

Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике»

С.В. Оковитый[✉], okovityy@mail.ru, М.Ю. Надинская, М.В. Маевская, О.А. Гладков, Е.Е. Васенина, В.Р. Гречишникова, Т.А. Деева, М.С. Жаркова, М.Ф. Осипенко, М.К. Прашнова, В.А. Приходько, К.Л. Райхельсон

Среди нежелательных реакций при проведении химиотерапии лекарственные поражения печени (ЛПП) занимают одно из ведущих мест. Ряд ЛПП протекает с гипераммониемией (ГА), развитие которой может приводить к вынужденным перерывам в проведении химиотерапии, а при применении некоторых средств ассоциировано с 25–45%-ным риском летального исхода. Среди всех гипоаммониемических препаратов только для орнитина (L-ornithine L-aspartate, LOLA) удалось найти исследования по изучению эффективности у онкологических пациентов. Входящие в состав LOLA аминокислоты принимают участие в детоксикации эндогенного аммиака в печени и других органах, а также оказывают дополнительные метаболические эффекты. Результаты нескольких несравнительных и нерандомизированных клинических исследований показали эффективность орнитина в лечении ГА, обусловленной специфическими и неспецифическими механизмами у онкологических пациентов. Эксперты высказали свою точку зрения по проведенным исследованиям, рассмотрели основные направления для применения LOLA в практической работе и определили перспективы для дальнейших исследований.

Materials of the Expert Council “Ornithine in Oncological Practice”

Sergey V. Okovityi[✉], okovityy@mail.ru, Maria Yu. Nadinskaia, Marina V. Maevskaya, Oleg A. Gladkov, Elena E. Vasenina, Vasilisa R. Grechishnikova, Tatiana A. Deeva, Maria S. Zharkova, Marina F. Osipenko, Mariya K. Prashnova, Veronika A. Prikhodko, Karina L. Raikhelson

Among chemotherapy-related adverse events, drug-induced liver injury (DILI) is one of the most prevalent. In some cases, DILI is accompanied by hyperammonaemia (HA), which can disrupt chemotherapy cycles, and is associated with 25–45% mortality rates when specific antitumor agents are used. Efficacy studies in cancer patients were only found for ornithine (L-ornithine L-aspartate, LOLA) among all ammonia-lowering strategies. The amino acids in LOLA help to detoxify ammonia in the liver and other tissues, while also having several other metabolic effects. The experts expressed their viewpoints on the conducted studies, reviewed the main directions for applying LOLA in current clinical practice, and identified prospects for further research.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С ГИПЕРАММОНИЕМИЕЙ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), злокачественные новообразования (ЗНО) среди причин смертности во всем мире занимают второе место после сердечно-сосудистых катастроф.

Совершенствование диагностики и лечения ЗНО привело к увеличению выживаемости пациентов, но одновременно – к росту числа нежелательных реакций на различные методы противоопухолевого лечения, среди которых лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют весомую долю. Ряд ЛПП протекает с гипераммониемией (ГА), оценка распространенности которой затруднительна в связи с отсутствием общепринятых диагностических алгоритмов. Сложности выявления ГА также связаны с неспецифичностью ее симптомов, вариабельностью сроков

манифестации, полипрагмазией (применение многокомпонентных схем как собственно противоопухолевой, так и сопроводительной терапии), фоновыми и/или сопутствующими заболеваниями и/или осложнениями. По различным данным, ГА выявляется на том или ином этапе лечения у 0,6–8,7% онкологических пациентов, однако в силу вышеописанных причин эти цифры, вероятнее всего, существенно занижены [1–3].

Согласно результатам байесовского анализа данных фармаконадзора ВОЗ, наиболее часто ГА развивается на фоне приема цитостатических и цитотоксических агентов (фторурацила и других фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана, аспарагиназы и ее производных), ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, регорафениб, ленватиниб и др.), моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и его рецептору (бевацизумаб, рамуцизумаб), конъюгатов моноклональных антител с цитотоксинами (гемтузумаб

озогамицин, ровалпитузумаб тесирин). Среди перечисленных препаратов частота развития ГА определена лишь для аспарагиназы и отнесена к категории «нечасто» (0,1–1%), в то время как по другим соединениям достаточный объем эпидемиологических данных отсутствует [2].

Ранжирование препаратов по риску развития ГА согласно отношению шансов репортирования (reporting odds ratio, ROR) показало, что из группы фторпиримидинов фторурацил демонстрирует наиболее высокую ассоциацию с ГА: применение этого препарата увеличивает шансы ГА в 32,5 раза. При приеме капецитабина шансы развития ГА увеличиваются в 4,7 раза, при приеме тегафура – в 1,9–2,2 раза [3].

К развитию ГА могут приводить препараты фолиевой кислоты и глюкокортикоиды, входящие в ряд режимов химиотерапии (ХТ), некоторые моноклональные антитела и противоопухолевые ингибиторы тирозинкиназ. Развитие ГА может приводить к вынужденным перерывам в проведении ХТ, нередко ставящим под угрозу общую эффективность лечения [4]. Наибольший риск летальности при развитии ГА ассоциирован с приемом пэгаспаргазы (до 45%), циклофосфида (до 43%), метотрексата (до 42%), винкристина (до 38%) и дактиномицина (до 25%) [2].

Положение 1. Точная частота развития гипераммониемии у онкологических пациентов на фоне приема противоопухолевой терапии не установлена, описанная в отдельных исследованиях частота 0,6–8,7%, по-видимому, является заниженной. Наибольший риск гипераммониемии и связанной с ней летальности наблюдается при применении цитостатических и цитотоксических агентов (УДД – 3; одобрение – 100%).

ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРАММОНИЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Специфические механизмы гипераммониемии

Все антагонисты пуринов и пиримидинов косвенно способствуют накоплению аммиака за счет ингибирования соответствующих путей утилизации азота [5]. Фторурацил при первичной или вторичной недостаточности ферментных систем детоксикации превращается во фторацетат и в форме фторацетил-коэнзима А блокирует аконитазу, снижая энергопродукцию и образование оксалоацетата в цикле Кребса и тем самым нарушая протекание цикла мочевины [6]. Тегафур не только является пролекарством фторурацила, но и образует аммиак как собственный побочный продукт метаболизма [7]. Аммиак также высвобождается при дезаминировании цитарабина, скорость реакции имеет высокую межиндивидуальную вариабельность [8].

