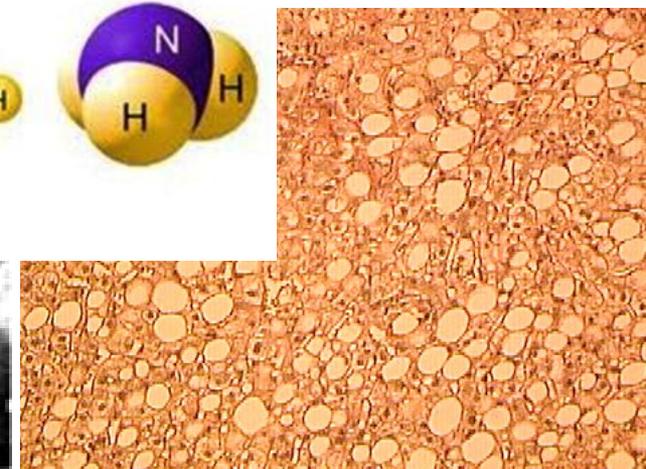
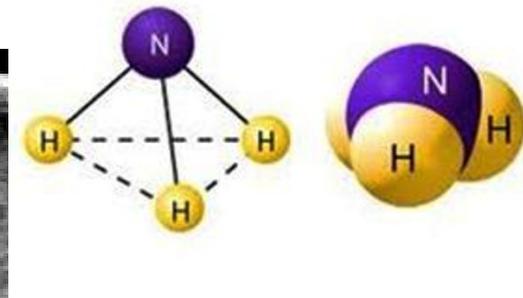
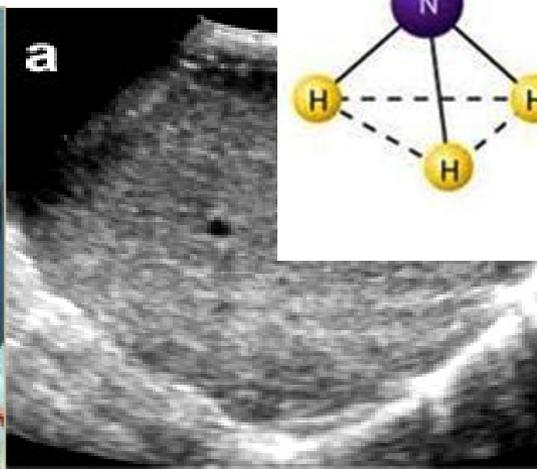
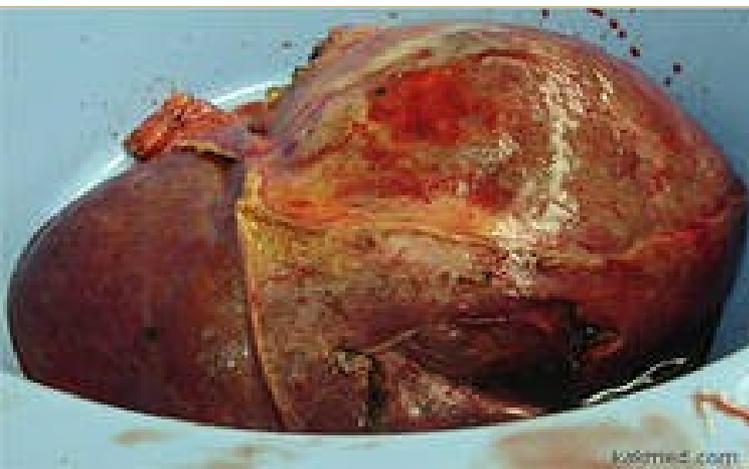


Гипераммониемия и методы ее коррекции

Кизова Е. А., главный гастроэнтеролог г. Н. Новгород,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13»

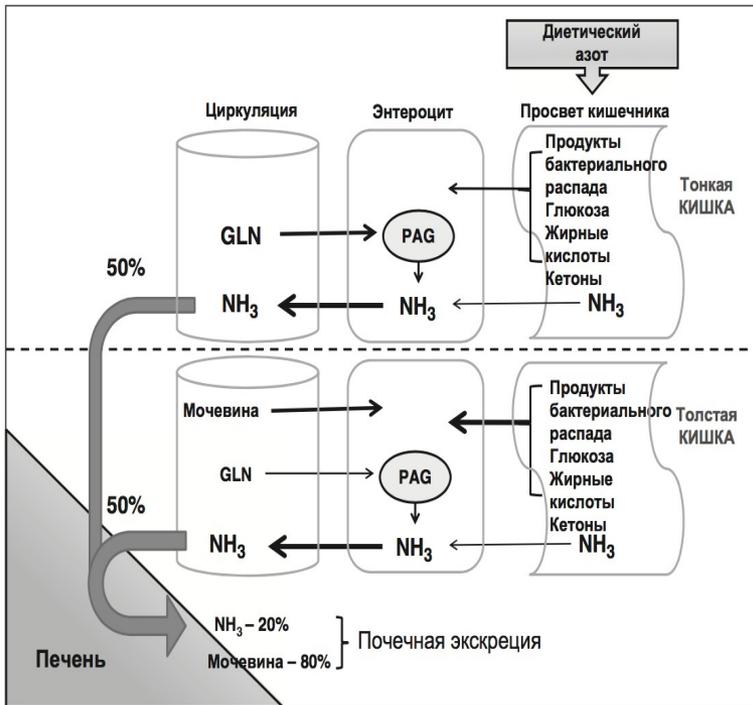
03.04.2019



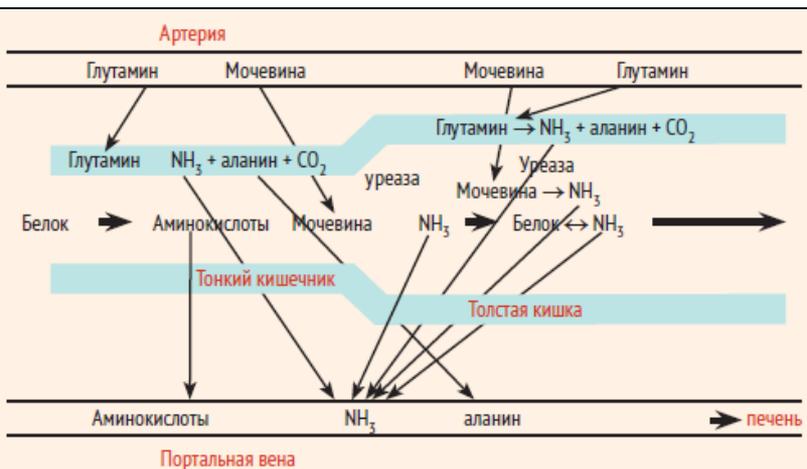
Гипераммониемия - повышение содержания аммиака в крови вследствие нарушения реакций обезвреживания аммиака

- **Аммиак** – это один из конечных продуктов обмена азотсодержащих веществ.
- Является составляющей фракцией остаточного азота сыворотки крови (наряду с мочевиной, мочевой кислотой, креатинином, индиканом).
- Концентрация аммиака в крови – 25-40 мкмоль/л. При более высоких концентрациях он оказывает токсическое действие на организм.
- Пути обезвреживания аммиака: амидирование, аммонийгенез, восстановительное аминирование, **синтез мочевины**

