

Консенсус «Гипераммониемии у взрослых»

Коллектив экспертов: Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.М., Серикова С. Н., Корочанская Н. В., Вологжанина Л.Г., Циммерман С.Я., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В.

ПОЛОЖЕНИЕ 1.

Взаимно трансформирующиеся, биологически активные молекулы (газ аммиак NH_3 и катион аммония NH_4^+) являются одними из конечных продуктов катаболизма белка, вырабатываются собственными тканями и уреазопродуцирующими бактериями организма.

Метаболизм аммиака происходит преимущественно в клетках печени и мышечной ткани путем синтеза мочевины и глутамина, которые выводятся из организма с мочой, калом и выдыхаемым воздухом.

Аммиак – один из конечных продуктов обмена азотсодержащих веществ [1], который постоянно образуется во всех органах и тканях организма. В состоянии азотистого равновесия организм взрослого человека потребляет и выделяет около 15 г азота за сутки. Наиболее активными его продуцентами являются органы с высоким обменом аминокислот и биогенных аминов – нервная ткань, печень, кишечник, мышцы.

Основные механизмы образования аммиака в организме человека:

1. Неокислительное дезаминирование некоторых аминокислот (серина, треонина, гистидина) в печени.
2. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты во всех тканях (кроме мышечной), особенно в печени и почках.
3. Дезаминирование амидов глутаминовой и аспарагиновой кислот в печени и почках.
4. Катаболизм биогенных аминов – во всех тканях, в наибольшей степени в нервной ткани.
5. Гидролитическое дезаминирование в интенсивно работающих мышцах.
6. Распад аминокислоты глутамина – основного источника энергии клеток слизистой оболочки кишечника в тонкой кишке.
7. Распад пуриновых и пиримидиновых оснований – во всех тканях.
8. Осуществление жизнедеятельности уреазопродуцирующих микроорганизмов в желудке, толстой кишке и мочевыводящих путях.

Значительные количества аммиака образуются в результате метаболизма кишечных бактерий в толстой кишке, откуда аммиак поступает в кровь воротной венозной системы. В нормальных условиях печень быстро извлекает аммиак из крови воротной вены и обезвреживает его, поэтому кровь, выходящая из печени, практически не содержит аммиака [2]. До 99% при физиологических значениях pH легко превращается в ион аммония, который не способен проникать через биологические мембраны и поэтому задерживается в клетке.

Являясь токсичным соединением, у здорового человека аммиак присутствует в крови в относительно небольших концентрациях (25-40 мкмоль/л). Содержание свободного аммиака в крови представлено лишь следовыми количествами, не более 1% вещества в водной среде крови циркулирует в свободной форме. Норма аммиака в крови не определена международными стандартами, поэтому зависит от методики и реактивов, применяемых в лаборатории, при этом допустимый уровень аммиака в крови (нормоаммиакемия) обычно не превышает 60 мкмоль/л. [3,4]. Даже незначительное его повышение (30-50%) оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего,

на центральную нервную систему, проявляясь клинически в виде головной боли, быстрой утомляемости, сонливости и др. Симптомы отравления наблюдаются при превышении содержания аммиака в 2-3 раза.

Практически весь аммиак удаляется из организма через почки с мочой в виде мочевины, которая синтезируется в печени, и в виде солей иона аммония, образующихся в эпителии канальцев почек. В клетки печени и почек аммиак попадает в составе транспортных форм (глутамина, аспарагина, глутаминовой кислоты и аланина), которые представляют собой нетоксичные соединения, образующиеся в процессе обезвреживания (связывания) аммиака [5].

Синтез мочевины – основной путь обезвреживания аммиака. На долю мочевины приходится до 80-85 % от всего выводимого из организма азота. Количество выделяемой мочевины зависит от количества белков, поступающих с пищей. Если суточный рацион включает 80–100 г белка, то за сутки образуется и выводится 25–30 г мочевины. Процесс образования мочевины происходит в печени в «орнитиновом цикле» (цикл Кребса–Гензеляйта), который в печени выполняет 2 функции: превращение азота аминокислот в мочевины, которая экскретируется и предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом аммиака, а также синтез аргинина и пополнение его депо в организме. В цикле принимают участие две аминокислоты, которые не входят в состав белков – орнитин и цитруллин, и две протеиногенные аминокислоты – аргинин, аспарагиновая кислота. Процесс включает пять реакций: первые две протекают в митохондриях, остальные – в цитозоле гепатоцитов. Ферменты глутаматдегидрогеназа и глутаминсинтетаза являются регуляторными и обуславливают скорость процессов образования и обезвреживания аммиака. Некоторые ферменты мочевинообразования есть в мозге, эритроцитах, сердечной мышце, однако весь набор энзимов есть только в печени. Для синтеза 1 моля мочевины, который происходит в печени в орнитиновом цикле, используется 1 моль аммиака и 1 моль аспарагиновой кислоты, а в сутки для синтеза 25 г мочевины затрачивается 6,3 г аммиака и 50 г аспартата. Таким образом, азот, выводимый из организма в виде мочевины, наполовину синтезируется из аммиака и наполовину из аспарагиновой кислоты.

У пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) происходит снижение детоксикационной функции печени с нарушением превращения аммиака в мочевины, в результате чего активируются альтернативные метаболические пути превращения аммиака в мышечной системе, в астроцитах в центральной нервной системе и почках [6,7,8], при этом скелетная мышечная ткань и нервная ткань превращаются в основные органы детоксикации аммиака [9]. В астроцитах начинается процесс превращения глутамата в глутамин при активном вовлечении глутаминсинтетазы. При формировании стойкой гипераммониемии, дополнительно к повышению активности глутаминсинтетазы, присоединяется изменение активности других ферментов, в частности белка - переносчика глутамата [10]. Следствием этого является повышение концентрации глутамата в экстрацеллюлярном пространстве, что приводит к активизации процессов цитотоксичности, свойственной возбуждающим нейротрансмиттерам (эксайтотоксичности) [11]. Стабильно повышенный уровень азотистых соединений приводит к избыточному образованию свободных радикалов, в результате чего происходит дальнейшая дестабилизация функционального состояния астроцитов. Более того, гипераммониемия может сопровождаться образованием дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к изменению активности серотонин и глутаматергической систем, с нарастанием активности ГАМКергической системы [12]. Наиболее чувствительным к повышению содержания аммиака является гипоталамический центр [13], в результате чего в условиях гипераммониемии у пациентов стойко отсутствует аппетит и, как следствие, формируется белково-энергетическая недостаточность, усугубляя катаболические процессы.

У пациентов с циррозом печени миостатин, продуцируемый миоцитами является мощным ингибитором аутокринного роста, приводя к угнетению нарастания мышечной массы и её уменьшению при циррозе печени [14]. В настоящее время саркопения является очень полезным инструментом в оценке функционального статуса и прогноза у пациентов с циррозом. При проведении оценки скелетных мышц с применением томографии, было отмечено, что саркопения может являться значимым фактором в прогнозировании смертности пациентов с циррозом печени [9], что особенно важно у пациентов с низкими показателями по шкале MELD. Более того, у госпитализированных пациентов с циррозом печени была выявлена корреляция между белковым недоеданием и риском формирования сепсиса [10]. Саркопения выявляется примерно у трети пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, являясь сильным и независимым фактором риска смертности пациентов [15].

Недавние исследования выявили еще несколько механизмов формирования саркопии вследствие гипераммониемии. Скелетные мышцы становятся основным органом метаболизма аммиака, что приводит к истощению субстратов данного метаболизма и снижению мышечной массы [16]. Миостатин является мощным ингибитором аутокринного роста производства миоцитов, который ингибирует рост скелета мышц и уменьшает мышечную массу при гипераммониемии [17]. Гипераммониемия индуцирует аутофагию, посредством которой поврежденные белки расщепляются или перерабатываются для поддержания клеточной функции. [18]. JohnMcDaniel и соавт.представили непосредственные доказательства того, что гипераммониемия снижает силу скелетных мышц и усиливает мышечное утомление, приводя к выраженной мышечной дисфункции [19].

ПОЛОЖЕНИЕ 2.

