, парентеральное питание с высоким потреблением азота, трансплантация сердца и легких, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки и желудочно-кишечные кровотечения [55, 56]. Нецирротическую гипераммониемию этиологически можно подразделить на несколько групп [57]:

1) инфекции мочевинообразующими агентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, дифтерия, *Mycobacterium genavense*, простой герпес [58];

2) гематологические и онкологические заболевания: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [59];

3) трансплантация органов;

4) белковая нагрузка и увеличение белкового катаболизма: тяжелые физические упражнения или травмы, общее парентеральное питание, судороги, голод, депривация сна и отдыха, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Нарушения выделения аммиака:

1) портосистемные шунты, в т. ч. врожденные внутрипеченочные и внепеченочные;

2) уретросигмоидостомия;

3) лекарственные препараты: глицин, вальпроевая кислота, карбамазепин, рибавирин, салицилаты, сульфадиазин, пириметамин.

4) врожденные нарушения метаболизма: в орнитинном цикле, в метаболизме пирувата, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, [54].

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ

Фармакотерапия для лечения ПЭ изначально была традиционно нацелена на кишечник. Двумя основными видами лечения в текущей рутинной клинической практике являются неабсорбируемые дисахариды (например, лактулоза), топический кишечный антибиотик рифаксимин или другие кишечные антибактериальные средства (метронидазол, неомицин и др.) и набор аминокислот (естественный метаболит) L-орнитин-L-аспартат (LOLA). Пробиотики хорошо переносятся, естественны и безопасны и подходят для длительного лечения ПЭ [60]. Пробиотики могут улучшить параметры барьера слизистой оболочки кишечника, что, возможно, способствует снижению уровня аммиака и улучшению когнитивных функций. J.S. Vajaj et al. продемонстрировали значительную частоту уменьшения ПЭ и отличную приверженность у пациентов с циррозом после приема пробиотического йогурта с потенциалом долгосрочного его применения [61]. Еще один новый подход к восстановлению дисбактериоза кишечника – это трансплантация фекальной

микробиоты. В доклинических исследованиях было доказано, что трансплантация фекальной микробиоты может эффективно снизить уровень аммиака [62, 63]. В России данный метод для лечения ПЭ в настоящий момент не применяется.

LOLA представляет собой смесь двух эндогенных аминокислот – L-орнитина и L-аспартата. LOLA можно вводить перорально или парентерально. Преимущества LOLA для снижения уровня аммиака в крови и, следовательно, для лечения ПЭ известны уже 50 лет. За это время были проведены многочисленные рандомизированные клинические испытания и связанные с ними метаанализы для установления эффективности LOLA в лечении ПЭ при циррозе [64]. LOLA обеспечивает важные субстраты как для уреагеноза, так и для синтеза глутамина. Синтез мочевины – необратимый, специфичный для печени процесс, локализованный в основном в перипортальных гепатоцитах [65]. L-орнитин стимулирует выработку фермента карбамоилфосфатсинтетазы, необходимого для данного процесса. L-орнитин, который также является активатором орнитинкарбамоилтрансферазы и субстратом синтеза мочевины, почти полностью участвует в активации цикла мочевины, ведущего к детоксикации аммиака, особенно в условиях нарушения активности ферментов цикла мочевины, как у пациентов с циррозом [66, 67].

Влияние LOLA на синтез и распад мышечного белка, а также на обмен и включение лейцина в мышцы было исследовано с использованием методов стабильных изотопов у пациентов с циррозом, гипераммониемией и саркопенией [68, 69]. Однократная инфузия LOLA 5 г/ч была неэффективной, но инфузии в течение 7 дней восстановили чувствительность мышечного метаболизма к белковому питанию, а катаболизм белка ингибировался повторными инфузиями. Результаты исследования, в котором снижение уровня аммиака в крови на фоне применения комбинации LOLA и антибиотика рифаксимины привело к восстановлению протеостаза скелетных мышц у крыс с шунтированием портакавала, привели к предположению, что стратегии снижения уровня аммиака с использованием LOLA могут обратить вспять саркопению при циррозе [70].

