

АММИАК КАК НЕЙРО- И ГЕПАТОТОКСИН: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Аммиак – наиболее хорошо изученный и, по-видимому, важнейший патогенетический фактор печеночной энцефалопатии (ПЭ). Патогенез ПЭ имеет некоторые различия в зависимости от варианта повреждения печени. Помимо нейротоксических, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в т. ч. гепатотоксическими, свойствами. Недавно проведенное исследование позволило констатировать наличие гипераммониемии у пациентов с начальными изменениями печени, что ведет к латентной когнитивной дисфункции, проявляющейся нарушением реакции в стрессовых ситуациях. Медикаментозная терапия ПЭ направлена в первую очередь на предотвращение образования и ускорение метаболизма аммиака. Назначение метаболитов орнитина уменьшает гипераммониемию, способствует улучшению когнитивных функций и снижению активности трансаминаз, в т. ч. у пациентов с патологией печени на доцирротической стадии.

Ключевые слова:

аммиак
печеночная энцефалопатия, лечение
орнитин

В медицине как ученые, так и практикующие врачи обращают внимание на аммиак в первую очередь при рассмотрении патогенетических факторов печеночной энцефалопатии (ПЭ). Действительно, многолетние экспериментальные и клинические исследования позволяют прийти к выводу, что аммиак, первоначально рассматривавшийся в качестве основной причины ПЭ, сохраняет за собой это амплу, несмотря на описание многих других дополняющих друг друга механизмов.

За минувшие два с половиной столетия изучения ПЭ (начиная с работы G.V. Morgagni, 1765 г.) накоплен огромный объем информации по рассматриваемой проблеме, однако и по сей день она далека от разрешения. Причина этого кроется, во-первых, во множестве взаимно переплетающихся патогенетических факторов ПЭ, а во-вторых, в весьма скудных изменениях мозговой ткани, не позволяющих провести убедительные клинико-морфологические параллели.

В развитии ПЭ принимают участие два основных механизма:

- 1) снижение детоксицирующей функции печени вследствие ее острого или хронического заболевания (обуславливает развитие «эндогенной» ПЭ);
- 2) формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг (обуславливает развитие портосистемной ПЭ).

Необходимо констатировать, что при циррозе печени преобладает именно портосистемная ПЭ, хотя эндогенная ПЭ также присутствует, коррелируя с выраженностью гепатодепрессии. Кроме того, следует помнить и возможности развития острой печеночной недостаточности на

фоне хронической (ОПНХ), характеризующейся быстрым ухудшением функции печени на фоне персистирующей ее патологии, вызванным экзогенным или – реже – эндогенным фактором. Типичными примерами ОПНХ могут служить развитие алкогольного гепатита на фоне предсуществующего цирроза печени аналогичной этиологии или суперинфекция вирусом гепатита D у пациента с хроническим гепатитом B [1–6].

АММИАК КАК НЕЙРОТОКСИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Установлено, что уровень ионов аммония (NH_4^+) в системной циркуляции возрастает в 2–3 раза на начальных стадиях ПЭ при циррозе и достигает 10-кратного повышения при фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) [7–10]. Гипераммониемия ведет к повреждению астроцитов и далее – к нарушению нейротрансмиссии. Пациенты с острыми и хроническими заболеваниями печени характеризуются снижением интенсивности процесса образования мочевины из аммиака в гепатоцитах, что ведет к переносу детоксикационной нагрузки на миоциты и астроциты.

Наиболее значительные количества аммиака образуются вследствие дезаминирования аминокислот в печени; в качестве дополнительных его источников могут выступать мышцы, почки и пищеварительный тракт [10]. Являясь основным источником аммиака, печень в то же время служит главным местом его обезвреживания за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинового цикла. Меньшая часть аммиака участвует в синтезе глутамин в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге.

В норме печень метаболизирует полностью весь аммиак, поступивший из кишечника. В тонкой кишке глутамин, посредством высвобождения аммиака, выступает в роли ключевого источника энергии для энтероцитов [11]. Аммиак поступает в печень по воротной вене. Печеночный метаболизм аммиака осуществляется дифференцированно: преимущественно в перипортальных

гепатоцитах – в цикле мочевины и в небольших количествах в перивенозных гепатоцитах – с образованием глутамината при участии глутаминсинтетазы. В физиологических условиях аммиак образуется также в результате обменных процессов в мышцах и почках. Эти ткани, в первую очередь обладающая большой массой скелетная мускулатура, частично берут на себя функцию детоксикации при печеночной недостаточности [12–14].