Источники образования аммиака в организме человека

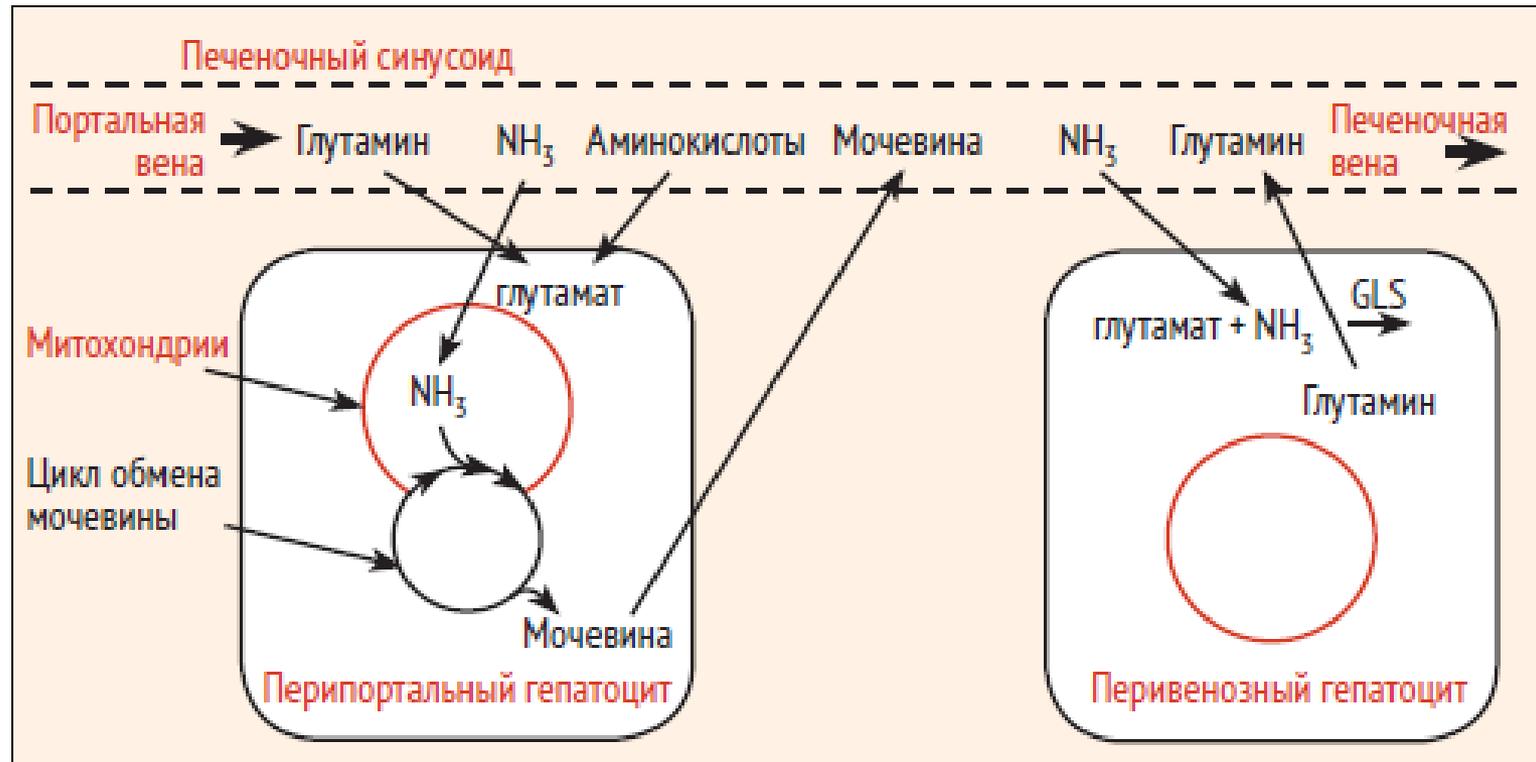


- Основной источник - азот пищевого белка, образующийся в ходе реакций дезаминирования аминокислот в печени (катаболизм аминокислот в тканях происходит постоянно со скоростью ~ 100 г/сут.)
- Дополнительные источники:
 1. Разложение мочевины и белка уреазо-положительной микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).
 2. Образование аммиака в мышечной ткани при физической нагрузке.
 3. Распад глутамин в тонкой кишке.
 4. Абсорбция аммиака в почках при гипокалиемии и/или алкалозе.



Levitt DG, Levitt MD. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*, 2018, 11: 193–215.

Метаболизм аммиака-глутамина в печени

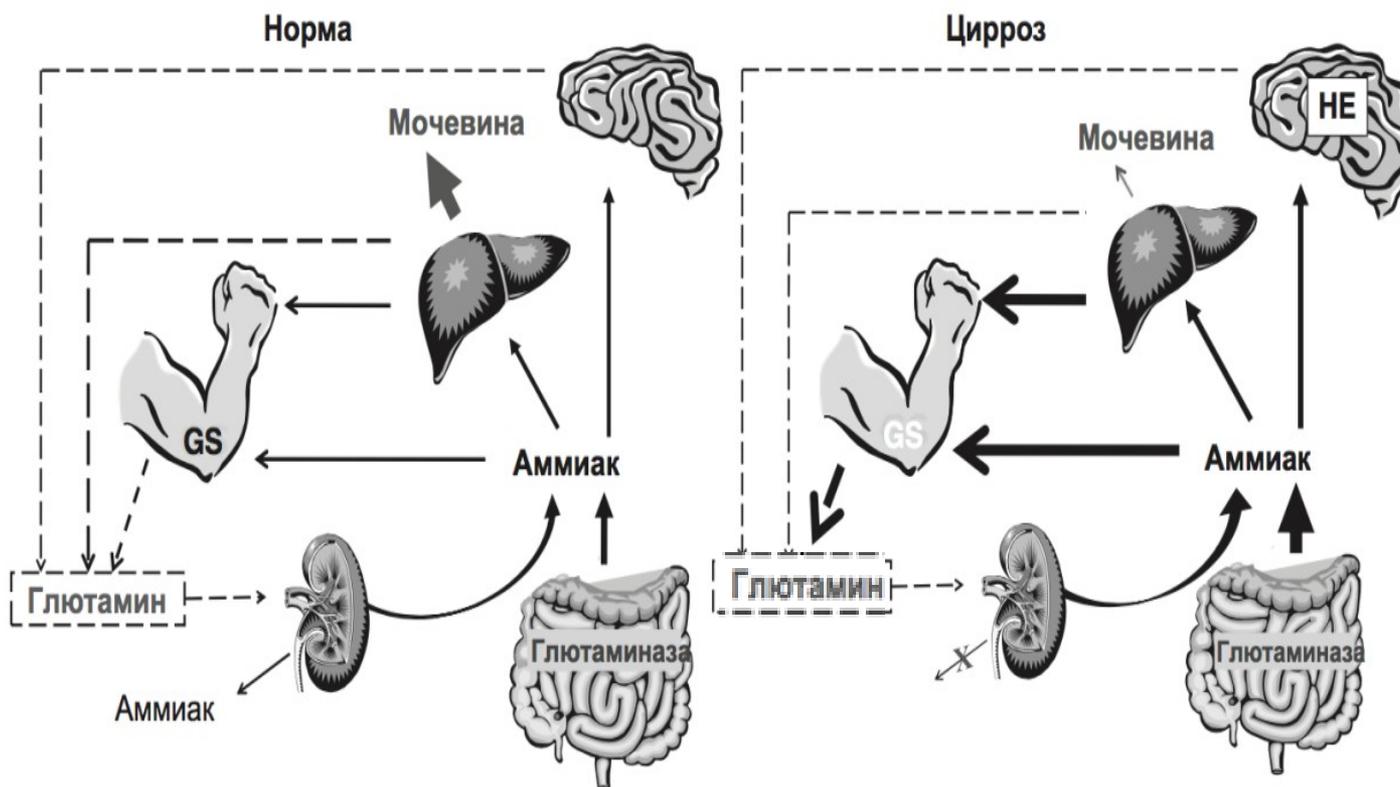


Орган/система	Поток крови (л/мин/70 кг)	Органный баланс (М) (мкм/мин/70 кг; + продуцирование; - чистая поглощаемость)			
		Мочевина	Глутамин	Аланин	Аммиак
Желудочно-кишечный тракт	1,1 (вена портальная)	- 61	- 50	+ 21	+ 66
Печень	0,45 (печеночная артерия)	+ 305	+ 2,3	- 82	- 75
Почки	1,24	- 244	- 30	+ 13	15
Головной мозг	0,78	0	- 20	0	0
Мышцы	1	0	97,96	+ 48	- 6