Сообщения о нормализации уровня ферментов печени, билирубина и протромбинового времени, а также об улучшении показателей по шкалам Чайлда – Тюркотта – Пью (Child – Turcotte – Pugh) и MELD (Model for end stage liver disease – модель (шкала) для оценки терминальных стадий заболевания печени) продолжают появляться в литературе, представляющей исследования эффектов LOLA у пациентов с циррозом печени [71]. В большинстве случаев улучшение маркеров функции печени сопровождалось уменьшением гипераммониемии и ПЭ. Было предложено два основных механизма для объяснения гепатопротекторного действия LOLA при ХЗП. Эти механизмы включают антиоксидантные свойства глутатиона, синтезируемого из L-орнитина посредством трансаминирования в глутамат [72], а также повышенный синтез оксида азота из-за увеличения производства L-аргинина из L-орнитина через элементы цикла мочеви-

ны. Предыдущие исследования у пациентов с циррозом [73], а также работы на экспериментальной модели хронической печеночной недостаточности [74] подтверждают, что введение LOLA действительно приводит к накоплению L-глутамата и L-аргинина. Поскольку L-аргинин является облигатным субстратом для NO-синтазы (NOS), можно ожидать, что увеличение его доступности приведет к увеличению NOS с последующим увеличением микроперфузии печени [75].

Доказательная база эффективности LOLA для снижения уровня аммиака в крови и лечения ПЭ при циррозе печени очень серьезная. Кокрейновская гепатобилиарная группа в 2018 г. проанализировала более 150 исследований с применением LOLA при различных стадиях ПЭ: от минимальной до клинически выраженной [76]. Выводы данного анализа подтвердили, что LOLA снижает уровень аммиака в крови и таким образом «может оказывать благотворное влияние на людей с ПЭ или помогать им оставаться ее развитие» [76].

Таким образом, гипераммониемия в большинстве случаев прямо или косвенно определяет наличие астении, утомляемости и других психовегетативных синдромов у пациентов с заболеваниями печени. А препараты, применяемые при ПЭ, – антибактериальные кишечные агенты, лактулоза, пробиотики и LOLA. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» также в серьезной доказательной форме озвучил эти выводы [77].

При этом в российской версии аннотации к препарату Адемметионин год назад появилось новые показания: повышенная утомляемость при ХЗП и энцефалопатия, в т. ч. ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.)². В инструкции в разделе «Противопоказания» написано: генетические нарушения, влияющие на метиониновый цикл и (или) вызывающие гомоцистинурию и (или) гипергомоцистеинемию (дефицит цистатионин бета-синтазы, нарушение метаболизма витамина B₁₂).

Общеизвестно, что при алкоголизме очень часто диагностируются гипергомоцистеинемия и B₁₂-дефицитная анемия. Об этом достаточно много написано в литературе [78–81]. Например, A. Gibson et al. продемонстрировали, что даже 2 нед. умеренного потребления алкоголя (красного вина или водки) приводит к повышению гомоцистеина и снижению фолиевой кислоты и витамина B₁₂ [82]. Воздействие сочетания гипергомоцистеинемии и алкоголя вызывает повреждения мозга, сосудов, когнитивные нарушения и неврологические осложнения, которые могут привести к серьезным цереброваскулярным заболеваниям, таким как инсульт или деменция [83]. Вероятно, прежде, чем назначать Адемметионин при алкогольных поражениях печени, нужно исследовать уровень витамина B₁₂, а также метиониновый обмен, в т. ч. и уровень гомоцистеина.

Во многих нероссийских инструкциях по применению Адемметионина, в т. ч. и итальянских (Италия – родина Адемметионина) в разделе «Меры предосторожности»

² Адемметионин (Adamethioninum). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1785.htm; Гептрал® (Heptral®). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_965.htm.

обязательно написано, что «у пациентов с прецирротическим и цирротическим состояниями или гипераммониемией после перорального приема Адеметионина следует контролировать уровень аммиака»³. Фактически на фоне приема Адеметионина существует риск усиления гипераммониемии, что может усугубить ПЭ, привести к астении, утомляемости и другим нейropsychическим расстройствам, являющимся признаками ПЭ. В российской инструкции Адеметионина написано: «Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. При цирротических и прецирротических состояниях на фоне гиперазотемии следует тщательно контролировать уровень азота в крови»⁴. Но ведь аммиак и мочевина с креатинином не синонимы, это разные показатели белкового обмена. Даже начинающий гастроэнтеролог знает, что на фоне лечения L-орнитином-L-аспаратом при уменьшении уровня аммиака в крови повышается мочевина и наблюдается положительная нейropsychическая динамика у пациентов с ХЗП и ПЭ. Кстати, в тех европейских странах, где Адеметионин зарегистрирован как лекарственный препарат, в инструкции в разделе «Показания» прописано только одно – депрессивные синдромы⁵.