Представление об этом процессе важно с клинической точки зрения. Долгие годы пациентам с печеночной недостаточностью рекомендовалась (и к сожалению, нередко широко рекомендуется и поныне) диета со сниженным содержанием белка. Исходя из вышесказанного становится ясно, что низкобелковая диета ведет к уменьшению мышечной массы и, следовательно, к снижению ее детоксицирующей функции. Закономерными итогами этой цепи выступают усугубление характерной для цирроза трофологической недостаточности и усиление ПЭ. Обоснованным с патофизиологической точки зрения можно признать обогащение рациона таких больных аминокислотами с разветвленной цепью, что имеет определенные клинические доказательства.

Многолетние экспериментальные и клинические исследования позволяют прийти к выводу, что аммиак, первоначально рассматривавшийся в качестве основной причины ПЭ, сохраняет за собой это амплу, несмотря на описание многих других дополняющих друг друга механизмов

Почки представляют собой орган, обладающий способностью как к синтезу, так и к обезвреживанию аммиака. В физиологических условиях гомеостаз аммиака поддерживается именно синергичной работой почек и печени, при этом лишь 30% образовавшихся в почках ионов аммония экскретируются с мочой. При нарушении функции печени и метаболическом ацидозе у пациентов с циррозом почечная элиминация ионов аммония повышается до 70% от всего образованного пула [9–11]. Это сопровождается усилением экспрессии аквапорина 2, играющего важную роль в регуляции водного обмена [5]. Продемонстрировано, что плазменная концентрация аммиака связана со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем сывороточного креатинина. Более того, почечная недостаточность усиливает когнитивные расстройства у больных циррозом печени, что позволило выдвинуть предположение о вовлечении ее в патогенез ПЭ [10].

В качестве кофактора аммиака в патогенезе ПЭ уже несколько десятилетий рассматривается марганец – металл с переменной валентностью, участвующий в метаболизме углеводов, белков и липидов. Как бивалентная (Mn^{2+}), так и тривалентная (Mn^{3+}) форма марганца могут проникать через ГЭБ и накапливаться в головном мозге. У марганца обнаружены нейротоксические свойства, обусловленные тремя основными механизмами: 1) индукцией митохондриальной дисфункции и оксидатив-

ного стресса, 2) воспалительной активацией глии, 3) нарушением синаптической передачи и нейроглиальной коммуникации [5, 15, 16]. Хроническая экспозиция марганца ведет к снижению концентрации ГАМК в определенных областях мозга, в первую очередь в globus pallidus [17, 18]. Этот эффект объясняется прямым действием Mn^{2+} на глутаминдекарбоксилазу – фермент, регулирующий синтез ГАМК.

Повышенную концентрацию марганца в ЦНС при циррозе печени объясняют как уменьшением его билиарной экскреции, так и повышенным его поступлением в системную циркуляцию по портосистемным шунтам. У пациентов обнаружена корреляция между концентрацией Mn^{2+} в плазме и отложением его в базальных ганглиях. Вместе с тем обсуждается, что накопление марганца в globus pallidus может рассматриваться либо как хроническая марганцевая интоксикация, либо как адаптивный процесс, обеспечивающий более эффективное обезвреживание аммиака в астроцитах [5].

Учитывая существенные различия ПЭ при разных формах печеночной недостаточности, рассмотрим ключевые патогенетические звенья данного синдрома в каждом случае.

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Эндогенная ПЭ в «чистом» варианте развивается при ФПН как результат гибели большей части паренхимы печени. У таких пациентов на первый план выступают проявления отека головного мозга, который обычно и выступает в качестве причины летального исхода вследствие вклинения ствола в большое затылочное отверстие. К наиболее типичным изменениям, развивающимся в мозговой ткани при ФПН, относится отек/набухание астроцитов. В качестве дополнительного патогенетического фактора рассматриваются структурные и функциональные изменения эндотелия, отражающие повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Рассматриваемые патологические изменения можно разделить на три группы [1, 3, 6, 15].