Существуют различные методики определения показателей нормального содержания аммиака (NH_3) и аммония (NH_4^+) в средах организма, распространенными являются иммуноферментный метод (ИФА) и экспресс метод.

Информативным методом и наиболее легко осуществляемым является экспресс-метод фотометрического количественного определения аммиака в капиллярной крови с помощью портативного анализатора PocketChek&

Аммиакимеет химическую формулу NH_3 , однако, при физиологическом pH 97% аммиака присутствует в крови в ионизированной форме в виде аммония(NH_4^+)

Прямой ферментативный метод определения уровня аммиака (аммониемии) исторически является наиболее часто используемым методом. Он использует реакцию в присутствии глутаматдегидрогеназы, в которой аммоний в образце вступает в реакцию с α -оксоглутаратом и редуцирует содержание никотинамидадениндинуклеотида фосфата (NADPH) с образованием глутамата, NADP^+ и воды.Уровень содержания аммиака в крови обычно находится в диапазоне от 11 до 50 мкМ и может варьироваться между венозной, капиллярной и артериальной кровью [20,21].

Хотя аммиак артериальной крови считается более достоверным показателем системного содержания аммиака, обычно используется определение аммиака в венозной крови, который несколько отличается от артериального аммиака [22]. Важноотметить, чтоуровеньаммиакаможетспонтанноувеличиватьсявобразцекрови[23]вследствиетравмированиявеныпризаборекрови, гемолизаэритроцитовиизмененияметаболизма[24]. Такие факторы как стресс, физические упражнения, курение, нарушение питания и употребление алкоголя могут также влиять на уровень системного аммиака. Основное ограничение измерения аммиака в крови это сложность, связанная с правильным забором, обработкой и доставкой образца крови, когда полученный для транспортировки в лабораторию образец следует хранить при температуре ниже 0 °C и отделить плазму от

эритроцитов в течение 15 минут после сбора. После отделения плазмы аммиак стабилен в течение 4 ч при температуре 4 °С.

Из-за высокого риск ложного результата рекомендуется повторить исследование в то же время суток и при тех же условиях, чтобы подтвердить результат. Эти жесткие условия по времени доставки образца крови для исследования требуют пребывания пациента в непосредственной близости к клинической лаборатории [25].

Кроме того аммиак можно определять в цельной крови, эритроцитах, выдыхаемом воздухе, слюне, поте и моче [26].

Измерение уровня аммиака в выдыхаемом воздухе относится к неинвазивным, легко применяемым комфортным методом диагностики для всех групп пациентов (Hibbard and Killard, 2011). Никакой обработки выдыхаемого воздуха не требуется, по сравнению со многими анализами, проводимыми на образцах сыворотки или мочи. Несмотря на то, что неинвазивные методы диагностики определения аммиака являются перспективным методом диагностики, которые могут быть очень удобны в клинической практике, однако остаются нерешенные проблемы данного вида диагностики, связанные, в частности, с отсутствием убедительных доказательств корреляции аммиака в выдыхаемом воздухе и артериальной крови [27,28,29].

Определение уровня аммиака в ткани печени может быть применено для пациентов, нуждающихся в диагностической биопсии печени. Следует учитывать, что колориметрические наборы, используемые для определения аммиака в образцах тканей, довольно дороги и чувствительны к другим источникам аммиака, присутствующих в окружающей среде, что требует работы в специальной установке или зоне отрицательного воздушного давления, которые не всегда доступны для всех лабораторий. Более того, длительное хранение ткани даже при температуре -80 °С может влиять на стабильность образцов, что приводит к искажению результата ниже ожидаемого.

В 2018 году в России зарегистрирован портативный экспресс-анализатор количественного определения аммиака в крови - PocketChemBAPA – 4140 (время определения концентрации аммиака около 200 секунд). Метод определения-фотометрический, основанный на микродиффузии, т.е. косвенный.

Для определения берется капиллярная кровь из пальца. Используются только свежие образцы крови. В приборе прошедший через полупроницаемую мембрану преобразовавшийся из аммония аммиак изменяет цвет индикатора, длина волны которого подвергается спектроскопическому анализу и автоматически указывает количественное его содержание. Калибровка прибора и коррекция результатов осуществляются автоматически.

ПОЛОЖЕНИЕ 3. Предлагаемая классификация гипераммониемий:

По уровню содержания аммиака в капиллярной крови экспресс-методом

- Нормальный (физиологический) уровень – до 60 мкмоль/л:

Гипераммониемии:

- Легкая – до 100 мкмоль/л;
- Средняя – до 200 мкмоль/л;
- Тяжелая – более 200 мкмоль/л;

По этиопатогенезу:

- Наследственная (врожденная)
- Функциональная (физиологическая)
- Приобретенная (печеночная, внепеченочная, смешанная)

По клинической форме:

- Транзиторная (преходящая)
- Рецидивирующая или персистирующая
- Постоянная (стабильная, без лечения)
- Латентная

В традиционной клинической практике выделяют два основных варианта гипераммониемий [30]:

1. наследственные гипераммониемии - результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины
2. приобретенные гипераммониемии - следствие снижения активности орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции при печеночно-клеточной недостаточности, а также porto-системного шунтирования крови при развитии и прогрессировании портальной гипертензии;

Известны следующие причины нецирротических гипераммониемий [31,32]:

А. Состояния, связанные с увеличением производства аммиака.

1. Инфекции уреазопродуцентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Corinobacteria* (возбудители дифтерии), *Mycobacterium genavense*, *Herpes simplex* [33].

2. Гемато-онкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил [34].

3. Трансплантация органов.

4. Нагрузка белками и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Б. Состояния, связанные со снижением выделения аммиака.

1. Уретросигмоидостомия.

2. Портосистемные шунты; врожденная внутривнутрипеченочная и внепеченочная.

3. Лекарственные препараты: вальпроевая кислота, глицин, карбамазепин, рибавирин, сульфадiazин, пириметамин, салицилаты.

4. Врожденные ошибки метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата.

Описаны случаи гипераммониемической энцефалопатии после хирургического шунтирования желудка Roux-en-Y (RYGB), самой распространенной процедурой снижения веса, проводимой в США [35,36,37,38,].

Гипераммониемическая энцефалопатия после бариатрической хирургии в контексте нормальных тестов функции печени является диагностически сложной для врачей, представляет собой недооцененное осложнение после RYGB, при котором смертность приближается к 50%. Высокий риск этого осложнения установлен у женщин в возрастной группе 34 - 69 лет, даже не страдавших к-л заболеванием печени [39-52].

ПОЛОЖЕНИЕ 4.

Физиологические (функциональные) гипераммониемии включают следующие виды: постпрандиальная (высокобелковая диета), после физических нагрузок (спортивная), после психогенных перегрузок (постстрессорная), прочие причины (например, беременность)

Гипераммониемия развивается при нарушении гидролитического дезаминирования в интенсивно работающих мышцах, при эклампсии. Она является признаком метаболических нарушений в мышечной ткани и часто проявляется состоянием утомления, что обусловлено нарушением ресинтеза АТФ. Повышение активности аденилатциклазного механизма при нарушении ресинтеза АТФ увеличивает образование

ионов аммония, сдвигая метаболизм в сторону избыточного образования лактата, развития ацидоза, усиленной вентиляции легких, т.е. гиперпноэ [53,54].

Высокобелковая диета, голодание, переедание, интенсивные физические нагрузки (в основном у мужчин и культуристов), тотальное парентеральное питание, роды также приводят к увеличению аммония в организме. Содержание аммиака повышается, особенно в случаях высокобелковой диеты после голодания [55].

Эти механизмы изучались у пациентов с циррозом печени, но гипераммониемия, особенно латентная, может возникать у людей и без серьезной патологии печени. Во время анаэробных физических упражнений аммиак метаболизируется до мочевины в гепатоцитах и скелетных мышцах, как было описано выше. Скелетная мышечная усталость возникает в результате физических упражнений и приводит к заметному снижению производительности. Истощение мышечных сокращений, накопление продуктов метаболизма энергетических ресурсов, дисбаланс внутренней среды выделяются, как основные факторы физической и психологической усталости.