Адеметионин, участвуя в метаболизме серотонина, повышает его уровень, чем определяется его хороший антидепрессивный эффект. Но при ПЭ уровень серотонина повышен за счет нарушений, описанных ранее в ста-

ть, и вызывает анорексию и другие осложнения ПЭ. Из приведенного выше следует, что при астении и утомлении на фоне заболеваний печени нужно прежде, чем назначать Адеметионин, обязательно исследовать уровень аммиака, гомоцистеина, витамина В₁₂. Желательно российскую инструкцию адеметионина привести в единобразии с зарубежными инструкциями, особенно с итальянской инструкцией препарата Самур (оригинальный Адеметионин).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, именно LOLA (смесь заменимых аминокислот L-орнитина и L-аспартата в соотношении 1 : 1) эффективен при астении и утомляемости для снижения уровня гипераммониемии с помощью множества хорошо изученных механизмов, которые включают оптимизацию метаболических путей (мочевина и синтез глутамин), и ответственен за печеночный катаболизм аммиака по остаточным перипортальным и перивенозным гепатоцитам при ХЗП. LOLA также обладает потенциальными гепатозащитными свойствами, включающими выработку антиоксиданта глутатиона и оксида азота, приводит к улучшению микроциркуляции в печени. Кроме того, LOLA предотвращает развитие саркопении при циррозе печени, приводя к улучшению утилизации аммиака скелетными мышцами. Сегодня в России зарегистрирован и широко применяется в лечении гипераммониемии оригинальный препарат LOLA Гепа-Мерц (Непа-Мерц 3000, «Мерц Фармасьютикалз ГмБХ», Германия).

Поступила / Received 09.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы

1. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;(1):40–45. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/astenicheskiy_sindrom_problemy_dagnostiki_i_terapii.html.
2. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D., Ware N.C., Lee J., Thoyer E. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2759–2765. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410240067007>.
3. Swain M.G. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887052/>.
4. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. <https://doi.org/10.1155/2006/624832>.
5. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., Younossi Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669–3683. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3669>.
6. Newton J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):214–219. <https://doi.org/10.1159/000282089>.
7. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6–19. <https://doi.org/10.1111/liv.13919>.
8. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.006>.
9. Patidar K.R., Bajaj J.S. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):953–954. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4067-8>.
10. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489–1491. <https://doi.org/10.1111/liv.12784>.
11. Stinton L., Swain M.G. Fatigue in cirrhosis: is transplant the answer? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):103–105. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.036>.
12. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>.
13. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G749–G761. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00184.2011>.
14. Upadhyay R., Bleck T.P., Busl K.M. Hyperammonemia: What Urea-lylly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;8512721. <https://doi.org/10.1155/2016/8512721>.
15. Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9122-5>.
16. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–475. <https://doi.org/10.1007/BF01320309>.
17. Bajaj J.S., Reddy K.R., Tandon P., Wong F., Kamath P.S., Garcia-Tsao G. et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200–208. <https://doi.org/10.1002/hep.28414>.
18. Cordoba J., Ventura-Cots M., Simón-Talero M., Amorós A., Pavesi M., Vilstrup H. et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60(2):275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
19. Romero-Gómez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic

- liver failure. *J Hepatol.* 2015;62(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.005>.
20. Matthews S.A. Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol.* 1922;59:459–460.
 21. Sherlock S., Summerskill W.H., White L.P., Phear E.A. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet.* 1954;267(6836):454–457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91874-7).
 22. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):95–102. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9112-7>.
 23. Martinez-Hernandez A., Bell K.P., Norenberg M.D. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science.* 1977;195(4284):1356–1358. <https://doi.org/10.1126/science.14400>.
 24. Norenberg M.D., Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979;161(2):303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4).
 25. Cooper A.J., Mora S.N., Cruz N.F., Gelbard A.S. Cerebral ammonia metabolism in hyperammonemic rats. *J Neurochem.* 1985;44(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07159.x>.
 26. Lavoie J., Giguère J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Neurochem.* 1987;49(3):692–697. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb00949.x>.
 27. Cooper A.J., Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev.* 1987;67(2):440–519. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.440>.
 28. Matheson D.F., van den Berg C.J. Ammonia and brain glutamine: inhibition of glutamine degradation by ammonia. *Biochem Soc Trans.* 1975;3(4):525–528. <https://doi.org/10.1042/bst0030525>.
 29. Norenberg M.D. The Astrocyte in Liver Disease. *Adv Cell Neurobiol.* 1981;2:303–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-008302-2.50013-4>.
 30. Bélanger M., Desjardins P., Chatauret N., Butterworth R.F. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002;41(2–3):155–160. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00037-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00037-2).
 31. Neary J.T., Whittemore S.R., Zhu Q., Norenberg M.D. Destabilization of glial fibrillary acidic protein mRNA in astrocytes by ammonia and protection by extracellular ATP. *J Neurochem.* 1994;63(6):2021–2027. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062021.x>.
 32. Desjardins P., Bandeira P., Raghavendra Rao V.L., Ledoux S., Butterworth R.F. Increased expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor-isoquinoline carboxamide binding protein mRNA in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1997;758(1–2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00339-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00339-9).
 33. Giguère J.F., Hamel E., Butterworth R.F. Increased densities of binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand [³H]PK 11195 in rat brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1992;585(1–2):295–8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91222-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91222-z).
 34. Hermenegildo C., Montoliu C., Llansola M., Muñoz M.D., Gaztelu J.M., Miñana M.D., Felipo V. Chronic hyperammonemia impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in cerebellar neurons in culture and in the rat in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(10):3201–3209. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00329.x>.
 35. James I.M., Garassini M. Effect of lactulose on cerebral metabolism in patients with chronic portosystemic encephalopathy. *Gut.* 1971;12(9):702–704. <https://doi.org/10.1136/gut.12.9.702>.
 36. Iversen P., Sørensen M., Bak L.K., Waagepetersen H.S., Vafaee M.S., Borghammer P. et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2009;136(3):863–871. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.057>.
 37. Dam G., Keiding S., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H., Bak L.K. et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology.* 2013;57(1):258–265. <https://doi.org/10.1002/hep.25995>.
 38. McCandless D.W., Schenker S. Effect of acute ammonia intoxication on energy stores in the cerebral reticular activating system. *Exp Brain Res.* 1981;44(3):325–330. <https://doi.org/10.1007/BF00236570>.
 39. Lockwood A.H., Murphy B.W., Donnelly K.Z., Mahl T.C., Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1993;18(5):1061–1068. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180508>.
 40. Felipo V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67(4):259–279. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00019-9).
 41. Bessman S.P., Bessman A.N. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J Clin Invest.* 1955;34(4):622–628. <https://doi.org/10.1172/JCI103111>.
 42. Lai J.C., Cooper A.J. Neurotoxicity of ammonia and fatty acids: differential inhibition of mitochondrial dehydrogenases by ammonia and fatty acyl coenzyme A derivatives. *Neurochem Res.* 1991;16(7):795–803. <https://doi.org/10.1007/BF00965689>.
 43. Kosenko E., Felipo V., Montoliu C., Grisolia S., Kaminsky Y. Effects of acute hyperammonemia in vivo on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria. *Metab Brain Dis.* 1997;12(1):69–82. <https://doi.org/10.1007/BF02676355>.
 44. Görg B., Karababa A., Shafiqullina A., Bidmon H.J., Häussinger D. Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy. *Glia.* 2015;63(1):37–50. <https://doi.org/10.1002/glia.22731>.
 45. Görg B., Karababa A., Schütz E., Paluschinski M., Schimpf A., Shafiqullina A. et al. O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2019;71(5):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.020>.
 46. Wright G., Davies N.A., Shawcross D.L., Hodges S.J., Zwillingmann C., Brooks H.F. et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology.* 2007;45(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/hep.21599>.
 47. Pedersen H.R., Ring-Larsen H., Olsen N.V., Larsen F.S. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol.* 2007;47(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.026>.
 48. Marini J.C., Broussard S.R. Hyperammonemia increases sensitivity to LPS. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.12.015>.
 49. Rodrigo R., Cauli O., Gomez-Pinedo U., Agusti A., Hernandez-Rabaza V., Garcia-Verdugo J.M., Felipo V. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;139(2):675–684. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.040>.
 50. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C. et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–1212. <https://doi.org/10.1002/hep.22474>.
 51. Kerbert A.J.C., Jalan R. Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *F1000Res.* 2020;9:312. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22183.1>.
 52. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–349. <https://doi.org/10.1023/b:mbr.0000043980.74574.eb>.
 53. Potnis A., VanMeter S., Stange J. Prevalence of Hepatic Encephalopathy from a Commercial Medical Claims Database in the United States. *Int J Hepatol.* 2021;8542179. <https://doi.org/10.1155/2021/8542179>.
 54. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. *Медицинский совет.* 2018;(14):34–42. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-34-42>.
 55. Summar M.L., Barr F., Dawling S., Smith W., Lee B., Singh R.H. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 Suppl):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.05.002>.
 56. Panlaqui O.M., Tran K., Johns A., McGill J., White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1922–1924. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1217-2>.
 57. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F., Kumashiro R., Abe H., Tanikawa K. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000468724>.
 58. Ghatak T., Azim A., Mahindra S., Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(3):415–416. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.117079>.
 59. Nott L., Price T.J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1702–1711. <https://doi.org/10.1080/10428190701509822>.
 60. Jiang S.M., Jia L., Zhang M.H. Probiotic and lactulose: influence on gastrointestinal flora and pH value in minimal hepatic encephalopathy rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9996–10000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537956/>.
 61. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M., Hafeezullah M., Varma R.R., Franco J. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x>.
 62. Shen T.C., Albenberg L., Bittinger K., Chehoud C., Chen Y.Y., Judge C.A. et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest.* 2015;125(7):2841–2850. <https://doi.org/10.1172/JCI79214>.
 63. Wang W.W., Zhang Y., Huang X.B., You N., Zheng L., Li J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2017;23(38):6983–6994. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6983>.
 64. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
 65. Häussinger D., Steeb R., Kaiser S., Wettstein M., Stoll B., Gerok W. Nitrogen metabolism in normal and cirrhotic liver. *Adv Exp Med Biol.* 1990;272:47–64. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8_3.