1. *Нарушение обмена аммиака и аминокислот.* Повышение сывороточного уровня NH_4^+ развивается вследствие прогрессирующего снижения способности печени к синтезу мочевины. Помимо плазмы, рост концентрации ионов аммония наблюдается в спинномозговой жидкости и непосредственно в ткани головного мозга. ФПН сопровождается значительным нарастанием соотношения содержания NH_4^+ в ЦНС и сыворотке до 8:1, тогда как в норме оно составляет не более 2:1. Аммиак, поступивший в астроциты, обезвреживается путем связывания с глутаминовой кислотой и образования глутамината при помощи глутаминсинтетазы. Вместе с тем обнаружить корреляцию между скоростью синтеза глутамината и степенью ПЭ не удалось, что послужило основанием для создания альтернативной гипотезы, согласно которой нарушение функций головного мозга возникает вследствие уменьшения концентрации нейротрансмиттера глутамата.

2. Нарушение обмена углеводов и молочной кислоты.

Применение магнитно-резонансной спектроскопии позволило подтвердить предположение об интенсификации гликолиза в ткани головного мозга с избыточным образованием лактата при ФПН. При этом содержание лактата в ткани головного мозга у пациентов с ФПН коррелировало как с выраженностью неврологических нарушений, так и с повышением внутричерепного давления.

3. *Изменения экспрессии белков.* Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) выполняет роль промежуточных филаментов цитоскелета в астроцитах, обеспечивая транзитные контакты последних с нейронами и капиллярами. При ФПН наблюдается селективное уменьшение содержания мРНК этого белка в головном мозге, что способствует набуханию клеток под воздействием осмотически активных веществ [2, 5].

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирротическая трансформация печени и следующая за ней хроническая печеночная недостаточность ведут как к снижению скорости детоксикации аммиака, так и к избыточному поступлению последнего в системную циркуляцию за счет портокавального шунтирования. Как отмечено выше, в основе ПЭ при циррозе лежит портосистемная энцефалопатия, хотя определенная роль принадлежит и снижению способности печени к обезвреживанию кишечных токсинов. Накопление аммиака в головном мозге обуславливает нарушение синтеза белков астроцитов, снижение активности нейрональных хлорных каналов, подавление образования АТФ и возбуждающих нейротрансмиттеров – глутамата и аспартата. Вторичным по отношению к отеку астроглии рассматривают повреждение глионейрональных связей, функции нейротрансмиттеров и их влияние на постсинаптические нейроны, а также повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера. Отек астроцитов, коррелирующий с тяжестью ПЭ, *in vivo* может быть распознан при помощи магнитно-резонансной спектроскопии [11, 15].

Повышенное проникновение аммиака в астроциты влечет за собой в качестве компенсаторной реакции избыточное образование глутамина, катализируемое глутаминсинтетазой. В ЦНС этот фермент содержится только в астроцитах. При ПЭ в них наблюдается увеличение концентрации глутамина, вещества с высокой осмолярностью, стимулирующего проникновение воды в клетку и внутриклеточный отек. Это влечет за собой компенсаторную реакцию, направленную на сохранение объема клетки, – уменьшение концентрации миоинозитола, также осмотически активного [19].

К другим веществам, которые могут индуцировать отек астроглии, относятся, в частности, фактор некроза опухоли α и бензодиазепины [15, 16]. Механизм их патологического действия остается не вполне ясным. В отличие от ФПН при ПЭ, развивающейся в условиях хронической печеночной недостаточности, увеличение объема астроцитов обычно не сопровождается отеком мозга и повышением внутричерепного давления.

Дополнительно наблюдается изменение церебрального кровотока как следствие нарушения его ауторегуляции. Благодаря изменению просвета сосудов в мягкой мозговой оболочке в норме церебральный кровоток в значительной мере независим от системного артериального давления. У пациентов с ПЭ падение среднего артериального давления ведет к уменьшению, а нарастание – к увеличению кровенаполнения мозговых сосудов и, как результат, к повышению внутричерепного давления с последующим отеком головного мозга. Причины расстройств ауторегуляции церебрального кровотока изучены недостаточно. Результаты экспериментальных исследований, помимо гипераммониемии, указывают на роль активных форм кислорода и гипоксии. Вероятно, определенное влияние принадлежит перераспределению жидкости в глиальной ткани из внеклеточного пространства во внутриклеточное [12, 15, 20].

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, РАЗВИВШАЯСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ

Патогенез ОПНХ имеет некоторые особенности, обусловленные действием триггерных факторов, ведущих к ее развитию. Так, бактериальный липополисахарид (эндотоксин грамотрицательных микроорганизмов), в избыточном количестве образующийся при бактериальных инфекционных процессах в условиях сниженной иммунной защиты у больных с хронической патологией печени, ведет к гиперстимуляции купферовских клеток. Последние начинают интенсивно секретировать фактор некроза опухоли α , который при взаимодействии с соответствующим рецептором вызывает массивную гибель гепатоцитов путем апоптоза. Чувствительность гепатоцитов к апоптогенным факторам повышается в присутствии потенциальных гепатотоксинов (этанол, метаболиты лекарств и др.), что обуславливает синергическое с бактериальным липополисахаридом повреждающее действие.

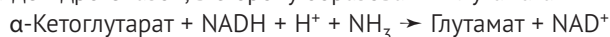
При нарушении функции печени и метаболическом ацидозе у пациентов с циррозом почечная элиминация ионов аммония повышается до 70% от всего образованного пула

Иная ситуация, провоцирующая ОПНХ, – желудочно-кишечное кровотечение. С одной стороны, это является следствием ишемического повреждения печени в условиях кровопотери. С другой – и это представляется наиболее важным – распад эритроцитов в кишечнике ведет к высвобождению значительного количества белка, выступающего в роли «культуральной среды» для аммониегенной микрофлоры. Повышение выработки аммиака последней закономерно ведет к прогрессирующей ПЭ, часто выступающей в роли непосредственной причины смерти пациента, несмотря на своевременную остановку кровотечения. Наконец, определенное значение имеет нарушение баланса сывороточных аминокислот вследствие рас-

пада гемоглобина. Это препятствует синтезу белка, а также ДНК, что ведет к нарушению пролиферации клеток и доминированию катаболических процессов [4–6].

СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ АММИАКА

Токсическое действие аммиака не ограничивается головным мозгом и распространяется на организм в целом, в том числе на клетки печени. Это связано с его влиянием на несколько функциональных систем [21, 22]. Во-первых, аммиак легко проникает через мембраны в клетки и в митохондриях сдвигает реакцию, катализируемую глутаматдегидрогеназой, в сторону образования глутамата:



Уменьшение концентрации α -кетоглутарата, в свою очередь, приводит к: 1) угнетению реакций трансаминирования; 2) снижению концентрации метаболитов цитратного цикла, что вызывает ускорение реакции синтеза оксалоацетата из пирувата, сопровождающейся интенсивным потреблением CO_2 .

Во-вторых, повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипоэнергетическому состоянию, к которому также наиболее чувствительны нейроны головного мозга.

Наконец, избыток иона аммония в крови способен нарушать трансмембранный перенос одновалентных катионов Na^+ и K^+ , конкурируя с ними за ионные каналы.

Так как рассмотренные процессы универсальны для всех клеток и тканей, можно предположить, что при патологии печени нарушение обмена аммиака усугубляет структурные и функциональные изменения гепатоцитов.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ И УСКОРЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА АММИАКА: МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Следует констатировать, что подавляющее большинство как медикаментозных, так и нелекарственных методов лечения ПЭ направлено именно на коррекцию метаболизма аммиака. Безусловно, в тех ситуациях, когда это возможно и целесообразно, должно проводиться этиотропное лечение. Так, прослеживается закономерная цепь взаимосвязанных событий: прекращение приема алкоголя – уменьшение бактериальной и эндотоксиновой транслокации + улучшение обезвреживающей функции печени – снижение поступления аммиака в головной мозг – уменьшение выраженности ПЭ. Ликвидация триггерного фактора, особенно в ургентной ситуации, также часто выступает в роли обязательного условия эффективного лечения: остановка желудочно-кишечного кровотечения – подавление роста аммониегенной микрофлоры – уменьшение всасывания аммиака – снижение его поступления в головной мозг – уменьшение выраженности ПЭ. Недостатки популярной ранее низкобелковой диеты, направленной на те же самые процессы, изложены ранее, в связи с чем она теперь рекомендуется лишь отдельным

пациентам с индивидуальной белковой intolerантностью. При этом очевидно, что воздействие на этиологический или триггерный факторы, даже если они известны и устранимы, не всегда приводит к желаемому эффекту. Следовательно, в подавляющем большинстве случаев требуется медикаментозная поддержка, усиливающая и закрепляющая эффект базисных лечебных мероприятий [23, 24].

Невсасывающийся дисахарид *лактозула* снижает внутрикишечный рН, препятствует размножению бактерий – аммониепродуцентов, всасыванию аммиака и аминокислотных соединений, расщеплению глутамина в слизистой кишке. Дозировка препарата индивидуальна; в качестве простого, но надежного критерия эффективности рассматривается увеличение частоты стула до 2–3 раз в сутки. Наступление этого эффекта отражает снижение рН толстой кишки < 6,0.

К группе *промежуточных метаболитов цикла мочевины* относятся L-орнитин-L-аспартат, L-орнитин- α -кетоглутарат, L-орнитин-фенилацетат и L-аргинин-малат. В частности, L-орнитин-L-аспартат характеризуется взаимодополняющими механизмами действия:

- 1) в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность орнитинкарбамоилфосфатсинтетазы I – первого фермента орнитинового цикла, следствием которого является детоксикация аммиака и синтез мочевины;
- 2) в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге аспартат стимулирует глутаминсинтетазу, что также ведет к связыванию избытка аммиака;
- 3) орнитин и аспартат включаются в качестве субстратов в орнитиновый цикл.

На фоне лечения производными орнитина отмечается нормализация уровня аммиака и улучшение клинического течения ПЭ, в том числе по результатам психомоторных тестов. Так, в плацебо-контролируемом исследовании S. Stauch et al. продемонстрировано выраженное снижение концентрации ионов аммония в плазме при 14-дневном приеме 18 г L-орнитин-L-аспартата (*рис. 2*) [25]. G. Kircheis и соавт. отметили значимое улучшение когнитивных функций пациентов с ПЭ 0–2 стадии в результате введения 20 г L-орнитин-L-аспартата внутривенно, что сопровождалось снижением плазменной концентрации NH_4^+ (*рис. 3*) [26]. Результаты исследования S. Abid et al. свидетельствуют о влиянии L-орнитин-L-аспартата на исход цирроза печени у больных с ПЭ 2-й стадии и выше, наряду с протромбиновым временем и сывороточным креатинином. Помимо этого, применение L-орнитин-L-аспартата достоверно уменьшало сроки госпитализации пациентов с циррозом ($93,6 \pm 25,7$ и $135,2 \pm 103,5$ ч соответственно), $p = 0,025$) [27]. C.I. Blanco Vela et al. отметили корреляцию снижения концентрации аммиака в плазме и спинномозговой жидкости с уменьшением выраженности ПЭ и улучшением качества жизни больных на фоне введения L-орнитин-L-аспартата [28].

Основная цель назначения *антибиотиков* больным с ПЭ также заключается в подавлении аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры. Предпочтение отдается невсасывающемуся антибиотику рифаксимину.

К. Грюнграйфф и Й. Ламберт-Бауманн первыми продемонстрировали значимое снижение активности АЛТ, АСТ и ГГТ у 1 167 пациентов с заболеваниями печени различной этиологии на фоне длительного применения L-орнитин-L-аспартата [29]. При неалкогольной жировой болезни печени аналогичные результаты были получены М.Ф. Осипенко и соавт. [30], С.Г. Бурковым и соавт. [31], при лекарственном гепатите – В.Б. Ларионовой и соавт. [32]. Эти работы могут служить клиническим подтверждением гепатотоксических свойств аммиака.

Наше собственное исследование продемонстрировало влияние перорального приема L-орнитин-L-аспартата на сывороточный уровень иона аммония, результаты психометрических тестов и частоту дорожно-транспортных происшествий (ДТП) у лиц с хроническим гепатитом С и минимальным фиброзом печени. В процессе отбора пациентов исключены привходящие факторы, которые могли бы повлиять на совершение водителем ДТП, – заболевания, влияющие на реакцию, алкогольное или наркотическое опьянение, малый стаж вождения, плохое состояние дорожного покрытия и т. д.

Терапия LOLA в дозе 9 г в день проводилась 2-месячными циклами с 2-месячным перерывом, общей продолжительностью 12 мес. Ежемесячно выполнялись общий осмотр пациентов, биохимический анализ крови, определение концентрации иона аммония в крови, психометри-

ческие тесты. К моменту окончания терапии выявлена тенденция к снижению активности АЛТ, не достигшая, однако, статистически достоверного отличия от исходного уровня. Концентрация иона аммония значимо снижалась уже через месяц после начала приема L-орнитин-L-аспартата (с 145,4 мкмоль/л до 130,3 мкмоль/л, $p = 0,016$), сохраняя стойкую тенденцию к снижению в течение терапии до достижения среднего уровня 90,4 мкмоль/л ($p = 0,003$) к 6-му мес. Результаты тестов связи чисел ($p = 0,003$) и критической частоты слияния мельканий ($p < 0,001$) достоверно улучшались к окончанию первого курса приема L-орнитин-L-аспартата, сохраняясь на достигнутом уровне на протяжении терапии. За указанный период наблюдения ДТП по вине включенных в исследование лиц, согласно данным ГИБДД, отмечено не было [33].

В 2015 г. минуло 83 года с первой публикации С. van Caulaert и С. Deviller о нейротоксичности аммиака у пациентов с поражением печени [1]. За истекший период это положение было детализировано и подкреплено убедительными экспериментальными доказательствами. На сегодняшний день количество работ, посвященных данной проблематике, исчисляется уже тысячами. Более того, появляются новые доказательства патологического влияния аммиака на клетки печени и другие органы. При этом результаты фундаментальных исследований подтверждаются практикой, что представляет особую ценность для клинициста.



ЛИТЕРАТУРА

- Bernal W, Hall C, Karvellas CJ et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology*, 2007, 46: 1844-1852.
- Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis*, 2015, 19: 529-537.
- Kumar R, Bhatia V. Structured approach to treat patients with acute liver failure: a hepatic emergency. *Indian J Crit Care Med*, 2012, 16: 1-7.
- Laleman W, Verbeke L, Meersseman P et al. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 5: 523-537.
- Perazzo JC, Tallis S, Delfante A. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol*, 2012, 27: 50-65.
- Vaquero J, Polson J, Chung C et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology*, 2003, 125: 755-764.
- Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2006, 44: 788-794.
- Felipo V, Butterworth RF. Neurobiology of ammonia. *Prog Neurobiol*, 2002, 67: 259-279.
- Wright G, Noiret L, Olde Damink SW, Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver Int*, 2011, 31: 163-175.
- Mpabanzi L, Olde Damink SW, van de Poll MC. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23: 449-454.
- Amodio P. The liver, the brain and nitrogen metabolism. *Metab Brain Dis*, 2009, 24: 1-4.
- Blei AT. Hepatic encephalopathy in acute liver failure. In: Häussinger D, Kircheiss G, Schliess F, editors. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism*. London-Heidelberg: Springer, 2006: 433-441.
- Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis*, 2009, 24: 95-102.
- Córdoba J, López-Hellín J, Planas M et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol*, 2004, 41: 38-43.
- Häussinger D, Görg B. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13: 87-92.
- Luo M, Li L, Yang EN, Cao WK. Relationship between interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis. *Hepato Res*, 2012, May 3. doi:10.1111/j.1872-034.
- Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S et al. Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. *Hepatology*, 1996, 24: 1116-1120.
- Takeda A. Manganese action in brain function. *Brain Res Rev*, 2003, 41: 79-87.
- Thrane VR, Thrane AS, Chang J et al. Real-time analysis of microglial activation and motility in hepatic and hyperammonemic encephalopathy. *Neuroscience*, 2013, 233: 184.
- Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2006, 1: 223-236.
- Северин ЕС. Биохимия. ГЭОТАР-Медиа. 2003. 476-489.
- Butterworth RF, Norenberg MD, Felipo V et al. Experimental models of hepatic encephalopathy: ISHEN guidelines. *Liver Int*, 2009, 29: 783-788.
- Hadjihambi A, Khetan V, Jalan R. Pharmacotherapy for hyperammonemia. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15: 1685-1695.
- Direkze S, Jalan R. Diagnosis and treatment of low-grade hepatic encephalopathy. *Dig Dis*, 2015, 33: 562-569.
- Stauch S, Kircheiss G, Adler G et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*, 1998, 28: 856-864.
- Kircheiss G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*, 1997, 25: 1351.
- Abid S, Jafrí W, Mumtaz K et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2011, 21: 666-671.
- Blanco Vela CI, Poo Ramírez JL. Efficacy of oral L-ornithine L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol*, 2011, 10(2): 55-59.
- Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. *Суч. Гастроэнтерологія*, 2008, 2: 59-67.
- Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum Гастроэнтерология*, 2010, 1: 35-38.
- Бурков С.Г., Артунов А.Г., Годунова С.А. и др. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2010, 12, (<http://www.consilium-medicum.com/article/19815>).
- Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения L-орнитин-L-аспартата для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. *Эффект Фармакотеронкол Гематол Радиол*, 2009, 3: 10-18.
- Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мацневич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеванием печени на доцирротической стадии: возможно ли это? Предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР». *Клинический Перспект Гастроэнтерол Гепатол*, 2013, 5: 3-8.