ПОЛОЖЕНИЕ 5.

Врожденные гипераммониемии обусловлены дефицитом ферментов цикла Кребса – карбамоил-фосфат-синтетазы (гипераммониемия I типа) и орнитин-карбамоил-трансферазы (гипераммониемия II типа) и наблюдаются, как правило, в раннем детском возрасте.

В зависимости от дефицита или дефекта того или иного фермента выделяют несколько видов генетических заболеваний: гипераммониемию типа I (в основе – дефект карбамоилфосфатсинтетазы I), гипераммониемию типа II (в основе – дефект орнитинкарбамоилтрансферазы), цитруллинемию (в основе – дефект аргининосукцинатсинтетазы), аргининосукцинурию (в основе – дефект аргининосукцинатазы), гипераргининемию (в основе – дефицит аргиназы).

У взрослых частичный дефицит ферментов может проявляться во время стрессовых заболеваний, таких как послеродовой стресс, острая кишечная инфекция, синдром короткой кишки, парентеральное питание с высоким потреблением азота, трансплантация сердца и легких и желудочно-кишечные кровотечения [56,57,58]

ПОЛОЖЕНИЕ 6.

По патогенезу приобретенные гипераммониемии следует разделять на:

- **Гепатогенные**
- **Гастроэнтерогенные**
- **Урогенные**
- **Сосудистые (портальная гипертензия)**
- **Послеоперационные**
- **Прочие (лекарственные, в т.ч. цитостатические, лучевая терапия, онкологические, онкогематологические)**

Гипераммониемия характерна не только для пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, но может иметь внепеченочное происхождение [59,60,61]. Токсическое превышение аммиака регистрируется при гиповолемии, кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без цирроза печени, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, шунтирующих операциях, а также при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжёлом тиреотоксикозе) и др. [62].

Гипераммониемическая энцефалопатия является редким осложнением множественной миеломы, резистентной к химиотерапии [63]; ее возникновение описано также при лейкозе

вследствие катаболических процессов [64], а также при приобретенном дефиците ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины при микровезикулярном ожирении печени (синдром Рейе), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах.

Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при массивных кровопотерях, обширных ожогах, синдроме сдавления или размождения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, гипертермии различного происхождения, сепсисеи т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет. Повышение аммиака, нарушение баланса между ионизированной и неионизированной формой регистрируют при аутизме, не исключается его роль в развитии болезни Альцгеймера. Установлено, что вирусы острых респираторных инфекций приводят к снижению активности основного фермента орнитинового цикла – карбамоилфосфатсинтетазы, вследствие этого происходит накопление в крови субстрата данного фермента и его предшественников.

Гипераммониемия может наблюдаться при наличии аномалий нижних отделов мочевыводящей системы, вызывающих затруднение оттока мочи, осложнившегося присоединением инфекции, обусловленной уреазопродуцирующими бактериями (*Proteusspecies*, *Corynebacteriumspecies*, *Klebsiellasppecies*, *Morganella morganii* и др.). При этом образующийся свободный аммиак диффундирует в кровь [65].

Наряду с экзогенной причиной гипераммониемии, обусловленной протеиновой нагрузкой, описана генетическая непереносимость белка. Так лизинурическая непереносимость протеинов, вызванная мутациями в гене SLC7A7, определяющем мембранный транспорт двухосновных аминокислот (орнитина, аргинина и лизина), приводит к дефициту и нарушению их всасывания в желудочно-кишечном тракте и реабсорбции в почках. Уровень аммиака при отказе от белковой пищи соответствует нормальным показателям, но значительно повышается после приема белковой пищи, приводя к развитию комы [66].

Повышению содержания аммиака в крови способствует прием ряда лекарственных препаратов, а именно: салицилатов, тетрациклина, глюкокортикостероидов, аспарагиназы, 6-азауридина, аллопуринола, тиазидных диуретиков, этакриновой кислоты, изониазида, карбамазепина и др. [67]. Вальпроат-индуцированная гипераммониемическая энцефалопатия у пациентов с эпилепсией, является редким, но иногда смертельным осложнением. Повышение нейротоксина в этих случаях обусловлено истощением N-карбамилглутамата и может развиваться как остро, так и при длительном приеме препарата [68]. Механизм лекарственно-обусловленной гипераммониемии не всегда ясен. Среди рисков ее развития следует учитывать присоединение инфекции, гиповолемию, наличие запоров и др.

Гипераммониемия также может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя и психоактивных наркотических веществ.

Выкуривание одной сигареты приводит к повышению уровня аммиака в крови на 10 мкмоль/л.

ПОЛОЖЕНИЕ 7.

Наиболее изученными клиническим проявлением гипераммониемии являются печеночная энцефалопатия (в т.ч. минимальная и «скрытая», без видимых клинических проявлений), субклиническая печеночная недостаточность за счет эндотелиальной дисфункции, возможная активация звездчатых клеток печени, ведущая к печеночному фиброгенезу.

Скрининговым методом выявления энцефалопатии может служить тест связи чисел (ТСЧ).

В клинической практике наиболее частым проявлением гипераммониемии является печеночная энцефалопатия (ПЭ) при патологии печени. В основе патогенеза ПЭ лежит дисбаланс аминокислот в головном мозге, приводящий к отеку астроглии и нарушениям ее функций, таких как: изменения постсинаптических рецепторов и процессов нейротрансмиссии, нарушение проницаемости гемато-энцефалического барьера, снижение энергетического обеспечения нейронов. Степень клинических проявлений напрямую коррелирует с уровнем аммиака в сыворотке крови, в зависимости от выраженности нарушений деятельности головного мозга выделяют четыре степени тяжести печеночной энцефалопатии (табл.1).

Таблица 3. Критерии тяжести ПЭ (West Haven)					
Стадия ПЭ	Состояние сознания	Хлопающий тремор (астериксис)	Время выполнения теста связи чисел	ЗЭГ	Уровень аммиака артериальной крови
0	Нет изменений	Нет	15–30 с	Частота α -ритма 8,5–12 колебаний в 1 с	В норме (11–55 мкмоль/л)
1	Нарушение ритма сна, несобранность, эйфория или беспокойство, снижение внимания, нарушение счета (сложения)	Редкий хлопающий тремор (1–2 движения за 30 с)	31–50 с	Частота α -ритма 7–8 колебаний в 1 с	Увеличен до 1,33 раза от верхней границы нормы
2	Летаргия или апатия, минимальная дезориентация во времени и пространстве, изменения личности, неадекватное поведение, нарушение счета (вычитания)	Нерегулярный тремор (3–4 движения за 30 с)	51–80 с	Частота α -ритма 5–7 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,33–1,67 раза от верхней границы нормы
3	Сомноленция, сохранение ответа на вербальные стимулы, значительная дезориентация	Частый тремор (5–10 движений за 30 с)	81–120 с	Частота α -ритма 3–5 колебаний в 1 с	Увеличен в 1,67–2 раза от верхней границы нормы
4	Кома	Почти постоянный хлопающий тремор	>120 с (неспособность закончить тест)	Частота α -ритма <3 колебаний в 1 с	Увеличен более чем в 2 раза от верхней границы нормы

В последние годы в связи с совершенствованием диагностических методик актуально отделение клинически выраженных стадий ПЭ (дезориентация, атаксия, кома) от стадии с минимально выраженными проявлениями (латентной ПЭ). Такую ПЭ можно выявить, используя специальные опросники или метод вызванных потенциалов головного мозга. При этом выявляются когнитивные и психомоторные расстройства, такие как: трудности с принятием решений, снижение скорости психомоторных реакций и др. Клиническими симптомами латентной ПЭ являются: повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, инверсия сна (сонливость днем и бессонница ночью), нарушения речи, изменения почерка, рассеянность за рулем и при выполнении работы, требующей повышенной концентрации внимания, тремор, снижение мышечных рефлексов. Результатом таких нарушений могут стать серьезные дорожно-транспортные происшествия с тяжелыми последствиями [69,70]. В связи с этим выявление минимальной ПЭ имеет большое значение у работников многих профессий: водителей автотранспорта, операторов на автоматизированном оборудовании и др.