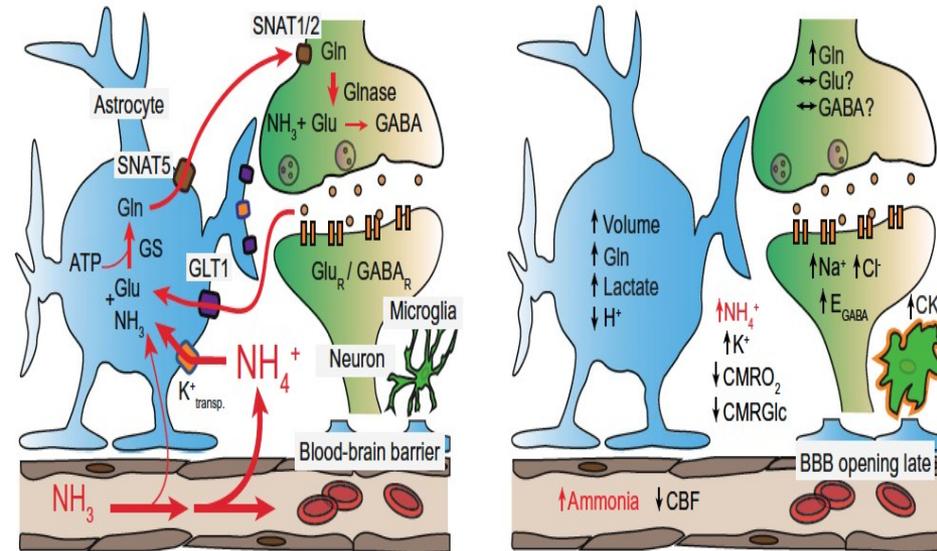
Синтез мочевины – основной путь обезвреживания аммиака. Осуществляется в «орнитиновом цикле» (цикл Кребса–Гензеляйта)



- Печень - основной источник аммиака и главное место его обезвреживания.
- **Гипераммониемия развивается в организме человека, прежде всего при хронических заболеваниях печени**
- Причины: снижение активности орнитинового цикла и глутамин-синтетазной реакции при печеночно-клеточной недостаточности и портальное шунтирование при развитии и прогрессировании портальной гипертензии



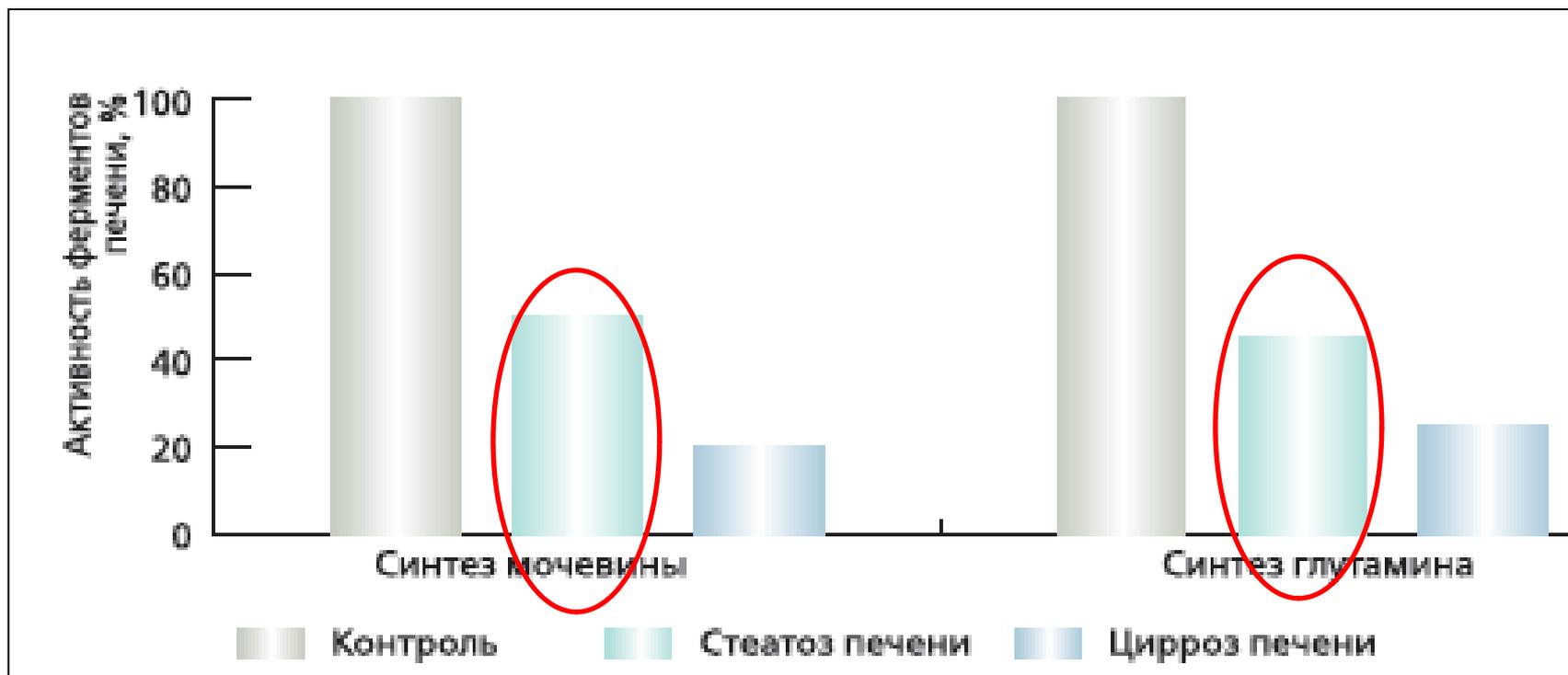
ПЭ - спектр невропсихических расстройств на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови.



- **Снижение концентрации α -кетоглутарата**
 - угнетение трансаминирования и синтеза нейромедиаторов
 - снижение интенсивности цитратного цикла
- **Алкалоз**
 - гипоксия и гипоэнергезация
- **Избыточный синтез глутамина**
 - набухание астроцитов
 - подавление синтеза ГАМК
- **Нарушение трансмембранного переноса Na^+ и K^+**
 - нарушение проведения нервных импульсов

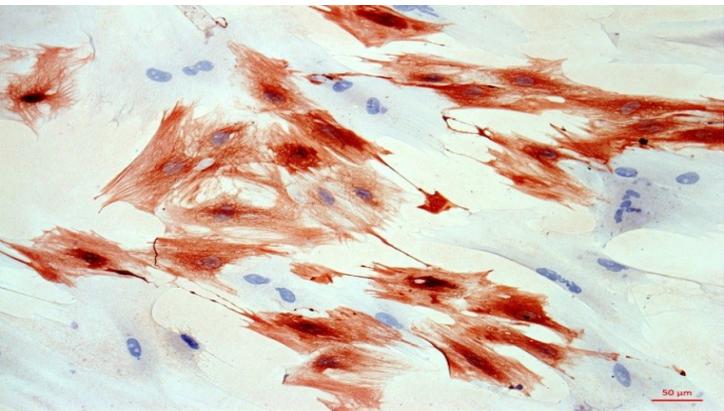
Эффекты токсичности аммиака на головной мозг. Левый, физиологическое использование аммиака в головном мозге. Правый, некоторые из предложенных нейротоксических эффектов избыточного аммиака в головном мозге. Глютамат (Glu), Glu), глутаминсинтетаза (GS), глутамин (Gln), аденозинтрифосфат (ATP), натрий-сцепленный нейтральный аминокислотный транспортер (SNAT1/2 and 5), транспортер глутамата 1 (GLT1), глутаминаза (Glnase), глутамату-аминомасляная кислота (GABA), рецептор глутамата (Glu_R), рецептор GABA ($GABA_R$), кровоток в головном мозге (CBF), уровень метаболизма кислорода в головном мозге ($CMRO_2$), уровень метаболизма глюкозы в головном мозге (CMRGlc), потенциал реверсии GABA (E_{GABA}), цитокины (СК)