66. Hadjihambi A., Khetan V., Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12):1685–1695. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.931372>.
67. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>.
68. Girard G., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase activities in liver, brain, and skeletal muscle. *Dig Dis Sci*. 1992;37(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1007/BF01300297>.
69. Desjardins P., Rao K.V., Michalak A., Rose C., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis*. 1999;14(4):273–280. <https://doi.org/10.1023/a:1020741226752>.
70. 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):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
71. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Novel Insights and Translation to the Clinic. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1021-4>.
72. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(6):384–387. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.19126>.
73. 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):424–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80553-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80553-7).
74. Rose C., Michalak A., Rao K.V., Quack G., Kircheis G., Butterworth R.F. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 1999;30(3):636–640. <https://doi.org/10.1002/hep.510300311>.
75. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70(3):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.08.001>.
76. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Glud 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>.
77. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотнокова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;(12):4–23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>.
78. Nanchahal K., Ashton W.D., Wood D.A. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol*. 2000;29(1):57–64. <https://doi.org/10.1093/ije/29.1.57>.
79. Mennen L.I., de Courcy G.P., Guillard J.C., Ducros V., Zarebska M., Bertrais S. et al. Relation between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):334–338. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.334>.
80. Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Chandler C.J. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2367S–2372S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2367S>.
81. Cravo M.L., Glória L.M., Selhub J., Nadeau M.R., Camilo M.E., Resende M.P. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):220–224. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>.
82. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S., Sharpe P.C., Mercer C., Patterson C.C. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study. *QJM*. 2008;101(11):881–887. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn112>.
83. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K., Tyagi S.C., Tyagi N. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(12):2474–2481. <https://doi.org/10.1111/acer.13234>.