В настоящее время существует несколько теорий и этапов патогенеза печеночной энцефалопатии:

- Связывание аммиака при синтезе глутамата вызывает отток α -кетоглутарата из цикла трикарбоновых кислот, при этом понижается образование энергии АТФ и ухудшается деятельность клеток.
- Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови. При этом повышается сродство гемоглобина к кислороду (эффект Бора), гемоглобин не отдает кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток.

- Накопление свободного иона NH_4^+ в цитозоле влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов – он конкурирует с ионными насосами для Na^+ и K^+ .
- Продукт связывания аммиака с глутаминовой кислотой – глутамин – является осмотически активным веществом. Это приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отек тканей. В случае нервной ткани это может вызвать отек мозга, кому и смерть.
- Глутамин удаляется из ЦНС посредством транспортной системы, которая функционирует путем обмена, поэтому увеличение скорости выхода аммиака также сопровождается нарастанием транспорта из крови ароматических аминокислот, которые вызывают торможение ферментативной системы, в норме превращающей тирозин в дофамин и норадреналин. В результате метаболизм исходных соединений протекает с образованием ложных нейротрансмиттеров, сходных по структуре с истинными адренергическими нейротрансмиттерами, которые замещают последние на уровне нервно-мышечных синапсов, но с меньшей в 50 раз эффективностью проведения нервного импульса.
- Накопление в ЦНС ложных нейротрансмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин, фенилэтиноламин), а также продукта метаболизма триптофана – серотонина, являющегося нейротрансмиттером с преимущественно ингибиторным эффектом способствует угнетению нервной системы, истощению функций мозга и развитию энцефалопатии.
- Накопление аммиака и меркаптанов в крови вызывает быстрое прогрессирование печеночной недостаточности вследствие их выраженного угнетающего действия на регенерацию гепатоцитов.
- Наибольшую сложность для дифференциального диагноза представляет латентная ПЭ, при которой несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве, наблюдаются изменения психометрических или нейропсихологических тестов. При клиническом осмотре на этой стадии могут выявляться некоторые нарушения когнитивных функций и/или поведения: некоторая дезориентированность, эйфория или тревога, снижение концентрации внимания, сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию, изменение ритма сна [71]. На данной стадии ПЭ необходимо дифференцировать с рядом состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями (таблица 2).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз ПЭ и состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями

Заболевания и синдромы	Причины	Клинические признаки и данные нейровизуализации
Энцефалопатия Гайе-Вернике – Корсакова (Wernicke–Korsakoff'ssyndrome)	Энцефалопатия, связанная с дефицитом тиамина. Основная причина - злоупотребление алкоголем, так же неукротимая рвота, голодание, бариатрическая хирургия	Развитие острое или подострое, может прогрессировать до комы, характерна регрессия симптомов на фоне своевременной адекватной заместительной терапии тиамином. Классическая триада (16-38% случаев): глагодвигательные нарушения (нистагм, глагодвигательные расстройства, нарушение зрачковых реакций), атаксия, нарушение сознания/поведения. МРТ – симметричные гиперденсные очаги в сосцевидных телах, таламусах, околотовароводном веществе. Специфичность изменений 93% [72].
Синдром Маркиафавы-Биньямини	Первичная дегенерация (демиелинизацией) мозолистого тела у пациентов зрелого и	Характерно постепенное начало, с неуклонным прогрессированием. Клинические проявления связаны с

(Marchiafava-BignamiDisease)	пожилого возраста. Редкий по частоте синдром, связывают с избыточным употреблением некачественного красного вина.	корковыми нарушениями: выраженные расстройства памяти, афазия, апраксия, эпизоды возбуждения, чередующиеся с депрессией, склонность к насилию, слуховые и зрительные галлюцинации. Возможны подкорковые нарушения (атетоз, хорей, тики), нарушения походки (неравномерный шаг, нет антеропульсии, «походка лыжника»). МРТ: поражение мозолистого тела с гиперинтенсивными очагами на T2-взвешенных МРТ в острую фазу, с образованием кист на месте произошедшего некроза [73,74].
Алкогольная деменция*	Длительное злоупотребление алкоголем	Постепенное начало и медленное прогрессирование: снижение внимания, нарушение кратковременной памяти, уплощение мышления, «лобный» юмор, изменения личности (злоба, агрессия). Отличиями от сосудистой деменции являются более выраженное нарушение отсроченного воспроизведения и узнавания, от болезни Альцгеймера – отсутствие серьезных нарушений памяти. МРТ: на фоне диффузной обширной атрофии более выражена атрофия лобной доли и мозжечка, характерно расширение третьего желудочка [73,75].
Синдром отмены алкоголя	Полное прекращение приема алкоголя или уменьшение его дозы у лиц с физической зависимостью	Характерны генерализованный мелко- и среднеразмашистый тремор, тахикардия, гиперемия кожных покровов, артериальная гипертензия. Нарушения поведения - выраженное беспокойство, нарушение сна (кошмары). В наиболее тяжелом случае – развитие острого психоза (алкогольный делирий, белая горячка, deliriumtremens) со слуховыми, зрительными или обонятельными галлюцинациями. Специфической картины при нейровизуализации не описано [73]
Пеллагра	Заболевание, связанное с дефицитом ниацина (витамин В3) у больных с хроническим алкоголизмом, нарушениями питания (бездомность, анорексия). Описаны случаи при ВИЧ-инфекции, болезни Крона, карциноидном синдроме, у пациентов на диализе и при приеме ряда лекарств (изониазид, этионамид, 6-меркаптопурин)	Классическая триада пеллагры - дерматит, диарея и деменция. Дерматит - симметричная эритема, зуд, везикулы на открытых участках тела: конечности, лицо, вокруг шеи (Casal's ожерелье). Нейропсихиатрические проявления разнообразны и варьируют от головной боли, раздражительности до потери памяти и психоза. Специфической картины при нейровизуализации не описано [76].
Гипотиреоз	Клинический синдром, обусловленный гипофункцией щитовидной железы	К клиническим проявлениям гипотиреоза относят нарушения памяти, внимания, интереса к окружающему,

		гипомимия, утомляемость и сонливость. Возможно развитие судорожных приступов, вестибулоатактические расстройства (нарушение походки, нистагм). К редким неврологическим проявлениям гипотиреоза относят развитие психоза и тяжелые нарушения сознания. Ряд клинических наблюдений позволяет расценивать гипотиреоз как фактор, усугубляющий развитие ПЭ и, возможно, способный потенцировать гипераммониемию[77]. Специфической картины при нейровизуализации не описано. Диагностика основывается на определении ТТГ, Т3, Т4 и уточнения этиологии поражения щитовидной железы.
--	--	---

Комментарии: * Нозологическая самостоятельность алкогольной деменции признается не всеми авторами в силу патогенетической разнородности когнитивных расстройств при злоупотреблении алкоголем.

Поскольку имеется корреляция между уровнем гипераммониемии и печеночной энцефалопатией, которую можно определить по тесту связи чисел (ТСЧ), то представляется логичным косвенное определение наличия гипераммониемии с использованием того же теста связи чисел (рис.). Степень выраженности энцефалопатии рассчитывается по скорости выполнения теста (табл. 3)

Для удобства врача и пациента ТСЧ можно провести он-лайн по адресу: www.Nera-Merz.ru.

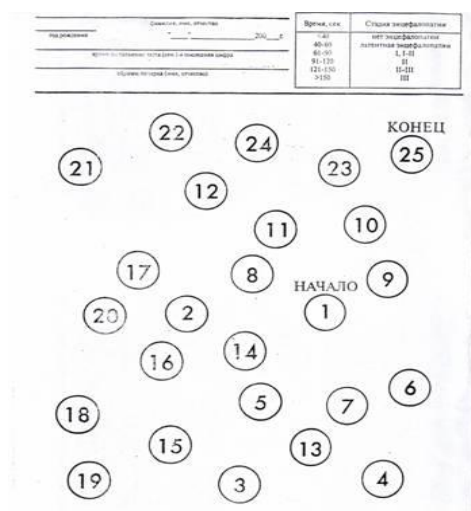


Таблица 3

Время выполнения, сек.	Стадия энцефалопатии
< 40	Нет
40-60	Латентная
61-90	I, I-II
91-120	II

121-150	III
>150	IV

ПОЛОЖЕНИЕ 8.