Нарушение детоксикации аммиака при ХЗП



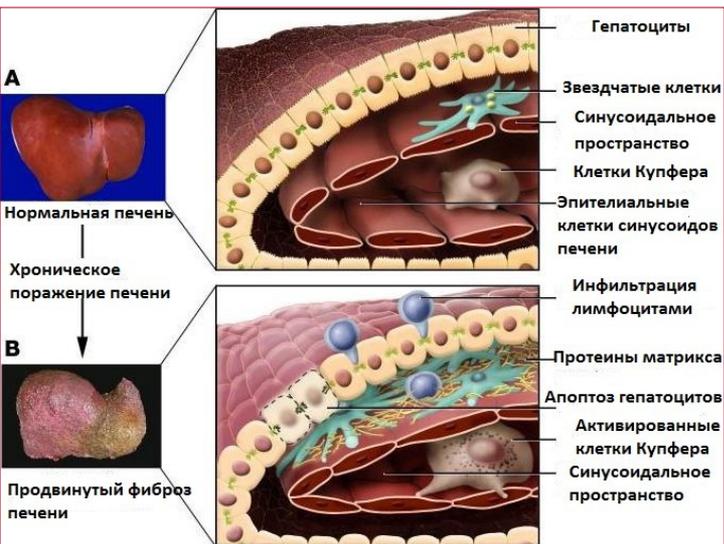
Ключевые открытия гепатологии 2015

АММИАК повышен в крови при НАЖБП* и активирует звездчатые клетки печени, **СТИМУЛИРУЯ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА****



Звездчатые клетки печени отвечают за:

- ✓ регуляцию кровотока (собственный печеночный автоматизм)
- ✓ образование соединительной ткани при повреждении печени

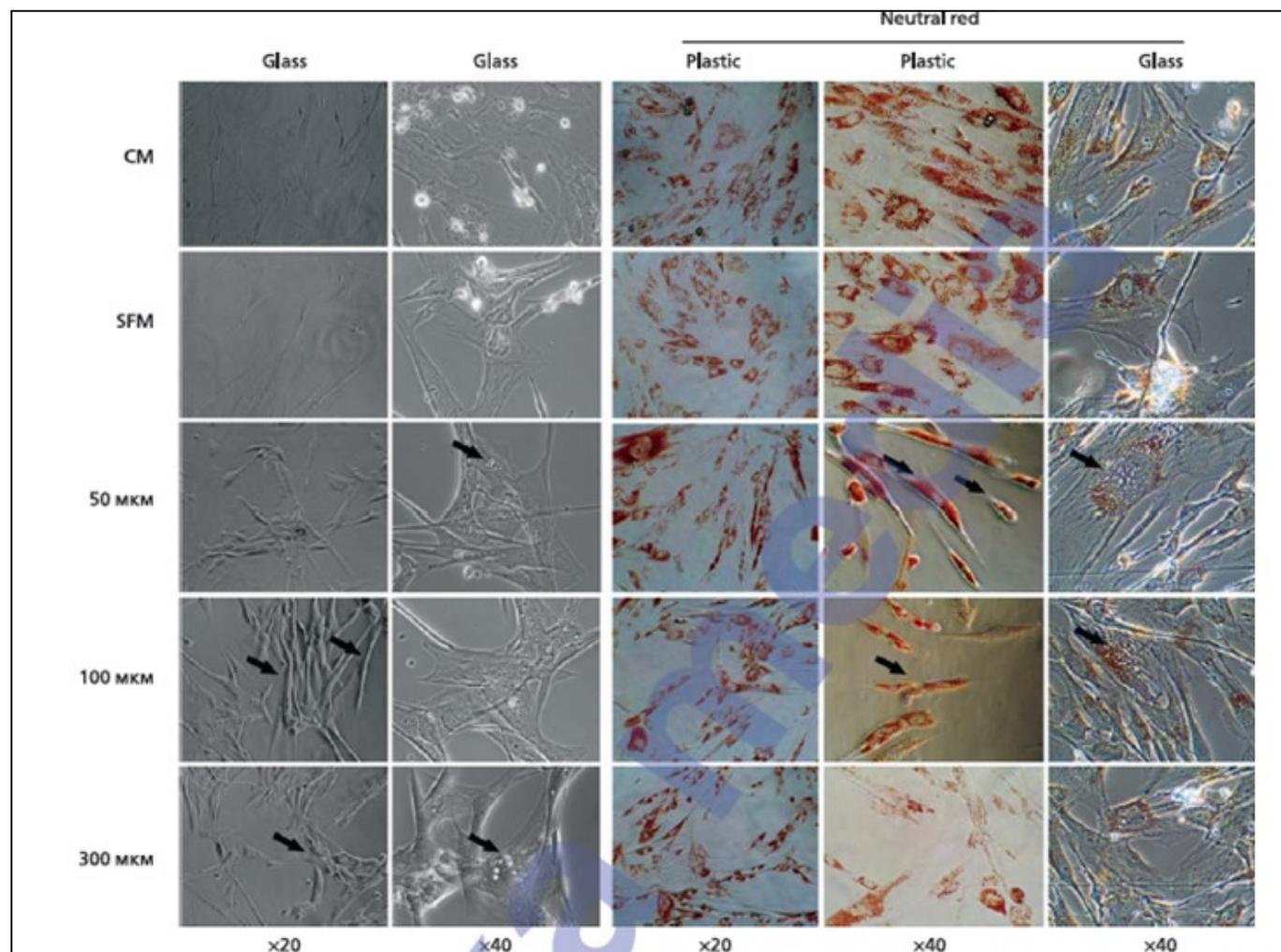


При активации звездчатых клеток печени аммиаком нарушается печеночный кровоток и прогрессирует фиброз

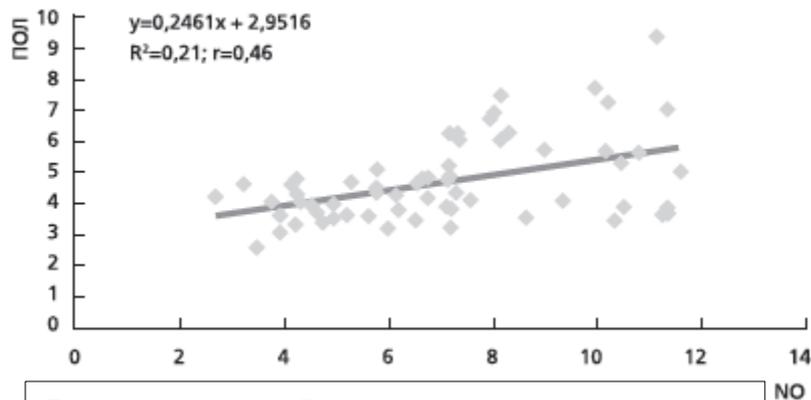
*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии»

**R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p.823-833.

Гистологическое изменение в hHSC под влиянием различных доз аммиака

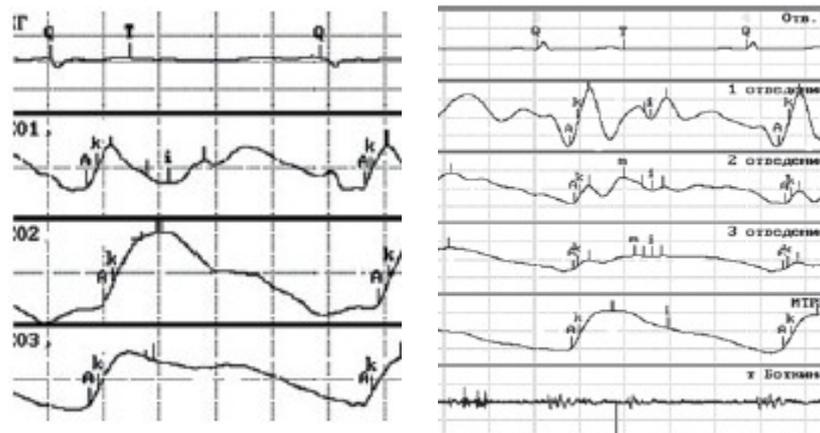


Аммиак дозозависимо вызывает серьезные морфологические изменения. Так, при световой микроскопии и в тесте жизнеспособности с нейтральным красным (20x, 40x) наблюдали превращение миофибробласто-подобных клеток в веретеноподобные фибробласты под действием повышенных концентраций аммиака



Выявлена слабая корреляция между повышением уровня метаболитов NO и ПОЛ

У всех больных ХЗП с фиброзом 0–1 стадии методом ПГГ выявлены нарушения портопеченочной гемодинамики, при ХВГ В и С – преимущественно на пресинусоидальном уровне (нарушение притока), при АСГ и НАСГ – преимущественно на синусоидальном уровне (нарушение оттока).

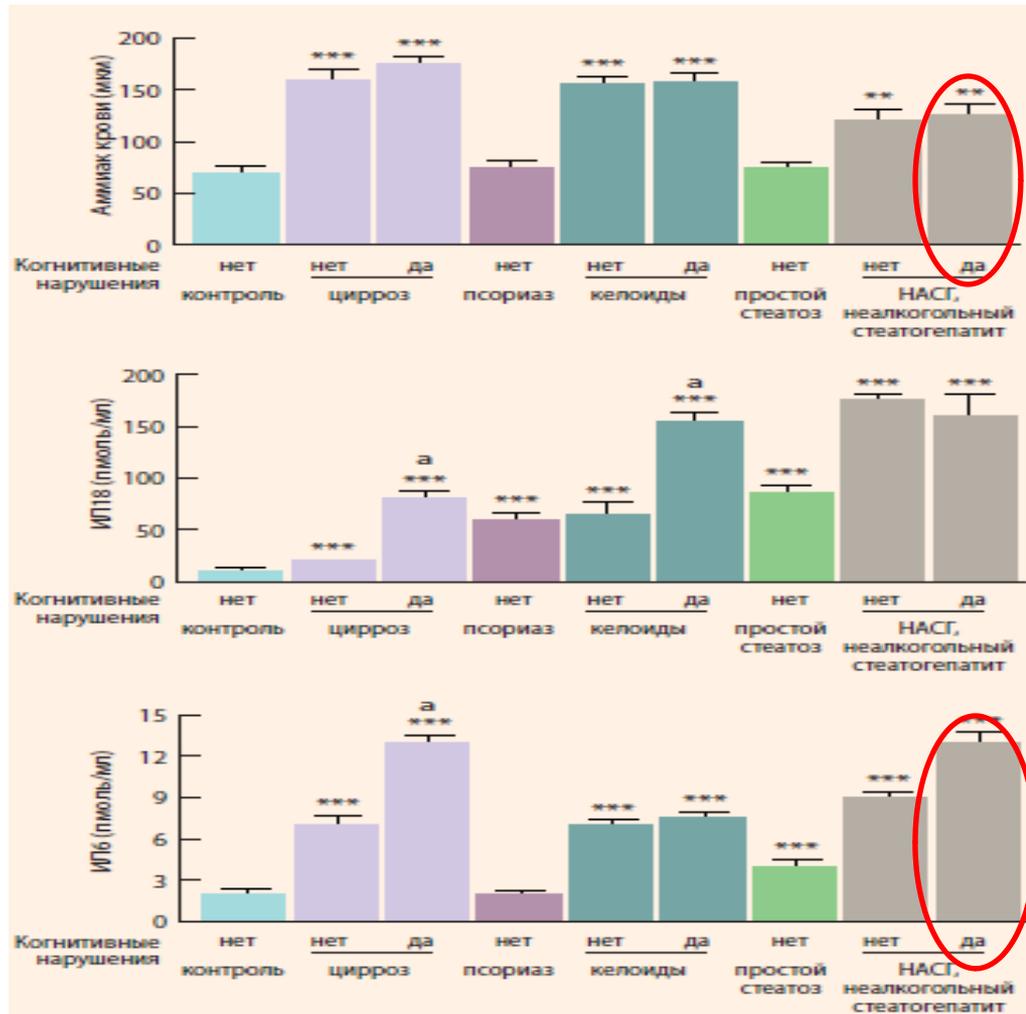


Экспрессия iNOS в непаренхиматозных клетках портального тракта



У больных ХЗП выявлены признаки дисфункции эндотелия: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение метаболитов NO в периферической крови, нарушение экспрессии синтаз NO в ткани печени (снижение экспрессии eNOS и появление iNOS).

Уровни аммиака и интерлейкинов в крови у пациентов с различными заболеваниями печени и кожи



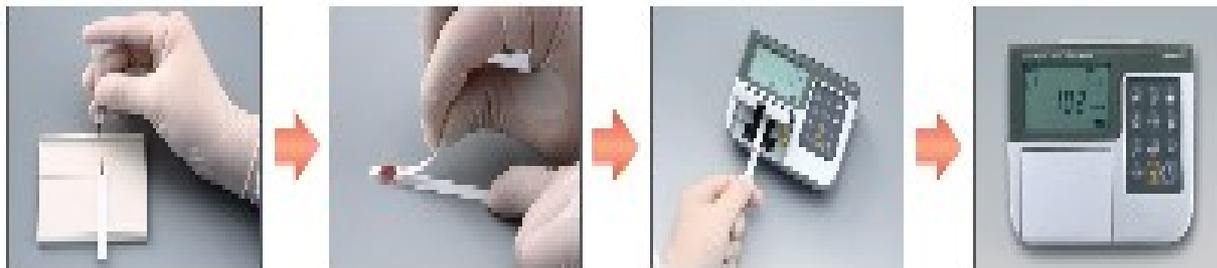
Felipo V, Urios A, Montesinos E, Molina I, Garcia-Torres ML, Civera M, Olmo JA, Ortega J, Martinez-Valls J, Serra MA, Cassinello N, Wassel A, Jorda E, Montoliu C. Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2012 Mar, 27(1): 51-8.

- **Цель исследования:** Оценить уровень гипераммониемии и показатель ТСЧ (теста связи чисел) у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии
- **Критерии включения в исследование:** больные с НАЖБП в возрасте от 18 до 60 лет со стеатозом печени и фиброзом 0-1-2 по Metavir (по данным УЗИ и эластометрии печени)
- **Критерии исключения больных из исследования:**
 1. Наличие у пациентов вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатитов;
 2. Наличие признаков цирроза печени.
 3. Хронический панкреатит
 4. Сахарный диабет

Pocketchem BA (PA-4140)

Компактный анализатор крови на аммиак.

Исследование выполнено врачом-гастроэнтерологом Емельяновой Ольгой Вячеславовной, гастроэнтерологическое отделение ГKB №13.



Гипераммониемия, не связанная с ХЗП

Увеличение производства аммиака

1. Инфекции мочевинообразующими агентами: *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Escherichia coli*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, дифтерия, *Mycobacterium genavense*, простой герпес
2. Гематоонкологические расстройства: множественная миелома, химиотерапия при остром лейкозе, трансплантация костного мозга, 5-фторурацил
3. Трансплантация органов.
4. Нагрузка белков и увеличение катаболизма: тяжелые физические упражнения, судороги, голод или травма, общее парентеральное питание, желудочно-кишечные кровотечения, использование стероидов, бариатрическая хирургия.

Снижение выделения аммиака

1. Уретеросигмоидостомия.
2. Портосистемные шунты; врожденная внутripеченочная и внепеченочная.
3. Лекарственные препараты: вальпроевая кислота, глицин, карбамазепин, рибавирин, сульфадиазин, пириметамин, салицилаты.
4. Врожденные дефекты метаболизма: нарушения орнитинового цикла, дефекты β -окисления жирных кислот и органических кислот, нарушение метаболизма пирувата.

Результаты

(кол-во больных – 103 чел., женщины – 50 чел, м. – 53 чел.)