Предположительно, препараты платины могут аналогичным фторурацилу образом ингибировать цикл Кребса и разобщать его с циклом мочевины [6], дополнительно угнетать последний путем активации митохондриального пути апоптоза [9], а также временно повышать интенсивность аммионогенеза в почечных канальцах [10]. Карбоплатин и этопозид в эксперименте угнетают экспрессию карбамоилфосфатсинтетазы-1 на посттранскрипционном

уровне [11]. L-аспарагиназа способна вызывать ГА за счет своего основного механизма действия, заключающегося в гидролизе плазменного аспарагина с образованием аспартата и аммиака, а также второстепенного участия в превращении глутамина в глутамат с высвобождением дополнительной молекулы аммиака [12]. ГА на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб и др.) потенциально может быть связана с угнетением ангиогенеза, нарушениями печеночной гемодинамики и проницаемости эндотелиальных барьеров [13], а также вторичным дефицитом L-карнитина [14].

Ряд ЗНО – гепатоцеллюлярный рак, множественная миелома, нейроэндокринные опухоли, гастроинтестинальная стромальная опухоль – способны самостоятельно приводить к развитию ГА как паранеопластического явления за счет поражения клеток печени, интенсивного катаболизма аминокислот и продукции аммиака опухолевыми клетками, снижения активности глутаминсинтетазы, а также приобретенного дефицита орнитинкарбамоилтрансферазы и орнитина. В этих случаях инициация ХТ может усугублять уже существующую ГА или становиться триггером ее возникновения [15, 16].

Наиболее изученные специфические биохимические механизмы развития ГА на фоне приема ХТ отражены на рисунке.

Неспецифические механизмы гипераммониемии

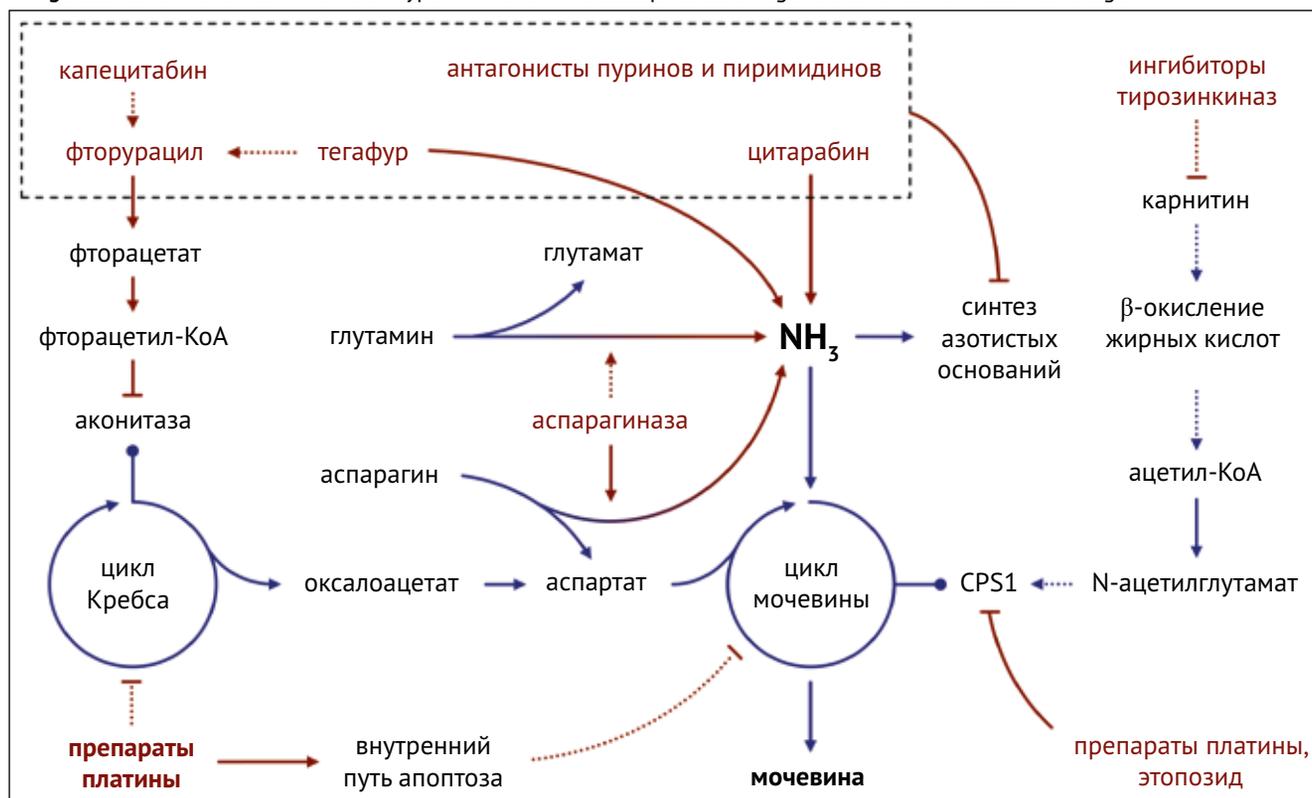
Неспецифические механизмы ГА, развивающиеся на фоне ХТ, включают ЛПП с развитием печеночной недостаточности, распад опухолевых клеток и катаболизм белка, образование портосистемных коллатералей в результате тромбоза воротной вены, парентеральное питание, дисрегуляцию обмена глутамина, снижение экскреторной функции почек и клиренса мочевины, нарушение состава кишечного микробиома с колонизацией кишки активными продуцентами аммиака и повышением проницаемости кишечного барьера [16, 17–19]. Последний механизм рассматривается как один из основных для циклофосфида [20]. Существенный вклад в развитие клинической симптоматики ГА может вносить реактивация вирусов гепатитов на фоне ХТ и исходная патология печени (гепатит или цирроз печени).