Персистирующая гипераммониемия при хронических заболеваниях печени (НАЖБП) оказывает профиброгенный эффект, способствует нарушению печеночной гемодинамики, развитию портальной гипертензии, а в последующем саркопении скелетной мускулатуры.

В отечественном исследовании у больных ХЗП с фиброзом 0-1 стадии методом полигепатографии выявлены нарушения порто-печеночной гемодинамики, у больных с фиброзом 0 ст. эти изменения носили динамический характер, что определялось на фоне функциональных тестов с глубоким дыханием и нитратами. Полученные данные свидетельствуют о том, что уже на ранних стадиях ХЗП формируются нарушения внутрипеченочной микроциркуляции различной локализации. Также у больных ХЗП выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, повышение метаболитов оксида азота в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз оксида азота в ткани печени (снижение экспрессии эндотелиальной синтазы и появление индуцибельной синтазы оксида азота) [101, 102] .

В британском исследовании [78] *in vitro* и *in vivo* исследовано многообразие влияний аммиака на функциональную активность печени. Показано, что гипераммониемия является причиной:

- активации звездчатых клеток печени,
- снижения клеточного метаболизма и пролиферации звездчатых клеток печени,
- активации профиброгенного/провоспалительного профиля звездчатых клеток,
- нарушения внутрипеченочной гемодинамики и нарастания портального давления,
- стимуляции эндоретикулярного стресса,
- индукции образования активных форм кислорода.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) гипераммониемия развивается на доцирротической стадии за счет снижения активности ферментов, участвующих в орнитинном цикле [79-84]. В частности, у мышей с НАЖБП, развившейся на фоне жировой диеты, зафиксировано снижение уровня фермента, что сопровождалось снижением синтеза мочевины и увеличением количества аммиака в ткани печени в сравнении с контрольной группой. У больных с НАЖБП на фоне ожирения выявлено достоверное по сравнению со здоровыми лицами снижение количества и активности ферментов орнитинного цикла, причем на стадии стеатогепатита эти изменения выражены значительно сильнее, чем на стадии стеатоза [85-87].

ПОЛОЖЕНИЕ 9.

Физиологическая (функциональная) гипераммониемия не нуждается в лечении.

Патогенетическая терапия гипераммониемии вне зависимости от степени ее тяжести направлена на лечение основного заболевания, включает диету с ограничением животного и достаточным количеством растительного белка, ограничение физических нагрузок, по показаниям назначение кишечных невсасывающихся антибиотиков (рифаксимин), пре- и пробиотиков.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) является базисным препаратом, в качестве моно- или политерапии позволяющим корректировать уровень гипераммониемии.

Современные методы лечения гипераммонемии нацелены на уменьшение аммониягеноза, абсорбцию аммиака в желудочно-кишечном тракте, активацию удаления аммиака путем активирования уреагеноза путем лечения основного заболевания или добавлением промежуточных продуктов цикла мочевины и синтеза глутамина [88].

Последние данные показывают, что чрезмерное ограничение белка может увеличить уровень аммиака в сыворотке крови в результате активации мышечного катаболизма. Кроме того, ограничение потребления белка ухудшает нутритивный статус, что сказывается отрицательно на самочувствии пациентов с печеночной энцефалопатией [89]. У пациентов с установленным диагнозом цирроза печени, минимальный ежедневный диетический уровень потребления белка, необходимый для поддержания азотистого баланса 0,8-1,0 г/кг веса [90]. Поэтому в настоящее время ряд рекомендаций вводят нормопротеиновую диету пациентам с ПЭ, пациентам, которые не переносят нормальный растительный белок, можно смело заменять его животным белком [91-93].

L-орнитин L-аспартат (LOLA), стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [94]. Глутаминсинтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Важным является и то, что аспартат встраивается в цикл Кребса, то есть увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитина-L-аспартат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитиновый цикл. LOLA повышает толерантность к белку и обладает анаболическим действием, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты. Мембраностабилизирующий эффект обуславливает антиоксидантное действие L-орнитин-L-аспартата, этот эффект особо значим при хронических заболеваниях печени, в первую очередь алкогольной этиологии.

L-орнитин:

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

L-аспартат:

- включается в цикл мочевины на этапе синтеза аргининсукцината;
- является субстратом для синтеза глутамина;
- участвует в связывании аммиака в перивенозной крови, гепатоцитах, мозге, других тканях;
- стимулирует синтез глутамина в мышцах и перивенозных гепатоцитах;
- оказывает стимулирующее действие на неактивные или пораженные клетки печени;

- стимулирует регенерацию, улучшает энергетические процессы в поврежденной ткани печени;
- участвует в цикле трикарбоновых кислот;
- обладает способностью проникать через мембраны клеток путем активного транспорта;
- внутри клетки участвует в процессах энергетического обмена, проходящих в митохондриях, за счет чего повышает энергетическое обеспечение ткани;
- обладает анаболическим действием на мышцы.

Таким образом, механизм действия L-орнитина-L-аспартата указывает на целесообразность включения данного препарата как для лечения больных с печеночной недостаточностью, особенно осложненной печеночной энцефалопатией, так и для доцирротической и нецирротической гипераммониемии. L-орнитин-L-аспартат важно включать в терапию на самых ранних стадиях заболевания. Длительность лечения зависит от многих причин и может продолжаться в течение продолжительного времени. Применение L-орнитина-L-аспартата у больных печеночной недостаточностью и ПЭ улучшает функцию не только гепатоцитов, но и нейронов.

Demura S. и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние L-орнитина на переносимость велотренировок, скорость истощаемости и метаболизм аммиака во время и после тренировки у здоровых волонтеров. Концентрация аммиака в плазме сразу после и через 15 мин после дополнительных нагрузок в группе L-орнитина был значительно ниже, чем в группе плацебо. Таким образом, L-орнитин увеличивал способность аммиачного буфера, как во время, так и после тренировки [95].

Гепатопротективные свойства LOLA показаны у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии [96-99]. Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, проведенного в Германии, с участием 1167 пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе 648 больных НАСГ, продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость LOLA [99].

Нарастание концентрации аммиака выявляется у больных с ХЗП уже на доцирротической стадии [96]. В исследовании с участием больных с неалкогольной жировой болезнью печени показано, что на фоне применения L-орнитин-L-аспартата исходно имевшаяся на 0-1 стадии фиброза гипераммониемия существенно снизилась и сопровождалась улучшением общего состояния и лабораторных показателей. В другом российском исследовании с использованием реогепатографии было убедительно показано нарушение портального кровотока при гипераммониемии у больных с доцирротическими стадиями ХЗП [100].

Лечение 289 пациентов НАСГ с использованием LOLA на протяжении трех месяцев на фоне хорошей переносимости и высокого комплаенса больных способствовало снижению уровней аммиака, коррелирующим с уменьшением сосудистых нарушений статистически значимому улучшению клинико-биохимических показателей и качества жизни [101]. L-орнитин-L-аспартат улучшал показатели внутрипеченочного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики. Кроме того, L-орнитин-L-аспартат снижает аммиак в крови и за счет этого, вероятно, происходит деактивация звездчатых клеток печени, снижение их контрактильности и улучшение печеночного кровотока.

Прием LOLA предотвращает дорожно-транспортные нарушения у водителей с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом печени [116].

Основная цель назначения *антибиотиков* больным с гипераммониемией и ПЭ заключается в подавлении уреазопродуцирующей кишечной микрофлоры. Предпочтение отдается невсасываемому антибиотику рифаксими́ну. Эффективность применения рифаксими́на при лечении ПЭ была более высокой, чем использование невсасываемых дисахаридов. Два последних исследования, выполненных в соответствии с Good Clinical

Practise (Надлежащая клиническая практика, ГОСТР 52379-2005), подтверждают, что рифаксимин эффективная альтернатива лактулозе у пациентов с ПЭ I-III стадий [102-104]. Рекомендуемая ежедневная доза взрослым 1200 мг/сут, как правило, разделяется на три приема [105]. Положительное влияние рифаксими́на на лечение гипераммониемии показано в нескольких клинических исследованиях [106,107].