References

1. Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya = Effective Pharmacotherapy, Neurology and Psychiatry*. 2012;(1):40–45. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/astenicheskiy_sindrom_problemy_dagnostiki_i_terapii.html.
2. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D., Ware N.C., Lee J., Thoyer E. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med*. 1993;153(24):2759–2765. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410240067007>.
3. Swain M.G. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci (Lond)*. 2000;99(1):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10887052/>.
4. Swain M.G. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*. 2006;20(3):181–188. <https://doi.org/10.1155/2006/624832>.
5. Gerber L.H., Weinstein A.A., Mehta R., Younossi Z.M. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2019;25(28):3669–3683. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3669>.
6. Newton J.L. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2010;28(1):214–219. <https://doi.org/10.1159/000282089>.
7. Swain M.G., Jones D.E.J. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches. *Liver Int*. 2019;39(1):6–19. <https://doi.org/10.1111/liv.13919>.
8. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2014;18(1):157–163. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.006>.
9. Patidar K.R., Bajaj J.S. Tired of Hepatitis B? *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):953–954. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4067-8>.
10. Austin P.W., Gerber L., Karrar A.K. Fatigue in chronic liver disease: exploring the role of the autonomic nervous system. *Liver Int*. 2015;35(5):1489–1491. <https://doi.org/10.1111/liv.12784>.
11. Stinton L., Swain M.G. Fatigue in cirrhosis: is transplant the answer? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(2):103–105. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.036>.
12. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain interactions in inflammatory liver diseases: implications for fatigue and mood disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;35:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.009>.
13. D'Mello C., Swain M.G. Liver-brain inflammation axis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G749–G761. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00184.2011>.
14. Upadhyay R., Bleck T.P., Busl K.M. Hyperammonemia: What Urea-lylly Need to Know: Case Report of Severe Noncirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy and Review of the Literature. *Case Rep Med*. 2016;8512721. <https://doi.org/10.1155/2016/8512721>.
15. Olde Damink S.W., Jalan R., Dejong C.H. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9122-5>.
16. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–475. <https://doi.org/10.1007/BF01320309>.
17. Bajaj J.S., Reddy K.R., Tandon P., Wong F., Kamath P.S., Garcia-Tsao G. et al. The 3-month readmission rate remains unacceptably high in a large North American cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2016;64(1):200–208. <https://doi.org/10.1002/hep.28414>.
18. Cordoba J., Ventura-Cots M., Simón-Talero M., Amorós À., Pavesi M., Vilstrup H. et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*. 2014;60(2):275–281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.10.004>.
19. Romero-Gómez M., Montagnese S., Jalan R. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015;62(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.09.005>.
20. Matthews S.A. Ammonia, a causative factor in meat poisoning in Eck fistula dogs. *Am J Physiol*. 1922;59:459–460.
21. Sherlock S., Summerskill W.H., White L.P., Phear E.A. Portal-systemic encephalopathy; neurological complications of liver disease. *Lancet*. 1954;267(6836):454–457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(54\)91874-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(54)91874-7).
22. Bosoi C.R., Rose C.F. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):95–102. <https://doi.org/10.1007/s11011-008-9112-7>.
23. Martinez-Hernandez A., Bell K.P., Norenberg M.D. Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science*. 1977;195(4284):1356–1358. <https://doi.org/10.1126/science.14400>.
24. Norenberg M.D., Martinez-Hernandez A. Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res*. 1979;161(2):303–310. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90071-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90071-4).
25. Cooper A.J., Mora S.N., Cruz N.F., Gelbard A.S. Cerebral ammonia metabolism in hyperammonemic rats. *J Neurochem*. 1985;44(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1985.tb07159.x>.
26. Lavoie J., Giguère J.F., Layrargues G.P., Butterworth R.F. Amino acid changes in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy.