К усилению ГА и ее клинической манифестации на фоне ХТ могут приводить другие неспецифические факторы, которые служат провоцирующими для развития печеночной энцефалопатии: инфекции, желудочно-кишечные кровотечения, запор, дегидратация, электролитные нарушения, неконтролируемое использование диуретиков, употребление алкоголя, прием бензодиазепинов, избыточное употребление белка, саркопения [21]. Кроме этого, следует учитывать прием других лекарственных препаратов, которые могут вызывать ГА: антиэпилептические, антипсихотические препараты [2].

Еще одним неспецифическим фактором, способствующим манифестации ГА, служит саркопения. Ее частота у онкологических пациентов очень высока: так, до начала лечения саркопения выявляется у 58,0% пациентов с раком головы и шеи [22], 29,5% – при опухолях пищевода [23], 7,0–76,8% – при раке желудка [24, 25],

● **Рисунок.** Биохимические механизмы развития гипераммониемии при применении некоторых противоопухолевых лекарственных средств

● **Figure.** Biochemical mechanisms of hyperammonemia development during the use of some antitumor drugs



CoA – коэнзим А, CPS1 (carbamoylphosphate synthase 1) – карбамоилфосфатсинтаза-1. Сплошные линии – прямое взаимодействие или влияние, пунктирные линии – косвенное и/или предполагаемое взаимодействие или влияние, красные линии – процессы, способствующие увеличению уровня аммиака, синие линии – процессы, способствующие уменьшению уровня аммиака.

33,3–51,6% – раке шейки матки [26, 27], 68,8% – раке мочевого пузыря [28]. В процессе проведения противоопухолевого лечения риск развития саркопении увеличивается [23, 26]. Наличие саркопении при ЗНО способствует снижению не только общей и безрецидивной выживаемости, но и эффективности ХТ с одновременным повышением ее токсичности, в т. ч. в связи с изменением параметров фармакокинетики препаратов [29–32].

Положение 2. Гипераммониемия у онкологических пациентов развивается за счет специфических механизмов – при приеме определенных химиотерапевтических препаратов и неспецифических механизмов – при приеме большинства противоопухолевых препаратов, действии других патологических факторов (УДД – 2; одобрение – 100%).

ДИАГНОСТИКА ГИПЕРАММОНИЕМИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Диагностика ГА включает клинические и лабораторные методы [21, 33].

Клиническая диагностика

Клинические признаки ГА неспецифичны и проявляются изменением сознания, неврологическими нарушениями, когнитивными расстройствами [21]. Также описана ассоциация ГА с астенией, анорексией [34], рвотой, признаками острой печеночной недостаточности [35].

Клиническая симптоматика ГА наиболее подробно описана при развитии печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени (врожденные дефекты цикла синтеза мочевины в данном документе не обсуждаются) [36]. При появлении аналогичной симптоматики у пациента с признаками ЛПП [6] в первую очередь необходимо принять во внимание возможность развития ГА. Применение фторурацила или аспарагиназы может сопровождаться молниеносным развитием ГА.

По аналогии с печеночной энцефалопатией у пациентов с циррозом в ряде случаев ГА может протекать скрыто и проявляться только изменением когнитивных функций – скорости познавательной деятельности, скорости реакции. Для выявления этих нарушений используются психометрические тесты (тест связи чисел, тест «цифра – символ»), оценка скорости реакции – критическая частота слияния мельканий, тест контроля торможения.

Лабораторная диагностика

Измерение концентрации аммиака с помощью экспресс-метода может быть полезным в случаях дифференциальной диагностики измененного сознания [21].

Целесообразность измерения уровня аммиака пациентам без клинических признаков нарушения сознания до назначения и во время проведения ХТ или смены ее режимов представляется сложным вопросом, что обусловлено несколькими факторами [2, 13, 37, 38]. Во-первых, реальная распространенность ГА среди пациентов,

получающих противоопухолевое лечение, в РФ доподлинно не определена. Во-вторых, существующие данные о препаратах с высоким риском развития ГА в основном ограничены публикациями клинических случаев, а профильные регистры заполняются несистематически или отсутствуют (в частности, в РФ) [2, 13, 37, 38]. В-третьих, для обеспечения валидности результата энзиматического анализа концентрации аммиака требуется соблюдение ряда условий на преаналитическом этапе. Так, наличие гемолиза, задержка разделения образцов или их неправильное хранение могут привести к искусственно завышенным результатам [17, 39]. Наконец, в-четвертых, в каждом отдельном случае требуется тщательная оценка всех специфических и неспецифических механизмов ГА [6].

Помимо этого, следует учитывать влияние полученного результата анализа на последующее принятие решений о назначении или продолжении необходимого лечения – как противоопухолевого, так и гипоаммониемического.

Положение 3. Клинические симптомы гипераммониемии у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, проявляются изменением сознания, неврологическими нарушениями, изменением когнитивных функций; в случаях дифференциальной диагностики измененного сознания может быть полезным измерение концентрации аммиака экспресс-методом (УДД – 4; одобрение – 100%).

ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРАММОНИЕМИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Утвержденных схем лечения и рекомендаций по ведению онкологических пациентов с ГА не опубликовано. Среди всех причин ГА наиболее разработаны схемы лечения у пациентов с циррозом печени [21], врожденными нарушениями цикла мочевины [40, 41], с эпилепсией, принимающих вальпроат натрия [42].

При клинически выраженной ГА у пациентов, принимающих ХТ, действуя по аналогии с вышеприведенными рекомендациями, целесообразно: рассмотреть вопрос об уменьшении дозы противоопухолевых препаратов (или полностью отменить при тяжелой энцефалопатии); воздействовать на неспецифические механизмы ГА; одновременно с этим следует выполнять общие мероприятия и проводить гипоаммониемическую терапию. В клинической практике придерживаются общих мероприятий по контролю жизненно важных функций и основных лабораторных параметров, кратковременно ограничивают содержание белка в питании, обеспечивают адекватную калорийность рациона.

Среди средств гипоаммониемической терапии рассматриваются: стимуляторы цикла мочевины и улучшения клиренса аммиака через альтернативные пути; уменьшение продукции аммиака в кишке, использование метаболически активных соединений, которые служат альтернативой мочеvine для выведения азота (скавенджеры аммиака – фенилацетат и бензоат натрия – не

зарегистрированы в РФ), проведение дезинтоксикации вплоть до диализа. Исследования по применению этих гипоаммониемических препаратов для коррекции ГА у онкологических пациентов малочисленны, в литературе имеется несколько исследований по изучению эффективности только стимулятора цикла мочевины – L-орнитина L-аспартата (LOLA) (таблица) [43–51].

Орнитин является скоростью-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, осуществляющего детоксикацию эндогенного аммиака в гепатоцитах, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и протекания клеточного цикла; путем превращения в аргинин с последующим высвобождением оксида азота орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [52, 53].

Кроме этого, LOLA стимулирует синтез белка в мышцах, что способствует уменьшению проявлений саркопении [54], повышает мышечную силу вне зависимости от концентраций аммиака в капиллярной крови [55, 56]. Орнитин также повышает уровень аминокислот с разветвленной боковой цепью в крови и, таким образом, способствует уменьшению транспорта триптофана в головной мозг, что приводит к ослаблению чувства усталости [57].

Влияние LOLA на специфические механизмы гипераммониемии

В сравнительном нерандомизированном клиническом исследовании с включением 48 пациентов с лимфомами у всех пациентов до ХТ и на фоне ее проведения отмечено повышение концентрации аммиака в капиллярной крови в среднем в 2,3 раза. В группе, получавшей LOLA в дозе 9 г/сут внутрь, через месяц приема было достигнуто статистически значимое снижение концентрации аммиака в среднем на 18,6% [49].

В ряде несравнительных исследований, включивших в общей сложности 421 пациента с солидными опухолями или гемобластомами, получавших ХТ, применение разных курсов LOLA в/в или внутрь в дозе от 9 до 20 г/сут на протяжении от 8 дней до 8 нед. приводило к увеличению скорости познавательной деятельности (уменьшалось время выполнения теста связи чисел) [44], скорости реакции (увеличивалась критическая частота слияния мельканий) [46], уменьшению астении [44, 45], снижению активности аминотрансфераз [43–45]. Дополнительно к этим эффектам применение LOLA улучшало показатели антиоксидантной защиты [44].

Два сравнительных нерандомизированных клинических исследования проведены с участием 66 пациентов с множественной миеломой: в обоих исследованиях LOLA использовался в качестве сопроводительной терапии [47, 48]. В одном из них применение LOLA в дозе 15 г/сут внутрь в течение 8 нед. приводило к увеличению скорости познавательной деятельности: время выполнения теста связи чисел снижалось на 35,2% против 14,9% в группе сравнения [47]. Также отмечено протективное действие LOLA в отношении повышения активности

● **Таблица.** Исследования по изучению эффективности применения L-орнитин-L-аспартата у онкологических пациентов
 ● **Table.** Studies on the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate in cancer patients

Автор, год, ссылка	Число пациентов	Тип исследования	Препараты химиотерапии	Злокачественные новообразования	Исходная характеристика пациентов	Схема применения LOLA	Эффективность
Scheller A., et al., 1998 [43]	157	Несравнительное	Аниметаболиты, препараты платины, алкилирующие агенты, антрациклины, ингибиторы митоза	н/д	н/д	Одновременно с ХТ; доза и длительность – н/д	Снижение уровней аминотрансфераз, повышение уровней холинэстеразы
Ларионова В.Б. и др., 2009 [44]	44	Несравнительное	ХТ без уточнения	Гемобластозы	Увеличение времени выполнения ТСЧ; Повышение: АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина; Изменение показателей антиоксидантной защиты: повышение МДА, СОД, NO; снижение: ВГ и GST	В дни кондиционирования и после ХТ 10–20 г/сут в/в 8–14 дней	Уменьшение астении, времени выполнения ТСЧ; Снижение: АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубина; Улучшение показателей антиоксидантной защиты: снижение: МДА, СОД, NO; увеличение: ВГ, GST
Мацшевская И.В., 2011 [45]	115	Несравнительное	Препараты платины, таксаны, антрациклины	РМЖ, РЯ, рак желудка, колоректальный рак, рак легкого, лимфомы	Повышение: АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина	В дни кондиционирования и после ХТ 10–20 г/сут в/в 8–14 дней	Уменьшение астении; Снижение АЛТ, АСТ, билирубина, креатинина
Максимова Е.В. и др., 2018 [46]	105	Несравнительное	ХТ без уточнения	РЯ, РМЖ	Снижение КЧСМ	Назначение относительно ХТ – н/д; 9 г/сут внутрь 8 нед.	Повышение КЧСМ
Скрипник И.М. и др., 2018 [47]	42	Сравнительное нерандомизированное	Циклофосфамид, талидомид, бортезомиб, дексаметазон	Множественная миелома	Группа 1: ХТ (n = 20), ТСЧ: 68,63 ± 19,40 с; Группа 2: ХТ + LOLA (n = 22), ТСЧ: 67,95 ± 18,90 с	15 г/сут внутрь 8 нед.	Группа 1: ХТ (n = 20) ТСЧ: 58,34 ± 18,30 с (снижение на 14,9%); Повышение ГГТ Группа 2: ХТ + LOLA (n = 22) ТСЧ: 44,06 ± 9,10 с (снижение на 35,2%), ГГТ – без динамики
Mazlova G.S. et al., 2021 [48]	24	Сравнительное нерандомизированное	Циклофосфамид, талидомид, леналидомид, бортезомиб, дексаметазон	Множественная миелома	Группа 1: ХТ (n = 12) Группа 2: ХТ + LOLA (n = 12)	10 г/сут 30 дней (первые 10 дней в/в, затем внутрь)	Группа 1: ОР ЛППП 2,25; 95% ДИ: 0,95–5,34; p > 0,05 Группа 2: ОР ЛППП 0,11; 95% ДИ: 0,02–0,74; p < 0,05
Солдатова Г.С. и др., 2022 [49]	48	Сравнительное нерандомизированное	ХТ без уточнения	Лимфомы	Группа 1: ХТ + LOLA (n = 31) аммиак 121,65 ± 8,76 мкмоль/л Группа 2: ХТ (n = 17) аммиак 130,41 ± 10,96 мкмоль/л	9 г/сут внутрь 30 дней	Группа 1: аммиак 98,97 ± 8,56 мкмоль/л (снижение на 18,6%, p < 0,05) Группа 2: аммиак – н/д; p > 0,05
Чернякова Л.К., 2023 [50]	45	Несравнительное	-	Первичное поражение печени или метастазы в печень (паллиативная медицинская помощь)	Повышение: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина	5 г/сут в/в + мелглюмина натрия сукцинат 400 мг/сут в/в 10 дней, далее 3 г/сут внутрь в течение 10 дней	Улучшение показателей физического и психического компонента здоровья по опроснику SF-36; Снижение: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина
Бриштель М.В., 2024 [51]	60	Несравнительное	ХТ, таргетная, иммунно-, гормонотерапия – без уточнения	н/д	Гепатотоксичность 1–2 ст. по NCCN	15 г/сут внутрь 20 дней	Нормализация ритма сна, уменьшение астенического синдрома; Снижение АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ; Уменьшение числа вынужденных изменений протоколов ХТ

GST – глутатион-S-трансфераза, LOLA – L-орнитин L-аспарат, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная комплексная онкологическая сеть США, NO – оксид азота, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаргатаминотрансфераза, ВГ – восстановленный глутатон, ГГТ – гамма-глutamилтрансфераза, ДИ – доверительный интервал, КЧСМ – критическая частота слияния мельничей, ЛППП – лекарственное поражение печени, МДА – малоновый диальдегид, н/д – нет данных, ОР – относительный риск, РМЖ – рак молочной железы, РЯ – рак яичников, СОД – супероксиддисмутаза, ТСЧ – тест связи чисел, ХТ – химиотерапия, ЩФ – щелочная фосфатаза.

гамма-глутамилтрансферазы на фоне ХТ. В другом исследовании изучен риск развития ЛПП при применении LOLA в течение 30 дней (комбинированный курс: 10 г/сут в/в в течение 10 дней, далее внутрь). В группе, получавшей LOLA, отмечено значительное снижение относительного риска ЛПП до 0,11 (95% доверительный интервал: 0,02–0,74; $p < 0,05$) [48].

Влияние LOLA на неспецифические механизмы гипераммониемии

У 60 пациентов с гепатотоксичностью 1–2-й ст. по NCCN (National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть США) применение LOLA в дозе 15 г/сут внутрь в течение 20 дней сопровождалось нормализацией ритма сна, уменьшением астенического синдрома, снижением аминотрансфераз и приводило к уменьшению числа вынужденных изменений протоколов ХТ [51].

Применение LOLA изучено у 45 пациентов с первичным опухолевым поражением печени или метастазами в печень, получавших паллиативную медицинскую помощь без применения ХТ. Схема лечения включала комбинированную терапию LOLA 5 г/сут в/в и меглюмина натрия сукцинат 400 мл/сут в/в в течение 10 дней, затем LOLA 3 г/сут внутрь в течение еще 10 дней. Лечение сопровождалось улучшением показателей физического и психического компонентов здоровья по опроснику качества жизни SF-36 и приводило к уменьшению активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансфераз, щелочной фосфатазы, общего билирубина [50].

Орнитин уменьшает накопление аммиака в скелетных мышцах путем облегчения его клиренса через цикл мочевины, а также посредством трансаминирования до глутамата с последующим амидированием до глутамина. Увеличение уровней глутамина и глутамата позволяет замедлить катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью, что способствует сохранению протеостаза скелетных мышц и их энергетического резерва [53, 58, 59]. Орнитин косвенно стимулирует секрецию соматотропного гормона, обладающего анаболическим эффектом [60], повышает уровни оксида азота и восстановленного глутатиона, что может улучшать микроциркуляцию и стимулировать аэробный энергетический обмен в скелетных мышцах [59].

В исследованиях на крысах с моделями саркопении/кахексии на фоне гепатоцеллюлярного рака введение орнитина α -кетоглутарата (3,4–4,0 г/кг/сут) способствовало замедлению катаболизма белка в скелетных мышцах, не влияя на массу тела, потребление пищи, а также динамику роста опухоли [61, 62].

Клинические исследования по изучению влияния LOLA на саркопению у онкологических пациентов не проводились. В нескольких исследованиях у пациентов с циррозом печени показана ассоциация приема LOLA с увеличением мышечной массы, ростом объема мышц плеча и скелетно-мышечных индексов верхних конечностей, улучшением результатов динамометрии и тестов на равновесие [56, 63], восстановлением нарушенной

чувствительности мышечного биосинтеза белка к обеспечению субстратом из высокобелковой пищи [54].

Положение 4. Лечение гипераммониемии, развившейся у онкологических пациентов на фоне приема химиотерапии, требует рассмотрения вопроса коррекции доз химиотерапии, воздействия на специфические и неспецифические механизмы гипераммониемии. Среди гипоаммониемических препаратов в нескольких небольших исследованиях показан положительный эффект LOLA на динамику клинических симптомов, скорость познавательной деятельности и скорость реакции, уменьшение концентрации аммиака и снижение выраженности или предупреждение лекарственного поражения печени (УДД – 4; одобрение – 100%).

НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Определение истинной частоты ГА, ее влияния на течение заболевания, качество жизни и прогноз у онкологических пациентов, влияния гипоаммониемической терапии на течение и прогноз заболевания требует проведения проспективных исследований с включением большого числа пациентов. Для препаратов с высоким риском ГА и ассоциированной с ней летальности необходима разработка четких диагностических алгоритмов с целью своевременного выявления и коррекции этого состояния.

Также не решенными на сегодняшний день остаются вопросы оценки риска межлекарственного взаимодействия при включении в схемы лечения гипоаммониемической терапии и целесообразности изменения схем противоопухолевой терапии при ГА с минимальной выраженностью клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГА у онкологических пациентов является серьезным осложнением противоопухолевой терапии, регистрируемая частота которого, вероятно, занижена из-за неспецифичности клинических проявлений (энцефалопатия, когнитивные расстройства), сложностей с определением аммиака в крови, что затрудняет своевременную диагностику. Основными препаратами, вызывающими ГА, выступают цитостатики (фторурацил, аспарагиназа), ингибиторы тирозинкиназ и другие средства, нарушающие цикл мочевины и энергетический метаболизм.

Лечение этого состояния требует взвешенного подхода к необходимости коррекции доз химиотерапии, воздействия на специфические и неспецифические механизмы ГА, включая применение гипоаммониемических средств, таких как L-орнитин-L-аспартат (LOLA), показавших эффективность в снижении уровня аммиака и улучшении когнитивных функций. Для разработки стандартизированных алгоритмов необходимы дальнейшие исследования, включая оценку распространенности ГА, оптимизацию диагностики и изучение новых методов терапии.



Поступила / Received 28.04.2025
Принята в печать / Accepted 14.05.2025

Список литературы / References

- Mitani S, Kadowaki S, Komori A, Sugiyama K, Narita Y, Taniguchi H et al. Acute hyperammonemic encephalopathy after fluoropyrimidine-based chemotherapy: A case series and review of the literature. *Medicine*. 2017;96(22):e6874. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006874>.
- Balcerac A, Bihan K, Lebrun-Vignes B, Thabut D, Salem JE, Weiss N. Drug-associated hyperammonemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01026-4>.
- Oura M, Oguro F, Agatsuma N, Imamaki H, Nishikawa Y. Fluoropyrimidine usage in cases with hyperammonemia: real-world data study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;92(1):7–14. <https://doi.org/10.1007/s00280-023-04542-7>.
- Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237–2253. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.596963>.
- Chu G, Salzman J. Hyperammonemia after capecitabine associated with occult impairment of the urea cycle. *Cancer Med*. 2019;8(5):1996–2004. <https://doi.org/10.1002/cam4.2036>.
- Shakerdi L, Ryan A. Drug-induced hyperammonemia. *J Clin Pathol*. 2023;76(8):501–509. <https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208644>.
- Tokuyama N, Ikeda S, Ishida R, Futai R, Tobimatsu K, Kodama Y. Impaired Consciousness Due to Hyperammonemia During S-1 Administration for Unresectable Pancreatic Cancer. *Intern Med*. 2025;64(5):695–698. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3771-24>.
- Hyo Kim L, Sub Cheong H, Koh Y, Ahn KS, Lee C, Kim HL et al. Cytidine deaminase polymorphisms and worse treatment response in normal karyotype AML. *J Hum Genet*. 2015;60(12):749–754. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.105>.
- Gourdier I, Del Rio M, Crabbé L, Candeil L, Copois Y, Ychou M et al. Drug specific resistance to oxaliplatin is associated with apoptosis defect in a cellular model of colon carcinoma. *FEBS Lett*. 2002;529(2-3):232–236. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03347-1](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03347-1).
- Nosaka K, Nakada J, Endou H. Cisplatin-induced alterations in renal structure, ammoniogenesis and gluconeogenesis of rats. *Kidney Int*. 1992;41(1):73–79. <https://doi.org/10.1038/ki.1992.10>.
- Laemmle A, Hahn D, Hu L, Rüfenacht V, Gautschi M, Leibundgut K et al. Fatal hyperammonemia and carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2015;114(3):438–444. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.01.002>.
- Lee A, Eldem I, Altintas B, Nguyen H, Willis D, Langley R, Shinawi M. Treatment and outcomes of symptomatic hyperammonemia following asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Mol Genet Metab*. 2023;139(3):107627. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107627>.
- García-Díaz HC, Eremiev S, Gómez-Alonso J, Veas Rodriguez J, Fariols A, Carreras MJ, Serrano C. Hyperammonemic encephalopathy after tyrosine kinase inhibitors: A literature review and a case example. *J Oncol Pharm Pract*. 2024;30(3):576–583. <https://doi.org/10.1177/10781552231225188>.
- Iriyama N, Miura K, Uchino Y, Takahashi H, Nakagawa M, Iizuka K et al. Relationship between Carnitine Deficiency and Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Chemotherapy*. 2022;67(2):96–101. <https://doi.org/10.1159/000521113>.
- Chapuy CI, Sahai I, Sharma R, Zhu AX, Kozyreva ON. Hyperammonemic Encephalopathy Associated With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report, Literature Review, and Proposed Treatment Algorithm. *Oncologist*. 2016;21(4):514–520. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0267>.
- Kim GW, Lee DH, Jeon YH, Yoo J, Kim SY, Lee SW et al. Glutamine Synthetase as a Therapeutic Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1701. <https://doi.org/10.3390/ijms22041701>.
- Надинская МЮ, Кодзоева ХБ, Гуляева КА, Хэн МЭ, Королева ДИ, Привалов МА и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>.
- Nadinskaia MYu, Kodzoeva KB, Gulyaeva KA, Khen ME, Koroleva DI, Privalov MA et al. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child-Pugh Classes Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):45–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>.
- Tang J, Yang N, Pan S, Ren P, Chen M, Jin J et al. The renal damage and mechanisms relevant to antitumor drugs. *Front Oncol*. 2023;13:1331671. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1331671>.
- Guevara-Ramírez P, Cadena-Ullauri S, Paz-Cruz E, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Cabrera-Andrade A, Zambrano AK. Gut Microbiota Disruption in Hematologic Cancer Therapy: Molecular Insights and Implications for Treatment Efficacy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10255. <https://doi.org/10.3390/ijms251910255>.
- Schäfer TV, Ivnitky JJ, Rejniuk VL. Cyclophosphamide-induced leakage of gastrointestinal ammonia into the common bloodstream in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2011;34(1):25–31. <https://doi.org/10.3109/01480545.2010.483518>.
- Надинская МЮ, Маевская МВ, Бакулин ИГ, Бессонова ЕН, Буеверов АО, Жаркова МС и др. Диагностическое и прогностическое значение гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Nadinskaia MYu, Maevskaia MV, Bakulin IG, Bessonova EN, Bueverov AO, Zharkova MS et al. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):85–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
- Ganju RG, Morse R, Hoover A, TenNapel M, Lominska CE. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiation Oncol*. 2019;137:117–124. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.023>.
- Sanjele CM, Höng L, Hayoz S, Baracos VE, Herrmann E, Garcia Schüler H et al. Skeletal muscle mass correlates with increased toxicity during neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer: A SAKK 75/08 substudy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):166. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1372-3>.
- Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019;22:10–22. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0882-2>.
- Лядов ВК, Федоринов ДС, Стаценко ЯА, Лядова МА, Болдырева ТС, Галкин ВН. Кахексия и саркопения как предиктивные факторы при раке желудка: обсервационное исследование. *Московский хирургический журнал*. 2024;(1):61–69. Режим доступа: <https://www.mosjs.ru/jour/article/view/758>.
- Lyadov VK, Fedorinov DS, Statsenko YA, Lyadova MA, Boldyreva TS, Galkin VN. Cachexia and Sarcopenia as Predictive Factors in Patients With Gastric Cancer: Observational Study. *Moscow Surgical Journal*. 2024;(1):61–69. (In Russ.) Available at: <https://www.mosjs.ru/jour/article/view/758>.
- Sánchez M, Castro-Eguiluz D, Luvian-Morales J, Jiménez-Lima R, Aguilar-Ponce JL, Isla-Ortiz D, Cetina L. Deterioration of nutritional status of patients with locally advanced cervical cancer during treatment with concomitant chemoradiotherapy. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(4):480–491. <https://doi.org/10.1111/jhn.12649>.
- Chung E, Lee HS, Cho ES, Park EJ, Baik SH, Lee KY, Kang J. Prognostic significance of sarcopenia and skeletal muscle mass change during preoperative chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Clin Nutr*. 2020;39(3):820–828. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.03.014>.
- Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD, Moynagh MR, Boorjian SA, Frank I et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*. 2014;120(18):2910–2918. <https://doi.org/10.1002/cncr.28798>.
- Куюшо МЮ, Тер-Ованесов МД. Саркопения в практике онколога. *Медицинский алфавит*. 2018;1(15):37–43. Режим доступа: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/637/637>.
- Kukosh MYu, Ter-Ovanesov MD. Sarcopenia in oncology practice. *Medical Alphabet*. 2018;1(15):37–43. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/637/637>.
- Anjanappa M, Corden M, Green A, Roberts D, Hoskin P, McWilliam A, Choudhury A. Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2020;16:50–57. <https://doi.org/10.1016/j.tipsro.2020.10.001>.
- Li S, Wang T, Tong G, Li X, You D, Cong M. Prognostic Impact of Sarcopenia on Clinical Outcomes in Malignancies Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:726257. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.726257>.
- Luo L, Shen X, Fang S, Teng Wan, Pan Liu, Peiling Li et al. Sarcopenia as a risk factor of progression-free survival in patients with metastases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023;23(1):127. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10582-2>.
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосына ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, Гарбузенко ДВ. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненной цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71–102. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102>.

- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Fedosyina YeA, Bessonova YeN, Pirogova IYu, Garbuzenko DV. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-4-71-102>.
34. Kleef R, Scheller A. L-ornithine aspartate – a rationale for its use in combination with chemotherapy, radiation, and hyperthermia in oncology. *Forsch Komplementarmed*. 1999;6(4):216. <https://doi.org/10.1159/000021252>.
 35. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Алексеенко СА, Буверов АО, Плотнокова ЕЮ, Долгушина АИ и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(3):97–118. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>.
 36. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Алексеенко СА, Буверов АО, Плотнокова ЕЮ, Долгушина АИ, et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(3):97–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>.
 37. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Жигалова СБ, Кищенко ЕА, Манукьян ГВ, Тихонов ИН. *Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/715_1.
 37. Nott L, Price TJ, 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>.
 38. Nussbaum V, Lubcke N, Findlay R. Hyperammonemia secondary to asparaginase: A case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(1):161–164. <https://doi.org/10.1177/1078155214551590>.
 39. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem*. 2023;60(2):117–125. <https://doi.org/10.1177/00045632231152085>.
 40. Stepien KM, Geberhiwot T, Hendriks CJ, Treacy EP. Challenges in diagnosing and managing adult patients with urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(6):1136–1146. <https://doi.org/10.1002/jimd.12096>.
 41. Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, Bergua Martínez A, Ca nedo Villarroya E, García-Silva MT et al. Recommendations for the Diagnosis and Therapeutic Management of Hyperammonaemia in Paediatric and Adult Patients. *Nutrients*. 2022;14(13):2755. <https://doi.org/10.3390/nu14132755>.
 42. Tseng YL, Huang CR, Lin CH, Lu YT, Lu CH, Chen NC et al. Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy. *Medicine*. 2014;93(11):e66. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000066>.
 43. Scheller A, Jacob U, Keilhauer R, et al. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat [Improvement of cytotoxic tolerance by ornithine aspartate]. *Der Bayerische Internist*. 1998;(1):54–60. (In German).
 44. Ларионова ВБ, Горожанская ЭГ. Перспективы применения Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2009;(3):6–15. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perspektivy_primeneniya_gepamerts_lornitinlaspartat_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_lekarstvennogo_por.html.
 44. Larionova VB, Gorozhanskaya EG. Prospects for using Hepa-Merz (L-ornithine-L-aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver damage. *Effective Pharmacotherapy*. 2009;(3):6–15. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perspektivy_primeneniya_gepamerts_lornitinlaspartat_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_lekarstvennogo_por.html.
 45. Мацисhevская ИВ. Опыт использования Орнитокса (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клиническая онкология*. 2011;4(4):1–3. Режим доступа: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/12/61.pdf>.
 45. Matsyshevskaya IV. Experience for the use of Ornitoks (L-ornithine-L-aspartate) in practice of department chemotherapy of regional Vinnitsry clinical oncological center for chemotherapy. *Klinicheskaya Onkologiya*. 2011;4(4):1–3. (In Russ.) Available at: <https://www.clinicaloncology.com.ua/wp/wp-content/uploads/2011/12/61.pdf>.
 46. Максимова ЕВ, Кляритская ИЛ. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–116. Режим доступа: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95148>.
 46. Maksimova EV, Klyaritskaia IL. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–116. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/2075-1753/article/view/95148>.
 47. Skrypnik IM, Maslova GS, Skrypnik RI. Effects of L-ornithine-L-aspartate on the manifestation of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy. *Modern Gastroenterology*. 2018;6(104):29–34. <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>.
 48. Maslova GS, Skrypnik RI, Skrypnik IN. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *World Med Biol*. 2021;17(78):100–104. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104>.
 49. Солдатова ГС, Поспелова ТИ, Чечерина АА. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология*. 2022;67(2 Прил.):300–301. Режим доступа: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/396/282>.
 49. Soldatova GS, Pospelova TI, Checherina AA. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i Transfuziologiya*. 2022;67(2 Suppl.):300–301. (In Russ.) Available at: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/396/282>.
 50. Чернякова ЛК, Сурмач ЕМ, Малкин МГ. Терапевтическая эффективность L-орнитина-L-аспартата у пациентов, получающих паллиативную помощь. *Медицинские новости*. 2023;(6):50–51. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9915>.
 50. Charniakova LK, Surmach KM, Malkin MR. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate in palliative care patients. *Meditsinskie Novosti*. 2023;(6):50–51. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=9915>.
 51. Бриштель МВ. Применение препарата L-орнитина-L-аспартат (Гепта-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. *Медицинские новости*. 2024;(3):68–70. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089>.
 51. Bryshchel MV. Use of the drug L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in the treatment of malignant neoplasms. *Meditsinskie Novosti*. 2024;(3):68–70. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089>.
 52. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68. <https://doi.org/10.1159/000491429>.
 53. Canbay A, Sowa JP. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):39–44. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1020-5>.
 54. Reynolds N, Downie S, Smith K, Kircheis G, Rennie MJ. Treatment with L-ornithine aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(Suppl. 1):1999. Available at: <https://eurekama.com/research/035/984/035984326.php>.
 55. Pasha Y, Taylor-Robinson S, Leech R, Ribeiro I, Cook N, Crossey M, Marcinkowski H. PWE-091 L-ornithine L-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: possible effects on the brain-muscle axis? *Gut*. 2018;67(Suppl. 1):A117-A118. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.233>.
 56. Островская АС, Маевская МВ, Лобан КМ, Жаркова МС, Шапка МП, Надинская МЮ и др. Скелетно-мышечный индекс верхних конечностей для диагностики саркопении при циррозе печени. *Медицинский совет*. 2024;18(15):126–134. <https://doi.org/10.21518/ms2024-382>.
 56. Ostrovskaya AS, Maevskaya MV, Loban KM, Zharkova MS, Shapka MP, Nadinskaia MY et al. Upper limb SMI for sarcopenia diagnosis in liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(15):126–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-382>.
 57. Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kajimoto O. L-ornithine supplementation attenuates physical fatigue in healthy volunteers by modulating lipid and amino acid metabolism. *Nutr Res*. 2008;28(11):738–743. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.08.008>.
 58. Holecck M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*. 2002;18(2):130–133. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00767-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00767-5).
 59. Butterworth RF. L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Sarcopenia in Chronic Liver Disease: The Taming of a Vicious Cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:8182195. <https://doi.org/10.1155/2019/8182195>.
 60. Ho YY, Nakato J, Mizushige T, Kanamoto R, Tanida M, Akiduki S, Ohinata K. L-Ornithine stimulates growth hormone release in a manner dependent on the ghrelin system. *Food Funct*. 2017;8(6):2110–2114. <https://doi.org/10.1039/c7fo00309a>.
 61. Le Bricon T, Cynober L, Baracos VE. Ornithine alpha-ketoglutarate limits muscle protein breakdown without stimulating tumor growth in rats bearing Yoshida ascites hepatoma. *Metabolism*. 1994;43(7):899–905. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90274-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90274-7).
 62. Le Bricon T, Cynober L, Field CJ, Baracos VE. Supplemental nutrition with ornithine alpha-ketoglutarate in rats with cancer-associated cachexia: surgical treatment of the tumor improves efficacy of nutritional support. *J Nutr*. 1995;125(12):2999–3010. <https://doi.org/10.1093/jn/125.12.2999>.
 63. Мязин РГ. Изучение эффективности и безопасности применения L-орнитина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени, осложненных развитием гипераммониемии и саркопении: результаты клинического исследования. *Терапия*. 2024;10(8 Suppl.):223. Режим доступа: https://rnmot.org/video/repository/sbornik_tezisov_fin_terapiya_nkt-tezis_2024_2dc7b450.pdf.
 63. Myazin RG. A study on the efficacy and safety of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of chronic liver diseases complicated by the development of hyperammonemia and sarcopenia: results of a clinical trial. *Therapy*. 2024;10(8 Suppl.):223. (In Russ.) Available at: https://rnmot.org/video/repository/sbornik_tezisov_fin_terapiya_nkt-tezis_2024_2dc7b450.pdf.

Экспертный совет:

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; okovityy@mail.ru

Надинская Мария Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>; nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru

Маевская Марина Викторовна, д.м.н., профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>; mvmaevskaya@me.com

Гладков Олег Александрович, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области, директор медицинского центра «Эвимед»; 454048, Россия, Челябинск, ул. Блюхера, д. 9в; <https://orcid.org/0000-0003-1367-2079>; gladkovoaa@gmail.com

Васенина Елена Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2600-0573>; hel_vas@mail.ru

Гречишниковая Василиса Романовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3851-626X>; k.vasilis@mail.ru

Деева Татьяна Андреевна, к.м.н., доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>; deeva_t_a@staff.sechenov.ru

Жаркова Мария Сергеевна, к.м.н., заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы №2, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>; zharkova_m_s@staff.sechenov.ru

Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>; ngma@bk.ru

Прашнова Мария Константиновна, к.м.н., ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; <https://orcid.org/0000-0002-5402-8266>; prashnova@mail.ru

Приходько Вероника Александровна, к.б.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14а; <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; vaprikhodko@rambler.ru

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0002-8821-6142>; kraikhelson@mail.ru