- Повышение активности трансаминаз – 25 чел. (24,3%)
- АсАТ>АлАТ – 7 чел.(6,8%)
- ИМТ ≥ 28 кг/м² - 69 чел. – 69% (1 балл Шкала BARD)
- АсАТ/АлАТ>0,8 – 11 чел. – 10,7% (2 балла Шкала BARD)
- АсАТ/АлАТ>0,8 и ИМТ ≥ 28 кг/м² - 8 чел. – 7,7% (3 балла по шкале BARD)

- Нормальные показатели ТСЧ – 37 чел. (35,9%)
- **Нормальные показатели аммиака – 12 чел. (11,65%)**
- Нормальные показатели ТСЧ и аммиака - 6 чел. (5,8%)

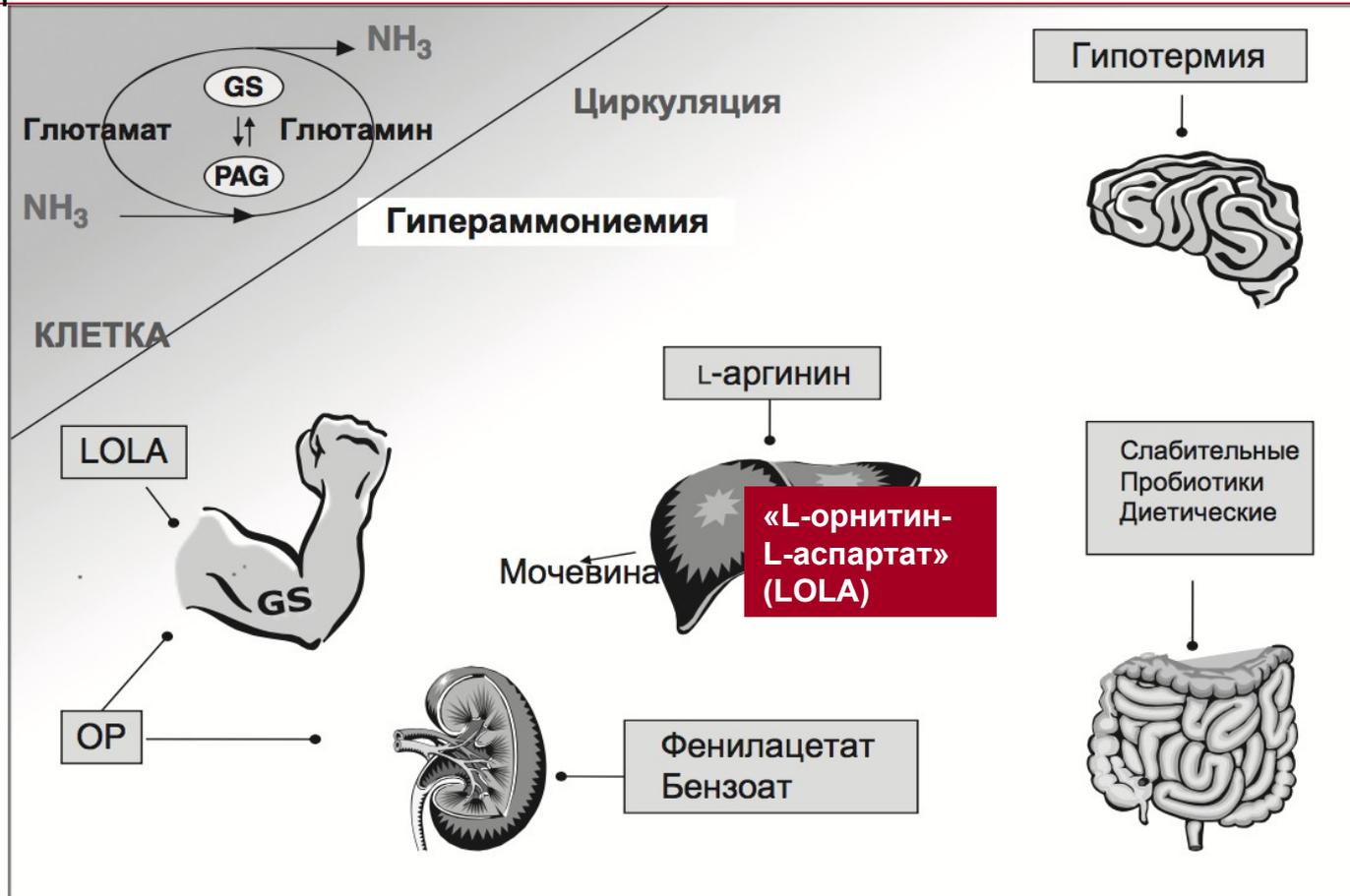
Результаты

(кол-во больных – 103 чел., ж. – 50 чел., м. – 53 чел.)

	Мин.	Макс.	Медиана	Среднее значение	25 квартиль	75 квартиль	N
Возраст, г	18	60	52	41,67	40	56	
ИМТ кг/м2	17,2	43,3	29,8	29,32	27,4	33,3	
Холестерин ммоль/л	3,53	7,26	5,91	5,75	5,03	6,33	0-5,2
Триглицериды ммоль/л	0,45	5,27	1,57	2,61	1,06	2,91	0,44-2,3
АсАТ Ед/л	11,7	112,3	25,95	39,81	20,65	38,75	0-40
АлАТ Ед/л	12,4	167,38	45	57,39	36	60	0-45
ТСЧ сек	25	110	45	57,39	36	60	до 40
Аммиак мкмоль/л	26	184	98	82,06	68	120	до 54

Терапевтические вмешательства, управляющие межорганным метаболизмом аммиака и аминокислот

Снижение уровня аммиака является патогенетическим подходом к лечению ХЗП, позволяющим не только снижать проявления ПЭ, но и уменьшать активацию ЗКП, улучшать печеночный кровоток и препятствовать развитию и прогрессированию фиброза печени.



Метаболизм аммиака при печеночной недостаточности: основа настоящих и будущих терапевтических подходов

R.Jalan, F.De Chiara et al. J.Hepatology 2016 vol.64 p.823-833.

Механизмы действия препарата «L-орнитин-L-аспартат» (Гепа-Мерц)

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.

Механизмы действия препарата «L-орнитин-L-аспартат» Гепа-Мерц

- орнитин и аспартат в составе препарата являются предшественниками аргинина в цикле Кребса, донатора оксида азота.
- снижение уровня аммиака в крови способствует деактивации ЗКП и уменьшает их контрактильность, увеличивает активность eNOS, влияя на внутripеченочный кровоток.
- улучшение функции гепатоцитов за счет оптимизации энергетических процессов (синтеза АТФ), регенерации гепатоцитов, синтеза белка, улучшения в-окисления СЖК в митохондриях.

Деактивация ЗКП, повышение активности eNOS, продукции оксида азота в сосудах печени тормозят развитие фиброза печени.

Драпкина О.М. 2015, Надинская М.Ю. 2008, Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю. 2015.

Показания к применению.

Согласно дополнениям в инструкцию от 25 декабря 2015 года показаниями к применению Гепа-Мерц являются:

**Стеатозы и
стеатогепатиты**
(различного генеза)

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)
- Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП)

**Острые и хронические заболевания
печени,**
сопровожденные
гипераммониемией

- НАЖБП
- АЖБП
- Вирусные гепатиты
- Токсические/лекарственные гепатиты

Печеночная энцефалопатия
(латентная и выраженная).

- Перечисленные нозологии,
а также:
- Острый панкреатит
 - Химиотерапия онкологических заболеваний
 - И другие заболевания

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Согласно дополнениям в фармакологические свойства инструкции препарата от 25 декабря 2015 Гепа-Мерц способствует:

УМЕНЬШЕНИЮ:

- Астенического синдрома
- Диспептического синдрома
- Болевого синдрома

НОРМАЛИЗАЦИИ:

- Повышенной массы тела (при стеатозе и стеатогепатите)

ПОВЫШЕНИЮ:

- Выработки инсулина и соматотропного гормона

УЛУЧШЕНИЮ:

- Белкового обмена

«L-орнитин-L-аспартат» (LOLA) при циррозе печени. Зарубежные исследования.