- J Neurochem.* 1987;49(3):692–697. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1987.tb00949.x>.
27. Cooper A.J., Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol Rev.* 1987;67(2):440–519. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.440>.
 28. Matheson D.F., van den Berg C.J. Ammonia and brain glutamine: inhibition of glutamine degradation by ammonia. *Biochem Soc Trans.* 1975;3(4):525–528. <https://doi.org/10.1042/bst0050525>.
 29. Norenberg M.D. The Astrocyte in Liver Disease. *Adv Cell Neurobiol.* 1981;2:303–352. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-008302-2.50013-4>.
 30. Bèlanger M., Desjardins P., Chatauret N., Butterworth R.F. Loss of expression of glial fibrillary acidic protein in acute hyperammonemia. *Neurochem Int.* 2002;41(2–3):155–160. [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(02\)00037-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(02)00037-2).
 31. Neary J.T., Whittemore S.R., Zhu Q., Norenberg M.D. Destabilization of glial fibrillary acidic protein mRNA in astrocytes by ammonia and protection by extracellular ATP. *J Neurochem.* 1994;63(6):2021–2027. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1994.63062021.x>.
 32. Desjardins P., Bandeira P., Raghavendra Rao V.L., Ledoux S., Butterworth R.F. Increased expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor-isoquinoline carboxamide binding protein mRNA in brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1997;758(1–2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00339-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00339-9).
 33. Giguère J.F., Hamel E., Butterworth R.F. Increased densities of binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand [³H]PK 11195 in rat brain following portacaval anastomosis. *Brain Res.* 1992;585(1–2):295–8. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91222-z](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91222-z).
 34. Hermenegildo C., Montoliu C., Llansola M., Muñoz M.D., Gaztelu J.M., Miñana M.D., Felipe V. Chronic hyperammonemia impairs the glutamate-nitric oxide-cyclic GMP pathway in cerebellar neurons in culture and in the rat in vivo. *Eur J Neurosci.* 1998;10(10):3201–3209. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00329.x>.
 35. James I.M., Garassini M. Effect of lactulose on cerebral metabolism in patients with chronic portosystemic encephalopathy. *Gut.* 1971;12(9):702–704. <https://doi.org/10.1136/gut.12.9.702>.
 36. Iversen P., Sørensen M., Bak L.K., Waagepetersen H.S., Vafaee M.S., Borghammer P. et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2009;136(3):863–871. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.057>.
 37. Dam G., Keiding S., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H., Bak L.K. et al. Hepatic encephalopathy is associated with decreased cerebral oxygen metabolism and blood flow, not increased ammonia uptake. *Hepatology.* 2013;57(1):258–265. <https://doi.org/10.1002/hep.25995>.
 38. McCandless D.W., Schenker S. Effect of acute ammonia intoxication on energy stores in the cerebral reticular activating system. *Exp Brain Res.* 1981;44(3):325–330. <https://doi.org/10.1007/BF00236570>.
 39. Lockwood A.H., Murphy B.W., Donnelly K.Z., Mahl T.C., Perini S. Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 1993;18(5):1061–1068. <https://doi.org/10.1002/hep.1840180508>.
 40. Felipe V., Butterworth R.F. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol.* 2002;67(4):259–279. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00019-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00019-9).
 41. Bessman S.P., Bessman A.N. The cerebral and peripheral uptake of ammonia in liver disease with an hypothesis for the mechanism of hepatic coma. *J Clin Invest.* 1955;34(4):622–628. <https://doi.org/10.1172/JCI103111>.
 42. Lai J.C., Cooper A.J. Neurotoxicity of ammonia and fatty acids: differential inhibition of mitochondrial dehydrogenases by ammonia and fatty acyl coenzyme A derivatives. *Neurochem Res.* 1991;16(7):795–803. <https://doi.org/10.1007/BF00965689>.
 43. Kosenko E., Felipe V., Montoliu C., Grisolia S., Kaminsky Y. Effects of acute hyperammonemia in vivo on oxidative metabolism in nonsynaptic rat brain mitochondria. *Metab Brain Dis.* 1997;12(1):69–82. <https://doi.org/10.1007/BF02676355>.
 44. Görg B., Karababa A., Shafiqullina A., Bidmon H.J., Häussinger D. Ammonia-induced senescence in cultured rat astrocytes and in human cerebral cortex in hepatic encephalopathy. *Glia.* 2015;63(1):37–50. <https://doi.org/10.1002/glia.22731>.
 45. Görg B., Karababa A., Schütz E., Paluschinski M., Schrimpf A., Shafiqullina A. et al. O-GlcNAcylation-dependent upregulation of HO1 triggers ammonia-induced oxidative stress and senescence in hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2019;71(5):930–941. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.020>.
 46. Wright G., Davies N.A., Shawcross D.L., Hodges S.J., Zwingmann C., Brooks H.F. et al. Endotoxemia produces coma and brain swelling in bile duct ligated rats. *Hepatology.* 2007;45(6):1517–1526. <https://doi.org/10.1002/hep.21599>.
 47. Pedersen H.R., Ring-Larsen H., Olsen N.V., Larsen F.S. Hyperammonemia acts synergistically with lipopolysaccharide in inducing changes in cerebral hemodynamics in rats anaesthetised with pentobarbital. *J Hepatol.* 2007;47(2):245–252. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.026>.
 48. Marini J.C., Broussard S.R. Hyperammonemia increases sensitivity to LPS. *Mol Genet Metab.* 2006;88(2):131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.12.013>.
 49. Rodrigo R., Cauti O., Gomez-Pinedo U., Agusti A., Hernandez-Rabaza V., Garcia-Verdugo J.M., Felipe V. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2010;139(2):675–684. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.040>.
 50. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C. et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202–1212. <https://doi.org/10.1002/hep.22474>.
 51. Kerbert A.J.C., Jalan R. Recent advances in understanding and managing hepatic encephalopathy in chronic liver disease. *F1000Res.* 2020;9:312. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22183.1>.
 52. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–349. <https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb>.
 53. Potnis A., VanMeter S., Stange J. Prevalence of Hepatic Encephalopathy from a Commercial Medical Claims Database in the United States. *Int J Hepatol.* 2021;8542179. <https://doi.org/10.1155/2021/8542179>.
 54. Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Different types of hyperammonemia in clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;14(1):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-14-34-42>.
 55. Summar M.L., Barr F., Dawling S., Smith W., Lee B., Singh R.H. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4 Suppl):S1–S8. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2005.05.002>.
 56. Panlaku O.M., Tran K., Johns A., McGill J., White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med.* 2008;34(10):1922–1924. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1217-2>.
 57. Yoshino M., Nishiyori J., Yamashita F., Kumashiro R., Abe H., Tanikawa K. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43(3):160–168. <https://doi.org/10.1159/000468724>.
 58. Ghatak T., Azim A., Mahindra S., Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;29(3):415–416. <https://doi.org/10.4103/0970-9185.117079>.
 59. Nott L., Price T.J., Pittman K., Patterson K., Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1702–1711. <https://doi.org/10.1080/10428190701509822>.
 60. Jiang S.M., Jia L., Zhang M.H. Probiotic and lactulose: influence on gastrointestinal flora and pH value in minimal hepatic encephalopathy rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):9996–10000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537956/>.
 61. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M., Hafeezullah M., Varma R.R., Franco J. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(7):1707–1715. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01861.x>.
 62. Shen T.C., Albenberg L., Bittinger K., Chehoud C., Chen Y.Y., Judge C.A. et al. Engineering the gut microbiota to treat hyperammonemia. *J Clin Invest.* 2015;125(7):2841–2850. <https://doi.org/10.1172/JCI79214>.
 63. Wang W.W., Zhang Y., Huang X.B., You N., Zheng L., Li J. Fecal microbiota transplantation prevents hepatic encephalopathy in rats with carbon tetrachloride-induced acute hepatic dysfunction. *World J Gastroenterol.* 2017;23(38):6983–6994. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6983>.
 64. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):301–313. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.05.004>.
 65. Häussinger D., Steeb R., Kaiser S., Wettstein M., Stoll B., Gerok W. Nitrogen metabolism in normal and cirrhotic liver. *Adv Exp Med Biol.* 1990;272:47–64. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5826-8_3.
 66. Hadjihambi A., Khetan V., Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(12):1685–1695. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.931372>.
 67. Kircheis G., Lüth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(1 Suppl):23–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1023-2>.
 68. Girard G., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase activities in liver, brain, and skeletal muscle. *Dig Dis Sci.* 1992;37(7):1121–1126. <https://doi.org/10.1007/BF01300297>.
 69. Desjardins P., Rao K.V., Michalak A., Rose C., Butterworth R.F. Effect of portacaval anastomosis on glutamine synthetase protein and gene expression in brain, liver and skeletal muscle. *Metab Brain Dis.* 1999;14(4):273–280. <https://doi.org/10.1023/a:1020741226752>.
 70. 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):2045–2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>.
 71. Butterworth R.F. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Novel Insights and Translation to