Применение *пробиотиков* обуславливает их потенциал, который позволяет конкурентно вытеснять уреазопродуцирующие патогенные бактерии в кишечнике. Результаты начальных испытаний по оценке влияния пробиотиков на ПЭ [108,109] обнадеживают, в том числе при минимальной энцефалопатии.

Пробиотики уменьшают проницаемость кишечника и секрецию бактериальной уреазы, увеличивают выделение аммиака и улучшают метаболический потенциал эпителия кишечника, играют роль в снижении концентрации аммиака в портальной крови, поскольку ингибируют бактериальную уреазную активность. Поскольку большинство пробиотиков продуцируют кислоты, которые снижают pH в кишечнике, абсорбция аммиака уменьшается [110]. Кроме того, пробиотики способствуют уменьшению воспаления и окислительного стресса в клетках печени, что приводит к увеличению печеночного клиренса аммиака и уменьшению поглощения других токсинов.

В мета-анализе 21 рандомизированного клинического исследования с участием 1420 пациентов с ПЭ, сравнивали пробиотики в любой дозировке с плацебо или с любым другим лечением. Продемонстрировано, что пробиотики уменьшают клинические проявления ПЭ, повышают качество жизни пациентов и способствуют снижению концентрации аммиака в плазме, но не влияют на показатель смертности [111].

Пероральный прием специфических штаммов пробиотиков вида *Lactobacillus* снижает уровень аммиака в крови у пациентов с циррозом печени [112]. Исследования показали, что штамм бактерий *Lactobacillus acidophilus* модифицирует кишечную флору, улучшает когнитивные функции у пациентов с циррозом печени, штамм *Enterococcus faecium* SF68 повышает толерантность к белковой нагрузке, способствует достижению более низкого уровня аммиака и улучшает психическое состояние и психометрические показатели при длительном лечении пациентов с циррозом печени и ПЭ 1-2 степени [113,114].

Высококонцентрированные комбинации пробиотических штаммов (*Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* ssp., *Streptococcus thermophilus*) оказывают более существенное влияние на гипераммониемию у пациентов с циррозом и ПЭ. Два рандомизированных контролируемых исследования фазы II/III показали, что такая комбинация штаммов значительно снижает уровень аммиака в артериальной крови, улучшает клинические симптомы и снижает риск развития ПЭ по сравнению с плацебо [115].

В настоящее время пробиотики остаются второй или третьей линией терапии гипераммониемии и ПЭ.

В то же время пребиотики *лактитол* и *лактолоза* при лечении печеночной энцефалопатии в ряде ситуаций могут быть средством выбора [117, 118].

Литература

1. Березов Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. – М. : Медицина, 2008. - 704 с.
2. Биохимия человека : в 2 т. Т. 1. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. Родуэлл. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. - 384 с.
3. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 96 с.,

4. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство: в 2 т. Т.1/ под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
5. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т. 2/ Д. Нельсон, М. Кокс; пер. с англ. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
6. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26. № 1. С. 44-53.
7. Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2017. № 2. С. 68-75.
8. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Печеночная энцефалопатия. Доказательная гастроэнтерология. 2017. Т. 6. № 4. С. 25-31.
9. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? Архив внутренней медицины. 2018. Т. 8. № 3 (41). С. 186-193.
10. Голованова Е.В. Аммиак - актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. Терапия. 2018. № 2. С. 49-55.
11. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tomé D. Metabolism and function of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. Am J Clin Nutr 2009; 90: 814S-821S.
12. Newsholme E.A., Carrié A.L. Quantitative aspects of glucose and glutamine metabolism by intestinal cells. Gut 1994; 35: S13-S17.
13. Blachier F., Boutry C., Bos C., Tomé D. Metabolism and function of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. Am J Clin Nutr 2009; 90: 814S-821S.
14. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., Narayanan A., Egtesad B., Mozdziak P.E., McDonald C., Stark G.R., Welle S., Naga Prasad S.V., Dasarthy S. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2013; 110: 18162-18167.
15. Meza-Junco J., Montano-Loza A.J., Baracos V.E., Prado C.M., Bain V.G., Beaumont C., Esfandiari N., Lieffers J.R., Sawyer M.B. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2013; 47: 861-870.
16. Noiret L., Baigent S., Jalan R. Arterial ammonia levels in cirrhosis are determined by systemic and hepatic hemodynamics, and by organ function: a quantitative modelling study. // Liver Int. 2014; 34: e45–e55.
17. Qiu J, Thapaliya S, Runkana A et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. // PNAS 2013; 110: 18162–18167.
18. Qiu J, Tsien C, Samjhana T. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis. // Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: E983–E993.
19. McDaniel J, Davuluri G, Hill EA, Moyer M, Runkana A, Prayson R, van Lunteren E, Dasarthy S. Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. // American Journal of Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology Published 2016; 310(3): G163-G170.
20. Ong, J.P., Aggarwal, A., Krieger, D., Easley, K.A., Karafa, M.T., Van Lente, F., Arroliga, A.C. and Mullen, K.D. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. American Journal of Medicine. 2003. 114 (3), pp.188-193

21. Mehmood, M.A., Waseem, T., Ahmad, F.Z. and Humayun, M.A. Measuring Partial Pressure of Ammonia in Arterial or Venous Blood VS total Ammonia Levels in Hepatic Encephalopathy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Res. 2 pp.602-606
22. Metz, M.P. Ammonia, a troublesome analyte. *Clinical Biochemistry.* 2014. 47 (9), pp.753-753., Adeva, M.M., Souto, G., Blanco, N. and Donapetry, C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism-Clinical and Experimental.* 2012. 61 (11), pp.1495-1511
23. Maranda, B., Cousineau, J., Allard, P. and Lambert, M. false positives in plasma ammonia measurement and their clinical impact in a pediatric population. *Clinical Biochemistry.* 2007. 40 (8), pp.531-535.
24. Conway, E.J. Apparatus for the micro-determination of certain volatile substances: The blood ammonia, with observations on normal human blood. *The Biochemical Journal.* 1935. 29 (12), pp.2755-2772
25. Huizenga, J.R., Gips, C.H. and Tangerman, A. The contribution of various organs to ammonia formation: A review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1996. 33 pp.23-30
26. Green, A. When and how should we Measure Plasma Ammonia. *Annals of Clinical Biochemistry.* 1988. (25) pp.199-209.
27. Adrover, R.; Cocozzella, D.; Ridruejo, E.; Garcia, A.; Rome, J.; Podesta, J. J. Breath-Ammonia Testing of Healthy Subjects and Patients with Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2012, 57, 189-195.
28. DuBois, S.; Eng, S.; Bhattacharya, R.; Rulyak, S.; Hubbard, T.; Putnam, D.; Kearney, D. J. Breath ammonia testing for diagnosis of hepatic encephalopathy. *Dig. Dis. Sci.* 2005, 50, 1780-1784.
29. Brannelly N. T., Hamilton-Shield J. P., Killard A. J. The Measurement of Ammonia in Human Breath and its Potential in Clinical Diagnostics. *Analytical Chemistry*, 2016, Volume 46, p. 490–501
30. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., Weissenborn K., Wong P. 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: 715-735.
31. Yoshino M, Nishiyori J, Yamashita F, Kumashiro R, Abe H, Tanikawa K, Ohno T, Nakao K, Kaku N, Fukushima H. Ornithine transcarbamylase deficiency in male adolescence and adulthood. *Enzyme.* 1990;43:160–168.
32. Laish I, Ben Ari Z. Noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy. // *Send to Liver Int.* 2011 Oct;31(9):1259-70.
33. Ghatak T, Azim A, Mahindra S, Ahmed A. Can Klebsiella sepsis lead to hyperammonemic encephalopathy with normal liver function? // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013 Jul-Sep; 29(3): 415–416.
34. Nott L, Price TJ, Pittman K, Patterson K, Fletcher J. Hyperammonemia encephalopathy: an important cause of neurological deterioration following chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2007 Sep;48(9):1702-11.
35. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg* 2006;192:657-662.
36. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-454.
37. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. // *J Gen Intern Med.* 2008 Feb; 23(2): 210–213.
38. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: An 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg* 2006;192:657-662.

39. Consortium TLAoBSL. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-454.,
40. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic Encephalopathy Caused by Carnitine Deficiency. // *J Gen Intern Med*. 2008 Feb; 23(2): 210–213.,
41. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* 2007;68:1843-1850.,
42. Summar ML, Barr F, Dawling S, et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2005;21:S1-S8.,
43. Hu WT, Kantarci OH, Merritt JL, 2nd, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting as encephalopathy during adulthood following bariatric surgery. *Arch Neurol* 2007;64:126-128.,
44. Limketkai BN, Zucker SD. Hyperammonemic encephalopathy caused by carnitine deficiency. *J Gen Intern Med* 2008;23:210-213.,
45. Goodin KM PD, Platky K, Gowans G, et al. Asymptomatic carrier of Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked by bariatric surgery. Annual Clinical Genetics Meeting: University of Louisville, Louisville, KY, 2010.,
46. Estrella J, Yee G, Wilcken B, Tchan M, Talbot M. Hyperammonemic encephalopathy complicating bariatric surgery: A case study and review of the literature. *SurgObesRelat Dis* 2013;10:e35-e38.,
47. Rogal SS, Hu A, Bandi R, Shaikh O. Novel therapy for non-cirrhotic hyperammonemia due to a spontaneous splenorenal shunt. *World J Gastroenterol* 2014;20:8288-8291.
48. Fenves A, Boland CR, Lepe R, Rivera-Torres P, Spechler SJ. Fatal hyperammonemic encephalopathy after gastric bypass surgery. *Am J Med* 2008;121:e1-e2.,
49. Acharya G, Mehra S, Patel R, Frunza-Stefan S, Kaur H. Fatal Nonhepatic Hyperammonemia in ICU Setting: A Rare but Serious Complication following Bariatric Surgery. *Case Rep Crit Care*. 2016; 2016: 8531591.
50. Kromas ML, Mousa OY, John S. Hyperammonemia-induced encephalopathy: A rare devastating complication of bariatric surgery. // *World J Hepatol*. 2015 May 8; 7(7): 1007–1011.
51. Fenves AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Apr;23(4):746-9.
52. Nagarur A, Fenves AZ. Late presentation of fatal hyperammonemic encephalopathy after Roux-en-Y gastric bypass. // *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017 Jan; 30(1): 41–43.
53. Плотникова Е.Ю., Макарова М.Р., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28-35. Plotnikova E.YU., Makarova M.P., Gracheva T.YU. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sports medicine*. 2016; 4: 28-35. [in Russian]. Hawkes N.D.,
54. Thomas G.A.O., Jurewicz A., Williams O.M., Hillier C.E., McQueen I.N., Shortland G. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 717-722.
55. Welsh E., Kucera J., Perloff M.D. Iatrogenic hyperammonemia after anorexia. *Arch Intern Med*. 2010;170:486-488.
56. Summar ML, Barr F, Dawling S, Smith W, Lee B, Singh RH, Rhead WJ, Sniderman King L, Christman BW. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin*. 2005;21:S1–S8.,
57. Panloui OM, Tran K, Johns A, McGill J, White H. Acute hyperammonemic encephalopathy in adult onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Intensive Care Med*. 2008;34:1922–1924.,
58. Schultz RE, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child*. 2000;82:390–391.

59. Walker V. Severe hyperammonaemia in adult not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry*. 2012; 49: 214-228.
60. Laish I., Ari Z.B. Non cirrhotic hyperammonaemic encephalopathy. *Liver Int*. 2011; 31: 1259-1270.
61. Плотникова Е.Ю., Макарова М.Р., Грачева Т.Ю. Возможности применения L-орнитина в спортивной медицине. *Спортивная медицина*. 2016; 4: 28-35. Plotnikova E.YU., Makarova M.P., Gracheva T.YU. Possibilities of application of L-ornithine in sports medicine. *Sportsmedicine*. 2016; 4: 28-35. [in Russian].
62. Hawkes N.D., Thomas G.A.O., Jurewicz A., Williams O.M., Hillier C.E., McQueen I.N., Shortland G. Non-hepatic hyperammonaemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 717-722.
63. Lora-Tamayo J., Palom X., Sarra J., Gasch O., Isern V., Fernández de Sevilla A., Pujol R. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008; 8: 363-369.
64. 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: 1702-1711.
65. Kaveggia F.F., Thompson J.S., Schafer E.C., Fischer J.L., Taylor R.J. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 2389-2392.
66. Nunes V., Niinikoski H. Lysinuric Protein Intolerance. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. 2006 Dec 21 [updated 2018 Apr 12].
67. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry*. 2012; 49: 214-228.
68. Stefan M., Bavli S. Recurrent stupor associated with chronic valproic acid therapy and hyperammonemia. *Hospital Physician* 2009; 45: 17-20.
69. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr; 55(4): 1164-71.
70. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? *Клин персп. гастроэнтерол. Гепатол*. 2013; 5: 3-8.
71. Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: практические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени, 2014 год. *J Hepatol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>
72. Galvin R., Brathen G., Ivashynka A., Hillbom M., Tanasescu R. and Leone M. A. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1408-1418
73. Захаров В.В. Злоупотребление алкоголем: неврологические осложнения и современные подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия* 2014; 8: С. 36-43.
74. Davis B.C., Bajaj J.S. Effects of Alcohol on the Brain in Cirrhosis: Beyond Hepatic Encephalopathy. *Alcohol Clin Exp Res*. 2018; 42(4): 660-667.
75. Huang C.L., Tsai C.J. et al. Alcohol-Related Dementia: A Systemic Review of Epidemiological Studies. *Psychosomatics* 2017; 58(4): 331-342
76. de Oliveira A., Bortolato T., Bernardes Filho F. Pellagra. *J Emerg Med*. 2018; 54(2): 238-240

77. Díaz-Fontenla F., Castillo-Pradillo M., Díaz-Gómez A. et al. Refractory hepatic encephalopathy in a patient with hypothyroidism: Another element in ammonia metabolism World J Gastroenterol. 2017; 23(28): 5246-5252
78. Раджив Джалан, Франческо Де Чиара, Вайраппан Баласубраманиян, Фаусто Андреола, Варун Кхетан, Миссимо Малаго, Миссимо Пинзани, Раджешвар П. Мукарджи, Криста Ромбоутс. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении портальной гипертензии. Журнал гепатологии, 2016, том 64, с. 823–833.
79. Tomomura M, Tomomura A, Dewan MA, Saheki T. Long-chain fatty acids suppress the induction of urea cycle enzyme genes by glucocorticoid action. FEBS letters 1996; 399:310-312
80. Zhu LH, Armentano LE, Bremmer DR, Grummer RR, Bertics SJ. Plasma concentration of urea, ammonia, glutamine around calving, and the relation of hepatic triglyceride, to plasma ammonia removal and blood acid-base balance. Journal of dairy science 2000; 83:734-740.
81. Jia B, Yu ZJ, Duan ZF, et al. Hyperammonaemia induces hepatic injury with alteration of gene expression profiles. Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver 2014;34:748-758.
82. Leung TM, Lu Y, Yan W, et al. Argininosuccinate synthase conditions the response to acute and chronic ethanol-induced liver injury in mice. Hepatology 2012; 55:1596-1609.
83. Yapfite-Lee J, Chow CW, Boneh A. Histopathological findings in livers of patients with urea cycle disorders. Molecular genetics and metabolism 2013; 108:161-165.
84. K.L. Thomsen, F. De Chiara, K. Rombouts, H. Vilstrup, F. Andreola, RP Mookerjee, R. Jalan, Ammonia: A novel target for the treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis, *Medical Hypotheses* (2018)
85. Begrich K, Massart J, Robin MA, Bonnet F, Fromenty B. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013; 58:1497-1507.
86. Thomsen KL, Gronbaek H, Glavind E, et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis compromises ureagenesis, an essential hepatic metabolic function. American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology 2014; 307: G295-301.
87. Thomsen KL, De Chiara F, Andreola F, et al. Ornithine transcarbamylase gene expression and hepatic urea nitrogen handling are reduced in models of NAFLD and recovers with dietary modulation and reducing bacterial translocation: Rationale for ammonia lowering therapy in NASH patients. Abstract, Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2015.
88. Singh S, Suresh S, McClave SA, Cave M. Treating Every Needle in the Haystack: Hyperammonemic Encephalopathy and Severe Malnutrition After Bariatric Surgery - A Case Report and Review of the Literature. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015 Nov;39(8):977-85.
89. Vaquero J., Chung C., Cahill M.E., Blei A.T. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. / Semin Liver Dis. – 2003. – 23. – P.259–69.
90. Uribe M., Moran S., de la M.G. Dietetic manipulations in patients with hepatic encephalopathy. / Rev Gastroenterol Mex. – 1994. – 59. – P.74–8,
91. Cordoba J., Lopez-Hellin J., Planas M. et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. / J Hepatol. – 2004. – 41. – P.38–43.
92. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. / BMJ. – 2004. – 328. – P.1046.
93. Cash W.J., McConville P., McDermott E. et al. Current concepts in the assessment and treatment of Hepatic Encephalopathy. / Q J Med. – 2010. – 103. – P.9–16.
94. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. Metab Brain Dis 2002; 17:221–7.