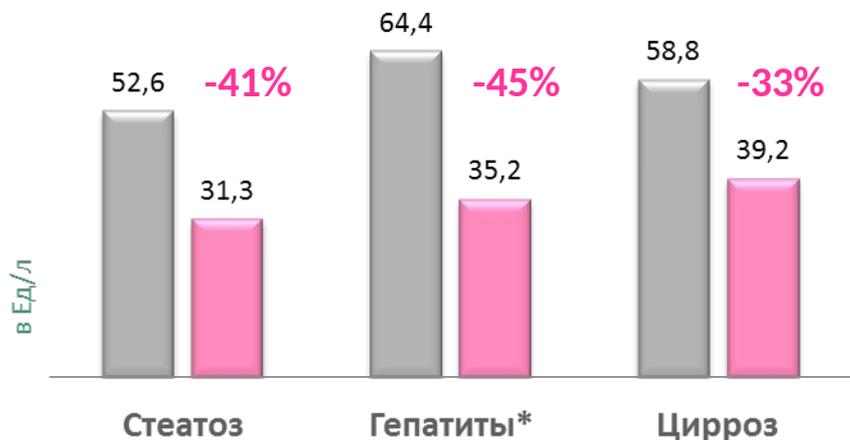
Авторы	Нозология	Количество пациентов	Выводы
G. Kircheis et al., 1997, Германия	Цирроз печени и ПЭ (0-II стадия). Г-М инфузия.	126	Снижение уровня аммиака натощак и после еды, снижением проявлений ПЭ, высокая безопасность vs плацебо.
S. Stauch., G.Kircheis et al., 1998, Германия	Цирроз печени с ПЭ и МПЭ, гранулы.	34	
J.Ong et al., 2010 Германия, гранулы	Качество жизни при циррозе печени с ПЭ	191	Значительное улучшение качества жизни (сон, абдоминальные симптомы, ориентирование, слабость, кожный зуд) Отличная переносимость
Abdo-Francis JM et al. 2010, Мексика, гранулы и инфузия	Фармакоэкономика по сравнению с лактулозой в лечении цирроза печени	40 – ГМ 40 - Лакто	При лечении Гепат-Мерц: быстрее достигается ремиссия, меньше койко-дней, курс – дешевле.



Динамика АЛТ

n = 1167

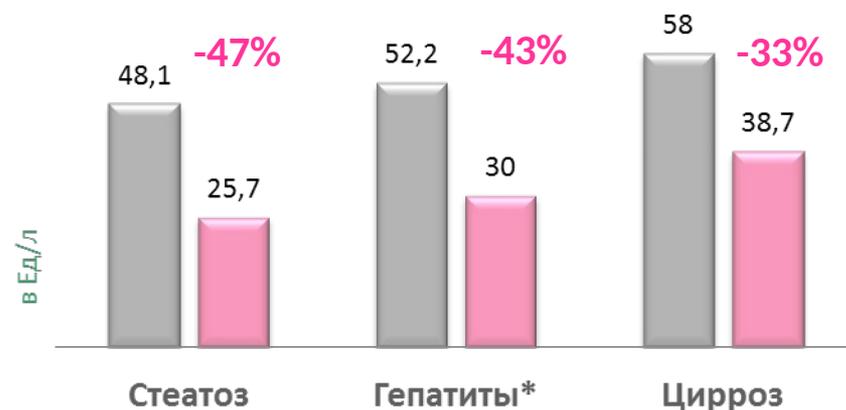
До После



Динамика АСТ

n = 1167

До После



Монотерапия гранулами Гепи-Мерц способствует нормализации индикаторов цитолиза (АЛТ и АСТ) у пациентов с хроническими заболеваниями печени

*Стеатогепатиты различные виды острых и хронических гепатитов
Grungreiff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226.

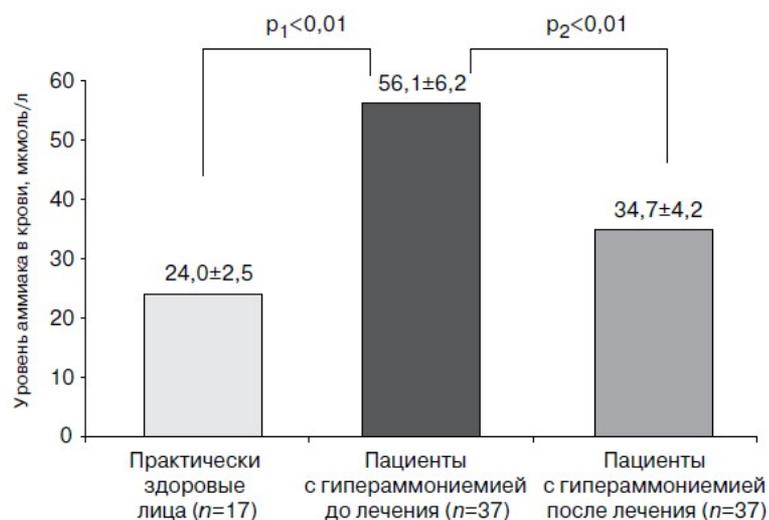
СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ АММИАКА

¹ Городская
клиническая
поликлиника № 3
Минздрава
Хабаровского края
² Дальневосточный
государственный
медицинский
университет
Минздрава России

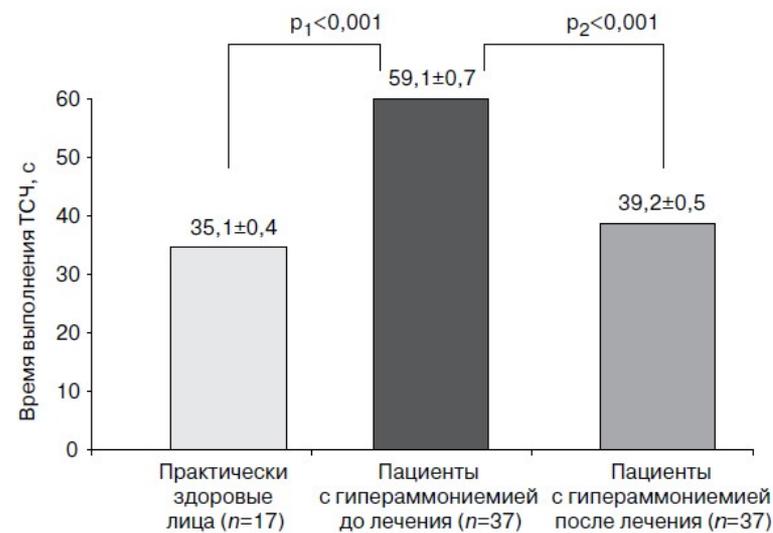
Применение пероральной формы
L-орнитин-L-аспартата (LOLA)
при гипераммониемии у пациентов
с хроническими заболеваниями печени
на доцирротической стадии

Е.А. Агеева¹, С.А. Алексеенко²

Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии



Уровень аммиака в крови



Время выполнения ТСЧ

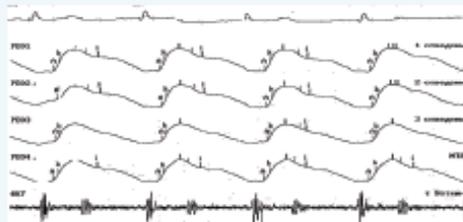
Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine-L-aspartate at the non-alcoholic steatohepatitis patients

Ermolova T.

North-Western State Medical University, named after I.I.Mechnikov,
St.-Petersburg, Russian Federation

Background and aims: The basis of initial component of increased intrahepatic vascular resistance at the chronic liver diseases are endothelial dysfunction, activation of hepatic stellate cells, hyperammonemia. In some only experimental studies in vivo and in vitro was demonstrated effect of hypoammonemic drugs for liver microcirculation due to decrease of activity of hepatic stellate cells, portal hypertension, increase of endothelial nitric oxide synthase. Aims of our study are to estimate intrahepatic microcirculation and efficacy of hypoammonemic L-ornithine-L-aspartate (LOLA) for correction of intrahepatic hemodynamics disorders at the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) patients.

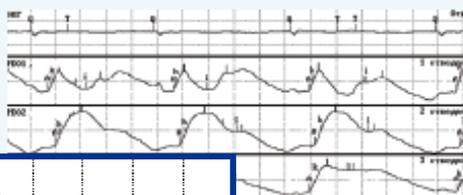
Methods: We investigated 78 patients with NASH, minimal fibrosis 0-1 stage. Stage of liver fibrosis was estimated by transient elastography (FibroScan). Intrahepatic hemodynamics are determined by polyhepatography - modified hepatic impedansometry, non-invasive method (PHG). PHG registers a blood flow in projection of zone of hepatic right, left lobes and spleen, integral body impedansography. Our study manifested a high degree of sensitiveness (99%) and specificity (89%) of



Picture 1. Normal PHG.

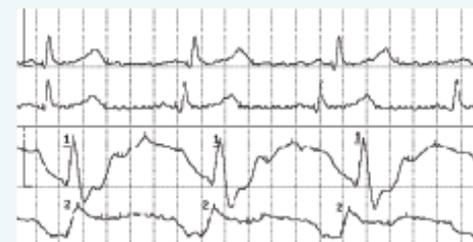
For correction of blood flow disorders we used hypoammonemic drug LOLA in dosage 5 grams 3 times daily 4 weeks. Efficacy of LOLA we looked in 2 and 4 weeks via the control PHG.

Results: Analysis of PHG demonstrated, that at all patients with NASH we revealed a liver microcirculation disorders - increased blood resistance, abnormal forms and amplitude of waves ("plateau" wave) in sinusoidal level (out flow zone).



Initial stage of fibrosis.

Analysis of efficacy of LOLA showed, that LOLA was effective for correction of hepatic microcirculation disorders. In 2 weeks of the treatment we observed normalization or improvement of the wave form, in 4 weeks - wave amplitude.



Picture 3. PHG before LOLA - 1st wave.
PHG after LOLA - 2nd wave.

Conclusion: NASH is characterized by disorders of intrahepatic microcirculation on sinusoidal level even in initial stage of liver fibrosis. L-ornithine-L-aspartate improved liver microcirculation at the NASH patients.

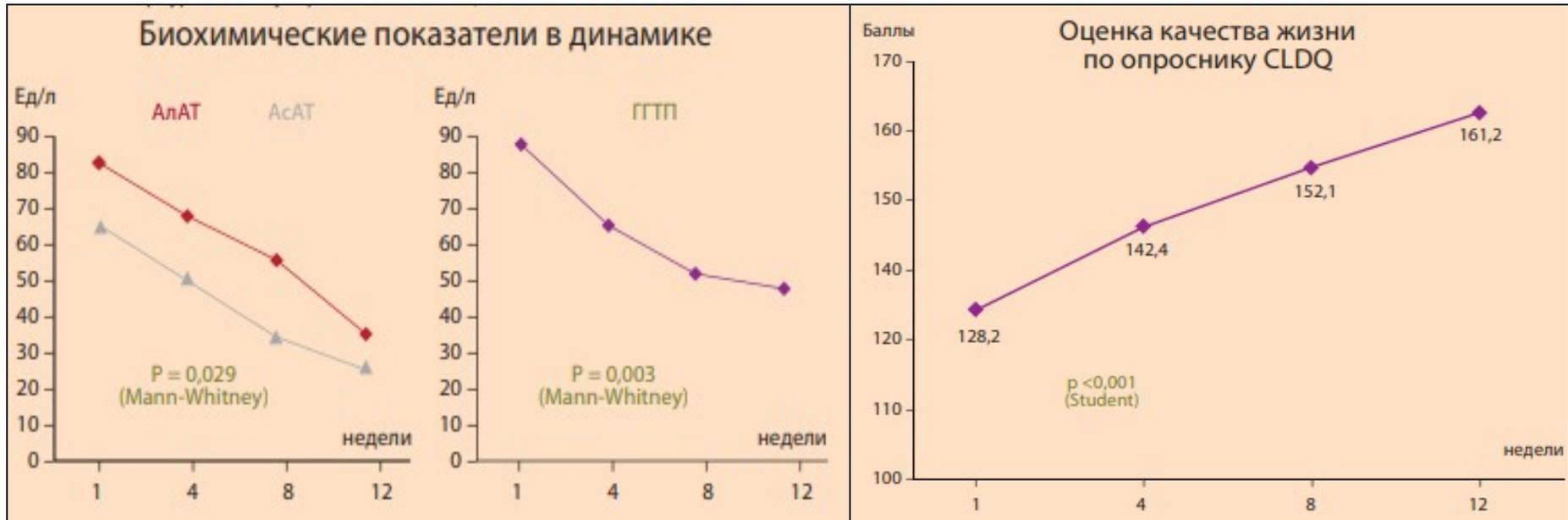
e-mail: lv.ermolova@mail.ru

1- РЕО до приема Геп-Мерц
2- РЕО после приема Геп-Мерц



L-орнитин-L-аспарат улучшал показатели внутривенного кровотока у пациентов с различными типами нарушений портальной гемодинамики

Оценка терапевтической эффективности (гепатопротективный эффект и влияние на качество жизни) и переносимости препарата L-орнитин- L-аспартат (Гепа-Мерц) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (289 пациентов).



[Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиций доказательной медицины](#)

ТВ ЕРМОЛОВА, СЮ ЕРМОЛОВ - Эффективная фармакотерапия, 2011

Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита

**М.Ф. Осипенко, А.В. Редькина, Е.А. Бикбулатова, Е.Е. Моисеенко,
М.А. Скалинская, Е.А. Казакова**

Новосибирский государственный медицинский университет

Таблица 2. Динамика основных показателей в процессе комплексного лечения НАСГ с включением L-орнитин-L-аспартата

	Исходно	Через 3 мес, n=47	Через 6 мес, n=42	p при попарном сравнении: исходно – через 3 мес, 95% ДИ	p при попарном сравнении: исходно – через 6 мес, 95% ДИ
МТ, кг	109,74±24,035	100,80±27,64	98,75±23,25	0,08 -6,58–15,78	0,006 0,92–5,57
ИМТ, кг/м ²	36,8±6,36	35,3±6,21	34,9±8,62	0,096 -0,36–4,15	0,001 0,34–0,992
АЛТ, норм	2,8±0,026	1,8±0,239	1,01±0,002	0,001 0,0015–0,003	0,0001 0,0024–0,0428
АСТ, норм	1,23±0,220	0,94±0,149	1,02±0,0001	0,001 0,083–0,26	0,0001 0,012–0,0287
Холестерин	5,71±1,517	4,98±0,341	4,67±1,168	0,007 0,089–1,89	0,0001 0,386–1,972
Триглицериды	1,8±0,087	1,6±0,026	1,3±0,056	0,057 -0,098–0,092	0,007 0,002–0,059

Динамика показателей аммиака на фоне лечения L-орнитин- L-аспартат (Гепа мерц)



Гепа-Мерц® СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП

L-орнитин-L-аспартат

ГЕПА-МЕРЦ ВКЛЮЧЕН В ОФИЦИАЛЬНЫЕ СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С 2013 ГОДА

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения
Российской Федерации
от _____ № _____

Стандарт специализированной медицинской помощи при других заболеваниях печени

Категория оказания помощи
Форм организации
Область оказания помощи
Цели оказания помощи: специализированная амбулаторная помощь

Код по МКБ X* К76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
Нозологические К76.8 Другие уточненные болезни печени
единицы К76.9 Болезнь печени неуточненная

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВРКА 1

Москва № 27/а

Об утверждении стандарта специализированной амбулаторной помощи при других заболеваниях печени

В соответствии со статьей 17 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 320-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 46, ст. 6724, 2012, № 26, ст. 3462, 2013, № 48, ст. 6744 и т.д.)

Утвердить стандарт специализированной амбулаторной помощи при других заболеваниях печени следующего содержания:

Министр В.И. Скворцов В.И. Скворцов

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени	Орнитин	0,884			
A10BA	Бигуаниды	Метформин	0,05	г	9	135
				мг	1700	

Орнитин включен в стандарт в дозировке 9 г в день (3 пакетика гранул) на 15 дней.



В ноябре 2016 года L-орнитин-L-аспартат внесен в рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению НАЖБП (2-я версия).



Заключение

- Раннее определение гипергаммониемии позволяет своевременно назначить терапию для ее коррекции на начальных стадиях НАЖБП.
- Коррекция гипергаммониемии LOLA (Гепта-Мерц) дает возможность профилактировать развитие и прогрессирование фиброза печени, портальной гипертензии и печеночной энцефалопатии.





Спасибо за ваше внимание!