- the Clinic. *Drugs*. 2019;79(1 Suppl.):1–3. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1021-4>.
72. Najmi A.K., Pillai K.K., Pal S.N., Akhtar M., Aqil M., Sharma M. Effect of L-ornithine L-aspartate against thioacetamide-induced hepatic damage in rats. *Indian J Pharmacol*. 2010;42(6):384–387. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.71926>.
 73. 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):424–430. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(05\)80553-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(05)80553-7).
 74. Rose C., Michalak A., Rao K.V., Quack G., Kircheis G., Butterworth R.F. L-ornithine-L-aspartate lowers plasma and cerebrospinal fluid ammonia and prevents brain edema in rats with acute liver failure. *Hepatology*. 1999;30(3):636–640. <https://doi.org/10.1002/hep.510300311>.
 75. Ijaz S., Yang W., Winslet M.C., Seifalian A.M. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res*. 2005;70(3):129–136. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.08.001>.
 76. 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. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012410.pub2>.
 77. 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". *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>.
 78. Nanchahal K., Ashton W.D., Wood D.A. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol*. 2000;29(1):57–64. <https://doi.org/10.1093/ije/29.1.57>.
 79. Mennen L.I., de Courcy G.P., Guillard J.C., Ducros V., Zarebska M., Bertrais S. et al. Relation between homocysteine concentrations and the consumption of different types of alcoholic beverages: the French Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(2):334–338. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.2.334>.
 80. Halsted C.H., Villanueva J.A., Devlin A.M., Chandler C.J. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl.):2367S–2372S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2367S>.
 81. Cravo M.L., Glória L.M., Selhub J., Nadeau M.R., Camilo M.E., Resende M.P. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(2):220–224. <https://doi.org/10.1093/ajcn/63.2.220>.
 82. Gibson A., Woodside J.V., Young I.S., Sharpe P.C., Mercer C., Patterson C.C. et al. Alcohol increases homocysteine and reduces B vitamin concentration in healthy male volunteers – a randomized, crossover intervention study. *QJM*. 2008;101(11):881–887. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn112>.
 83. Kamat P.K., Mallonee C.J., George A.K., Tyagi S.C., Tyagi N. Homocysteine, Alcoholism, and Its Potential Epigenetic Mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(12):2474–2481. <https://doi.org/10.1111/acer.13234>.

Информация об авторах:

Плотникова Екатерина Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Синькова Маргарита Николаевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Исаков Леонид Константинович, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, Кемеровский государственный медицинский университет; 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

Information about the authors:

Ekaterina Yu. Plotnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the Clinical Gastroenterology Course, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Margarita N. Sinkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

Leonid K. Isakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru