



# Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени

С. С. Вялов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

**Цель обзора:** обобщение новых данных в области патогенеза болезней печени и результатов клинических исследований, а также выработка практического алгоритма коррекции гипераммониемии при болезнях печени.

**Основные положения.** В патогенезе заболеваний печени токсическое действие аммиака на звездчатые клетки рассматривают как один из фундаментальных патогенетических процессов фиброза и печеночного континуума в целом. Ключевое значение в патогенезе астенического синдрома при жировой болезни печени и энцефалопатии при фиброзе и циррозе печени имеет гипераммониемия.

**Заключение.** Оптимальным способом лечения гипераммониемии (вариант патогенетической терапии болезней печени) служит курсовое применение L-орнитин-L-аспартата с целью уменьшения активации звездчатых клеток. Необходима рутинная скрининговая диагностика астенического синдрома, минимальной или латентной энцефалопатии в реальной практике с помощью оценки клинической картины и теста связи чисел.

**Ключевые слова:** аммиак, гипераммониемия, энцефалопатия, астенический синдром, жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, L-орнитин-L-аспартат.

**Для цитирования:** Вялов С. С. Эндотоксины, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 18–24.



# Endotoxins, Ammonia, Fatty Liver, and Hepatic Fibrosis

S. S. Vyalov

People's Friendship University of Russia, Moscow

**Objective of the Review:** To summarise new information regarding hepatic diseases pathogenesis and clinical study results, and also to develop a practical algorithm for hyperammonemia correction in hepatic diseases.

**Key Points:** In hepatic diseases pathogenesis, toxic effect from ammonia over star cells is seen as one of the fundamental pathogenic processes of fibrosis and hepatic continuum in general. The key role in asthenia pathogenesis in case of fatty liver disease and encephalopathy accompanying fibrosis and cirrhosis is played by hyperammonemia.

**Conclusion:** The optimal way to manage hyperammonemia (a method of pathogenic therapy for hepatic diseases) is a course of L-ornithine-L-aspartate in order to reduce star cells activation. A routine screening for asthenia and minimal or latent encephalopathy using clinical evaluation and a number connection test is a mandatory procedure.

**Keywords:** ammonia, hyperammonemia, encephalopathy, asthenia, nonalcoholic fatty liver disease.

**For reference:** Vyalov S. S. Endotoxins, Ammonia, Fatty Liver, and Hepatic Fibrosis. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 18–24.

В последние годы среди пациентов растет популярность различных немедицинских процедур и программ с загадочным названием «детокс». Медицинская эффективность данных манипуляций не доказана, и они способствуют искаженной интерпретации терминов «интоксикация» и «токсическое воздействие» на печень и организм в целом. С научной и практической точки зрения представляется крайне важным правильное понимание патофизиологии основных эндогенных токсических реакций в организме и их места в развитии болезни печени.

**Цель обзора:** обобщение современных данных в области патогенеза болезней печени, в том числе сведений о влиянии гипераммониемии на жировую болезнь печени, а также результатов клинических исследований в этом направлении и выработка практического алгоритма коррекции гипераммониемии при болезнях печени.

## ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ДЕТОКСИКАЦИЯ В ГЕПАТОЦИТАХ

Одним из основных эндогенных токсических метаболитов в организме является аммиак, образующийся главным образом в результате дезаминирования аминокислот в печени. Существуют и другие, менее значимые, пути образования

аммиака: его синтез уреазоположительной микрофлорой кишечника, образование в мышечной ткани при физической нагрузке, распад глутамин в тонкой кишке и абсорбция аммония в почках при гипокалиемии.

Детоксикация соединений аммиака происходит преимущественно путем его связывания в орнитиновом цикле в митохондриях перипортальных гепатоцитов. Поскольку основное количество аммиака обезвреживается в печени, то при болезнях печени в первую очередь нарушаются именно процессы детоксикации, снижается активность орнитинового цикла. В свою очередь, это приводит к повышению концентрации аммония в крови и его дальнейшему накоплению. При легкой выраженности нарушения детоксикации развивается минимальная энцефалопатия, при дальнейшем его нарастании — последовательно выраженная энцефалопатия, дезориентация, атаксия и печеночная кома.

## ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Сегодня известно множество заболеваний печени с общим патогенезом. Вне зависимости от этиологического фактора после первичного поражения печени развивается каскад последовательных изменений, объединенных понятием «печеночного континуума» и приводящих к активации

звездчатых клеток, выделению провоспалительных веществ, формированию фиброза и цирроза печени. При этом фиброз признан главным этиологически независимым путем прогрессирования хронических болезней печени. Безусловно, наша задача состоит в определении основной причины и механизма повреждения данного органа.

В реальной практике невозможно отрицать комплексное действие на печень одновременно нескольких этиологических факторов, например сочетания жирового и алкогольного повреждения печени, жирового и лекарственного поражения печени у коморбидных больных. Именно поэтому в клинической практике мы встречаемся с жировой болезнью печени смешанного генеза. В такой ситуации на первое место выходят понимание патогенеза заболевания и выбор патогенетической терапии.

При детальном рассмотрении патогенеза хронических заболеваний печени основным звеном в развитии воспаления и фиброза оказывается активация звездчатых клеток. Следует подчеркнуть независимость патогенетической роли этого процесса от способа и механизма активации (влияние алкоголя, вируса или лекарственного средства, наличие холестаза или жировой болезни).

Активация звездчатых клеток приводит к их дифференцировке в миофибробластоподобные клетки с провоспалительными и фиброгенными свойствами, нарушению архитектуры пространства Диссе, выделению регулирующих веществ, что способствует стенозированию синусоидов и развитию внутрипротоковой гипертензии с переходом в конечном счете в портальную гипертензию. Повреждение гепатоцитов запускает процессы образования коллагена, вызывая его избыточное внеклеточное отложение, нарушение кровотока, ишемию и некроз гепатоцитов. Клинически на этой стадии определяется цитолиз, при УЗИ обнаруживаются диффузные изменения структуры печени.

### НОВОЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ: ЗВЕЗДЧАТЫЕ КЛЕТКИ И АММОНИЙ

Звездчатые клетки жизненно важны для реализации функций печени и реакций ее ткани на повреждение. Исследования подтверждают центральную роль звездчатых клеток в патогенезе фиброза, цитолиза, печеночной энцефалопатии и портальной гипертензии [1]. Сообщают о принципиально новом значении аммиака в патогенезе фиброза и хронического воспаления в печени.

В журнале European Association for the Study of the Liver впервые опубликованы результаты исследования, показавшие, что аммиак вызывает негативные морфологические и функциональные изменения в звездчатых клетках печени. Аммиак дозозависимо снижает клеточную пролиферацию и метаболизм в звездчатых клетках; увеличение концентрации аммиака и времени его воздействия напрямую влияет на экспрессию маркеров клеточного стресса. По данным авторов, аммиак в повышенной концентрации приобретает выраженный профиброгенный и провоспалительный потенциал, вызывая значительные морфологические изменения. Уменьшение концентрации аммиака напрямую коррелировало со снижением портального давления [2].

Таким образом, все многообразие повреждений, вызванных действием аммиака в печени, связано с активацией, снижением метаболизма и пролиферации звездчатых клеток, активацией их профиброгенного и провоспалительного профиля, а также с нарушением внутрипеченочной гемоди-

намики, нарастанием внутрипеченочного портального давления, стимуляцией эндоретикулярного стресса и образования активных форм кислорода. Наряду с процессами цитолиза и холестаза, в патогенезе поражения печени, приводящего к прогрессирующему заболеванию, необходимо отметить гипераммониемию.

Медикаментозное снижение уровня аммиака орнитинном дезактивирует звездчатые клетки печени и снижает портальное давление. Ряд ранних исследований доказали эффективность орнитин-аспартата в уменьшении концентрации аммиака у пациентов с печеночной энцефалопатией [3, 4].

Однако сегодня речь идет о повышении содержания аммиака, не приводящем к энцефалопатии, но активирующем звездчатые клетки печени, то есть запускаящем каскад патогенетических процессов фиброза и цитолиза. Следовательно, необходимо рассматривать энцефалопатию как крайний вариант выраженности эндогенной интоксикации аммиаком, при котором первичное поражение печени уже имеет место. Пациентов с фиброзом любой степени и цитолизом следует считать кандидатами на терапию орнитин-аспартатом для уменьшения эндогенной интоксикации аммиаком. При этом первичная цель снижения содержания аммония состоит в уменьшении повреждения печени, в то время как коррекция астенического синдрома является вторичной задачей [2, 5].

### АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИНИМАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Классическим проявлением болезней печени служит астенический синдром. По определению, это состояние хронической усталости, повышенной утомляемости с неустойчивым настроением, ухудшением самоконтроля, нетерпеливостью и сложностью концентрации внимания. Очевидно не прямое, а опосредованное воздействие воспалительного процесса в печеночной ткани на состояние нервной системы, связанное с эндогенной интоксикацией и действием аммиака как основного эндотоксина и нейротоксина [6]. Развитие диагностических методов за последние годы позволило определять концентрацию аммония в сыворотке крови в корреляции с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии. Это привело к выделению самостоятельных форм латентной энцефалопатии и минимальной энцефалопатии. В клинической практике для выявления печеночной энцефалопатии применимы опросники и метод вызванных потенциалов головного мозга. Для диагностики энцефалопатии валидирован и несложный тест связи чисел, когда пациент на листе бумаги последовательно соединяет линией числа от 1 до 25. Для интерпретации результата оценивают время выполнения теста (рис. 1).

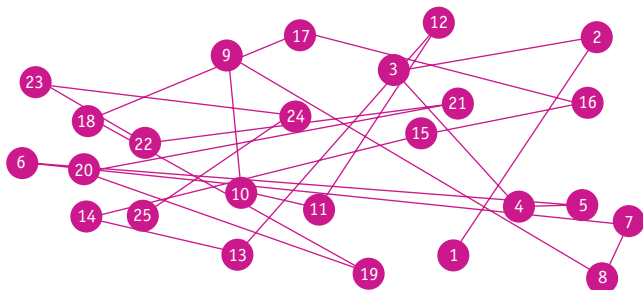
Основные симптомы латентной печеночной энцефалопатии включают слабость, усталость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности и концентрации внимания, раздражительность, замедление реакции, увеличение времени выполнения обычных рабочих задач, рассеянность, замедление счета чисел. При этом у пациентов с минимальной печеночной энцефалопатией риск развития тяжелой энцефалопатии, требующей госпитализации, выше, чем у больных циррозом без минимальной печеночной энцефалопатии [7].

Таким образом, астенический синдром как клиническая форма проявления латентной или минимальной печеночной энцефалопатии может стать целью терапии у многих пациентов с патологией печени [5].

Рис. 1. Тест связи чисел.

Примечание. Интерпретация результата

Время, с	Баллы	Стадия энцефалопатии
≤ 40	0	нет
41–60	1	0–1
61–90	2	1–2
91–120	3	2
> 120	4	2–3



### ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

Развитие энцефалопатии, этиологически связанной с заболеванием печени, реализуется вследствие гипераммониемии и токсического действия аммиака. Аммоний играет роль в ингибировании нейротрансмиссии, опосредованной ГАМК-рецепторами, в ЦНС и изменении центральной нервной трансмиссии за счет концентраций циркулирующих аминокислот. Это наиболее изученный из всех нейротоксинов [8]. В основе коррекции гипераммониемии лежит терапия L-орнитин-L-аспаратом, эффективность которой доказана множеством исследований.

Гипераммониемия стимулирует захват нейтральных аминокислот клетками мозга, активируя транспортер аминокислот в гематоэнцефалическом барьере. Избыток гиперосмолярного аммония в тканях мозга приводит к задержке жидкости с риском развития отека. Кроме того, обладая прямой нейроэлектрической активностью, аммоний ингибирует возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы. Повышение концентрации аммония нарушает энергетический метаболизм клеток мозга и может приводить к снижению содержания АТФ [9, 10].

Орнитин-аспарат снижает концентрацию аммония в плазме крови посредством усиления метаболизма аммония

в глутамин. Аммоний трансформируется в мочевины в перипортальных гепатоцитах и/или нейтрализуется при синтезе глутамина из глутамата в перивенозных гепатоцитах. У пациентов с патологией печени снижена активность ферментов, участвующих в детоксикации аммония (карбамилфосфат-синтетазы и глутаминсинтетазы), что и приводит к гипераммониемии. Орнитин служит активатором обеих ферментных систем, а орнитин-аспарат усиливает утилизацию аммония гепатоцитами [6, 11–13].

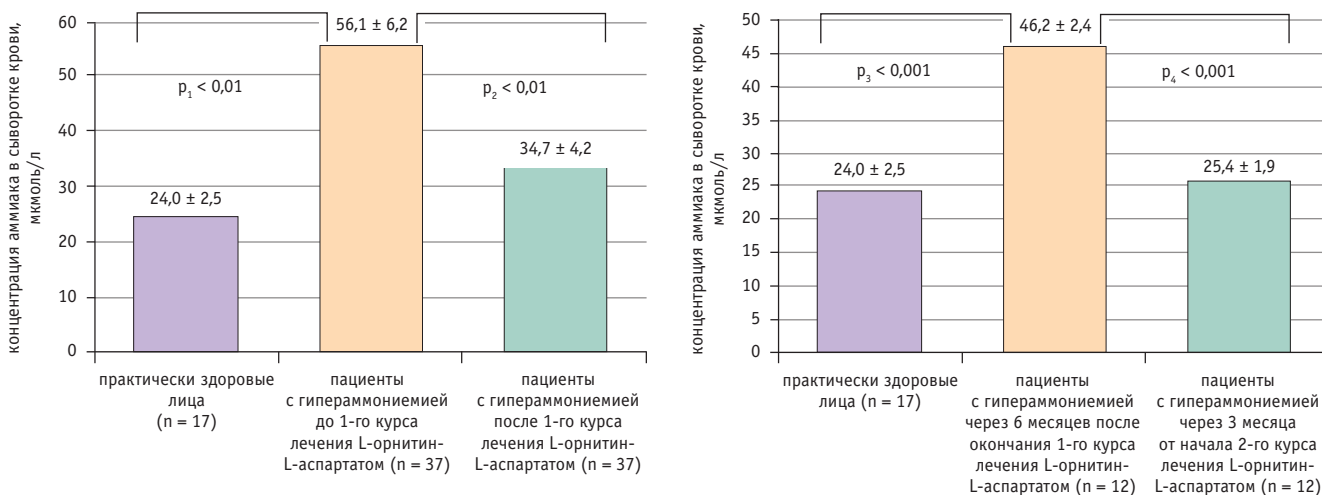
### ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТА НА АММОНИЙ

Поскольку центральную роль в метаболизме аммиака играет печень, то на ранних стадиях заболеваний печени у пациентов отмечают гипераммониемию без клинических проявлений энцефалопатии. Данные исследований подтверждают стимулирующее влияние роста концентрации аммония в сыворотке крови на астроциты и прогрессирование заболевания. Таким образом, формируется порочный круг изменений: повреждение печени приводит к увеличению содержания аммония, а повышение уровня аммония ведет к повреждению печени. При этом первоначальный этиологический фактор уходит на второй план, а наиболее важным становится устранение порочного круга самоподдерживающихся нарушений.

Исследование с участием пациентов с повышенным содержанием аммония в сыворотке крови позволило подтвердить необходимость применения гипоаммониемических средств в терапии хронических заболеваний печени [14]. По полученным данным, для снижения уровня аммония с 56,1 мкмоль/л до 34,7 мкмоль/л эффективен первичный 4-недельный курс орнитин-аспартата в дозе 3 г 3 раза в день. В ходе контроля процесса у 32,4% пациентов при отсутствии этиотропной терапии наблюдали повторное повышение содержания аммония до 46,2 мкмоль/л к 6-му месяцу после окончания первичного курса. У этих больных был предпринят вариант базисной поддерживающей терапии короткими курсами орнитин-аспартата (Гепа-Мерц): в дозе 3 г 3 раза в день по 10 дней каждого месяца. Большинству оказалось достаточно 3-месячного курсового лечения по такой схеме для нормализации уровня аммония (25,4 мкмоль/л) (рис. 2).

Таким образом, различные варианты терапии орнитин-аспаратом эффективно снижают уровень аммиака в крови, что может служить основанием для рекомендации курсового

Рис. 2. Снижение концентрации аммония у пациентов с хроническими заболеваниями печени [14]



лечения пациентам с хроническими заболеваниями печени независимо от этиологии заболевания, а также больным с астеническим синдромом или минимальной энцефалопатией [14, 15].

## ВЛИЯНИЕ L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТА НА ТРАНСАМИНАЗЫ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Гепатопротективные свойства L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) продемонстрированы в крупном многоцентровом исследовании в Германии, г. Магдебург, у большого количества пациентов с хроническими заболеваниями печени разной этиологии [16]. В исследование были включены 1167 пациентов, в том числе 648 человек со стеатогепатитом и 378 с циррозом печени. Изучены различные режимы дозирования препарата (по 12, 9 и 6 г в сутки) и курсы лечения разной продолжительности (30, 60 и 90 дней). При приеме L-орнитин-L-аспартата курсом любой длительности наблюдали выраженную положительную динамику всех показателей, снижение активности трансаминаз на 52–64% от исходного уровня. Терапевтический эффект, хорошо заметный на протяжении первых 30 дней лечения, можно повысить, продлив курс терапии. Степень снижения исходной активности трансаминаз зависит от продолжительности лечения, дозы препарата, приверженности пациента диете и отказа от алкоголя. L-орнитин-L-аспартат более эффективен при жировой болезни печени, чем при хроническом гепатите и циррозе печени (рис. 3) [17–19].

## ПИЩЕВОЙ ГЛУТАМИН, ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И АММОНИЙ

С учетом нововведений пищевой промышленности и добавления в продукты больших количеств глутамата натрия и других производных глутаминовой кислоты как стабилизаторов и усилителей вкуса важен правильный взгляд на процессы метаболизма этой аминокислоты. Свойство глутамин усиливать вкусовые ощущения пищи зачастую вынуждает людей с избыточной массой тела употреблять в пищу продукты, содержащие именно глутамин. Кроме того, пациентам с избыточной массой тела, метаболическим синдромом или жировой болезнью печени необходима коррекция рациона питания, содержащего большое количество насыщенных жирных кислот. Метаболизируясь до короткоцепочечных жирных кислот и меркаптана, они усиливают токсическое действие аммония [20].

Аммоний продуцируется энтероцитами из глутамин и микрофлорой тонкой кишки из азотсодержащих продуктов, откуда через портальную вену поступает напрямую в печень.

Другим источником аммония считают *Helicobacter pylori*, метаболизирующую азот мочевины, однако ее роль до конца не ясна. Неповрежденная печень способна нейтрализовать практически весь поступающий аммоний, превращая его снова в глутамин и не допуская поступления в системный кровоток. Однако избыток глутамата, глутамин-связанного аммония и свободного аммония может нарушать функцию митохондрий звездчатых клеток.

При жировой болезни печени у многих пациентов наблюдают высокий фондовый уровень аммония в крови, что становится одним из звеньев патогенеза жировой болезни. Затем избыточный бактериальный рост в кишке, высокое потребление глутамин и жирных кислот, а также нарушение процессов детоксикации аммония при жировой болезни печени приводят к дальнейшему повышению содержания аммония, активации звездчатых клеток и прогрессированию жировой болезни печени до фиброза [21–24].

## НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [13, 24–27]

Работая в современном мире в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства, стандартами и рекомендациями, важно понимать доказанность схем и эффективности средств лечения. Согласно инструкции, показания к применению препарата L-орнитин-L-аспартата Гепа-Мерц включают хронические заболевания печени, сопровождающиеся печеночной энцефалопатией, а также стеатозы и стеатогепатиты различного генеза. Следует помнить о том, что морфологическая картина алкогольной и жировой болезни печени, ее лекарственных и токсических поражений сопровождается развитием стеатоза, а при повышении активности трансаминаз — стеатогепатита. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат внесен в национальные рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, а в рекомендациях European Association for the Study of the Liver и American Gastroenterological Association по фиброзу и циррозу печени, печеночной энцефалопатии и портальной гипертензии он признан обязательным компонентом терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ ПОДХОДА К ТЕРАПИИ

Понимая важность гипераммониемии как одного из ведущих и универсальных звеньев патогенеза жировой и алкогольной болезней печени, лекарственных и токсических гепатитов на стадии до развития цирроза, необходимо формировать план

Рис. 3. Динамика активности трансаминаз на фоне терапии L-орнитин-L-аспартатом в группах исследования: А — жировая болезнь печени; Б — цирроз печени; В — хронический гепатит [17].

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

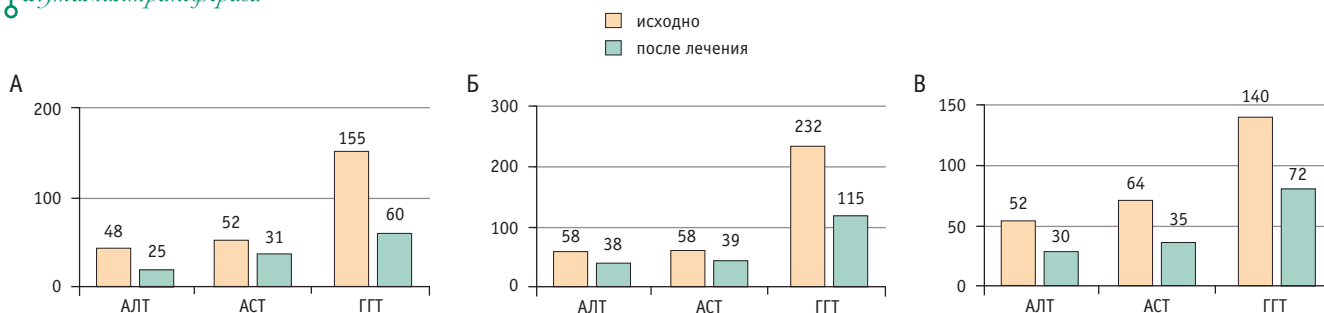
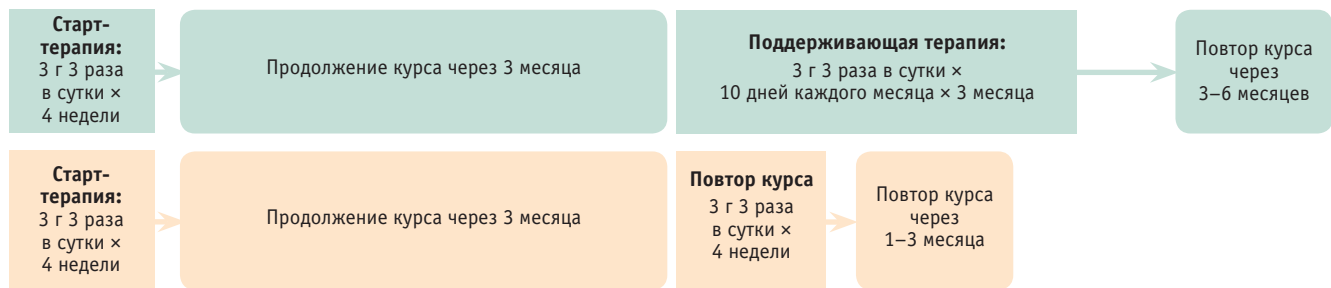




Рис. 4. Схема курсового лечения L-орнитин-L-аспаратом



ведения больного с учетом содержания аммония в сыворотке крови или косвенных признаков астении либо минимальной энцефалопатии.

Из-за высокой лекарственной нагрузки у пациентов с жировой болезнью печени или метаболическим синдромом, а также у коморбидных пациентов предпочтительно курсовое лечение L-орнитин-L-аспаратом. На основании результатов клинических исследований можно рекомендовать начальный 4-недельный курс терапии, затем в течение последующих 6 месяцев в зависимости от динамики клинической картины и лабораторных показателей выбирать кратность и длительность курсов [15].

Исходя из результатов исследований, показан следующий режим приема: 10 дней подряд в течение каждого месяца на протяжении 3–6 месяцев или 10 дней подряд каждого

второго месяца в течение полугодия. Возможно использование L-орнитин-L-аспартата в комплексной терапии до нормализации уровня цитолиза с последующим переходом на курсовой прием (рис. 4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аммоний (аммиак) признан наиболее значимым эндотоксином, влияющим на патогенез заболеваний печени вследствие активации звездчатых клеток, независимо от этиологии заболевания. L-орнитин-L-аспаратат эффективно уменьшает гипераммониемию.

Всем пациентам с хроническими заболеваниями печени необходимы рутинный скрининг астенического синдрома и минимальной (латентной) энцефалопатии, а также коррекция выявленных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Friedman S.L. Hepatic Fibrosis: The consequences of liver disease. In: Schiff's Diseases of the Liver, 11<sup>th</sup> ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2002. 1250 p.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V., Andreola F., Khetan V., Malago M. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 823–33.
- Bai M., He C., Yin Z., Niu J., Wang Z., Qi X. et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2014; 40(1): 63–71.
- Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J. Hepatol.* 1993; 19(3): 424–30.
- Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина «circulus vitiosus» в прогрессирующей болезни печени. *Фарматека.* 2017; 6(339): 81–7. [Golovanova E.V. Endogennyi ammiak kak причина «circulus vitiosus» v progressirovaniy zabolevaniy pecheni. *Farmateka.* 2017; 6(339): 81–7. (in Russian)]
- Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicenter observational study. *Clin. Drug Investig.* 2011; 31(4): 213–20.
- Patidar K.R., Thacker L.R., Wade J.B., Sterling R.K., Sanyal A.J., Siddiqui M.S. et al. Covert hepatic encephalopathy is independently associated with poor survival and increased risk of hospitalization. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(11): 1757–63.
- Aldridge D.R., Tranah E.J., Shawcross D.L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015; 5(Suppl. 1): S7–20.
- Hindfelt B., Plum F., Duffy T.E. Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portacaval shunts. *J. Clin. Invest.* 1977; 59(3): 386–96.
- Vogels B.A., van Steynen B., Maas M.A., Jörning G.G., Chamuleau R.A. The effects of ammonia and portal-systemic shunting on brain metabolism, neurotransmission and intracranial hypertension in hyperammonaemia-induced encephalopathy. *J. Hepatol.* 1997; 26(2): 387–95.
- Baja J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A.J., Heuman D.M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012; 55(4): 1164–71.
- Буеверов А. О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012; 6: 3–10. [Bueverov A.O. Patogeneticheskie osnovy pechenochnoi entsefalopatii: fokus na ammiak. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2012; 6: 3–10. (in Russian)]
- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014; 60(2): 715–35.
- Агеева Е. А., Алексеенко С. А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия.* 2007; 5: 12–4. [Ageeva E.A., Alekseenko S.A. Primenenie peroral'noi formy L-ornitina-L-aspartata (LOLA) pri giperammoniemii u patsientov s khronicheskimi zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoi stadii. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2007; 5: 12–4. (in Russian)]
- Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 2003; 114(3): 188–93.
- Богомолов П. О., Буеверов А. О., Уварова О. В., Мацевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «SMART РАДАР»). *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013; 5: 3–8. [Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Uvarova O.V., Matsievich M.V. Giperammoniemiya u patsientov s zabolevaniyami pecheni na dotsirroticheskoi stadii: vozmozhno li eto? (predvaritel'nye rezultaty issledovaniya «SMART RADAR»). *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013; 5: 3–8. (in Russian)]

17. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2008; 2: 59–67. [Gryungraiff K., Lambert-Baumann I. Effektivnost' granul L-ornitin-L-aspartata pri lechenii khronicheskikh zaboлевanii pecheni. *Suchasna gastroenterologiya*. 2008; 2: 59–67. (in Russian)]
18. Бурков С. Г., Арутюнов А. Г., Годунова С. А., Гурова Н. Ю., Егорова Н. В., Должикова Т. А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2010; 12(8): 43–7. [Burkov S.G., Arutyunov A.G., Godunova S.A., Gurova N.Yu., Egorova N.V., Dolzhikova T.A. i dr. Effektivnost' granul L-ornitin-L-aspartata v lechenii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Consilium Medicum*. 2010; 12(8): 43–7. (in Russian)]
19. Осипенко М. Ф., Редькина А. В., Бикбулатова Е. А., Моисеенко Е. Е., Скалинская М. А., Казакова Е. А. Оценка эффективности L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*. Прил. Гастроэнтерология. 2010; 1: 35–8. [Osipenko M.F., Red'kina A.V., Bikbulatova E.A., Moiseenko E.E., Skalinskaya M.A., Kazakova E.A. Otsenka effektivnosti L-ornitin-L-aspartata v kompleksnom lechenii nealkogol'nogo steatogepatita. *Consilium Medicum*. Pril. Gastroenterologiya. 2010; 1: 35–8. (in Russian)]
20. Zieve L., Doizaki W.M., Zieve J. Synergism between mercaptan and ammonia or fatty acids in the production of coma: a possible role for mercaptan in the pathogenesis of hepatic coma. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 83(1): 16–28.
21. Ермолова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитин-L-аспартата у больных стеатогепатитом. *Соврем. гастроэнтерология и гепатология*. 2012; 1: 22–6. [Ermolova T.V., Yakovleva D.M. Effektivnost' primeneniya L-ornitin-L-aspartata u bol'nykh steatogepatitom. *Sovrem. gastroenterologiya i gepatologiya*. 2012; 1: 22–6. (in Russian)]
22. Albrecht J., Norenberg M D. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*. 2006; 44(4): 788–94.
23. Sawhney R., Jalan R. Liver: the gut is a key target of therapy in hepatic encephalopathy. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12(1): 7–8.
24. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. *J. Hepatol.* 2010; 53(3): 397–417.
25. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017; 65(1): 310–35.
26. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Федосьина Е. А., Бессонова Е. Н., Пирогова И. Ю. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени. Лечение осложненной цирроза печени. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2016; 26(4): 71–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Fedos'ina E.A., Bessonova E.N., Pirogova I.Yu. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni. Lechenie oslozhnenii tsirroza pecheni. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2016; 26(4): 71–102. (in Russian)]
27. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 2(138): 22–37. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (rekomendatsii dlya terapevtov, 2-ya versiya). Rekomendatsii Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii i Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017; 2(138): 22–37. (in Russian)] ■