95. Demura S, Yamada T, Yamaji S, Komatsu M, Morishita K. The effect of l-ornithine hydrochloride ingestion on performance during incremental exhaustive ergometer bicycle exercise and ammonia metabolism during and after exercise. // *European Journal of Clinical Nutrition* 2010;64: 1166–1171.
96. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // *Клин.перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2015. № 6. С. 24-26.
97. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *ConsiliumMedicum*. 2010. Т. 12. № 8. С. 43–47.
98. Осипенко М. Ф., Редькина А. В., Бикбулатова Е. А. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // *Гастроэнтерология. Приложение к журналу ConsiliumMedicum*. 2010. № 1. С. 35–38. 83
99. Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастро-ентерологія*. 2008. № 2. С. 59–67. 84
100. Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Ермолова Т. В. и др. Новые подходы к диагностике и коррекции портопеченочной гемодинамики // *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. 2007. № 4. С. 13–16.
101. Ермолова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом // *Современная гастроэнтерология и гепатология*. 2012. № 1. С. 22–26. 85.
102. Festi D., Vestito A., Mazzell aG., Roda E., Colecchia A. Management of hepatic encephalopathy: focus on antibiotictherapy. / *Digestion*. – 2006. – 73(Suppl 1). – P.94–101.
103. Loguercio C., Federico A., De Girolamo V., Ferrieri A., Del Vecchio B.C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. / *Minerva GastroenterolDietol*. – 2003. – 49. – P.53–62.
104. Williams R., James O.F., Warnes T.W., Morgan M.Y. Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose-finding multi-centre study. / *Eur J GastroenterolHepatol*. – 2000. – 12. – P.203–8.
105. Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. / *N Engl J Med*. – 1997. – 337. –P.473–9.
106. BajajJ.S., RiggioO. Drugtherapy: Rifaximin. *Hepatology*. 2010;52:1484–1488. Kimer N., Krag A., Gluud L.L. Safety, efficacy, and patient acceptability of Rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer. Adherence*. 2014;8:331–338.
107. Sharma B.C., Sharma P., Lunia M.K., Srivastava S., Goyal R., Sarin S.K. A randomized, double-blind, controlled trial comparing Rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;108:1458–1463.
108. Bajaj J.S., Saeian K., Christensen K.M. et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. / *Am J Gastroenterol*. – 2008. – 103. – P.1707–15.
109. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. An open-label randomized controlled trial of lactulose and probiotics in the treatment of minimal hepatic encephalopathy. / *Eur J GastroenterolHepatol*. – 2008. – 20. – P.506–11.
110. BongaertsG., SeverijnenR., TimmermanH. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med. Hypotheses*. 2005;64:64–68
111. Dalal R, McGee RG, Riordan SM, Webster AC. Probiotics for people with hepatic encephalopathy (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, Issue 2:109.

112. Bajaj D., Chahal P. A case of multiple diagnoses in a septuagenarian. *Am. J. Med.* 2014;127:e15–e16.
113. Macbeth W.A., Kass E., McDermott W. Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus acidophilus*. *Lancet.* 1965;285:399–403.
114. Loguercio C., Blanco C.D.V., Coltorti M. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: A controlled study. *J. Int. Med. Res.* 1987;15:335–343.
115. Dhiman R.K., Rana B., Agrawal S., Garg A., Chopra M., Thamburak K.K., Khattri A., Malhotra S., Duseja A., Chawla Y.K. Probiotic VSL# 3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: A randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2014;147:1327.e3–1337.
116. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мациевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? Предварительные результаты исследования «СМАРТ-РАДАР» // *Клин. Перспект. Гастроэнтерол. Гепатол.* 2013, 5. 3-8.
117. Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., Рудаков К.В. Систематический анализ исследований лактитола. *Эксп. клин. гастроэнт.* 2019, (162), 3, 131-142.
118. Ильченко Л.Ю. Печеночная энцефалопатия. Сб. трудов: Избранные главы клинической гастроэнтерологии (под ред. Л.Б. Лазебника). М.: Анахарсис, 2005; 209–18.

Коллектив экспертов:

Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.М., Серикова С. Н., Корочанская Н. В., Воложанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Ситкин С.И., Селиверстов П.В.

Лазебник Леонид Борисович - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), г.Москва

Голованова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г.Москва

Алексеенко Сергей Алексеевич - профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ДВГМУ, главный внештатный специалист ДВФО, г.Хабаровск

Буеверов Алексей Олегович - доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ведущий научный сотрудник отдела гепатологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г.Москва

Плотникова Екатерина Юрьевна – профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение Высшего Образования Кемеровский государственный

медицинский университет) Минздрава России, научный руководитель Кузбасского гепатологического центра, г. Кемерово

Долгушина Анастасия Ильинична - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой Госпитальной терапии Южно-Уральского Государственного Медицинского Университета, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Челябинской области, г. Челябинск

Ильченко Людмила Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБУ ВО РНИМУ им. НИ Пирогова Минздрава России, г. Москва

Ермолова Татьяна Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

Тарасова Лариса Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Член Правления Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов», г. Сургут, г. Чебоксары

Ли Елена Дениновна – доктор медицинских наук, консультант Медицинского центра Банка России, г. Москва

Цыганова Юлия Вадимовна - ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский госуниверситет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Ахмедов Вадим Адильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО ОмГМУ, г. Омск

Агеева Елена Афанасьевна - врач гастроэнтеролог высшей квалификации, ХГБУ "Городская клиническая поликлиника №3" МЗХК, г. Хабаровск.

Лосев Владимир Михайлович - кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Института последипломного образования (ИПО) Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ), г. Самара.

Куприянова Инесса Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Серикова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры хирургии №3 ФПК и ППС, заведующая гастроэнтерологическим центром СКАЛ ГБУЗ ККБ №2, г. Краснодар

Корочанская Наталья Всеволодовна – доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог Краснодарского края и ЮФО, руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ ККБ №2, г. Краснодар

Воложанина Людмила Георгиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1 ПГМУ, г. Пермь

Циммерман Яков Самуилович – доктор медицинских наук, почетный профессор Пермской государственной медицинской академии, Заслуженный деятель науки РФ, г. Пермь

Сас Евгений Иванович – доктор медицинских наук, доцент, профессор второй кафедры терапии (усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

Журавель Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины МГСМУ им Евдокимова, заведующий научным отделением анестезиологии и реаниматологии для трансплантации органов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

Оковитый Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии СПХФУ, Санкт-Петербург.

Осипенко Марина Федоровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Новосибирского государственного медицинского университета, главный терапевт и главный гастроэнтеролог г. Новосибирска Министерства здравоохранения Новосибирской области. г.Новосибирск

Радченко Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, вице-президент НОГР, г. Санкт-Петербург.

Ситкин Станислав Игоревич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Селиверстов Павел Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, г. Санкт-Петербург