

Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений

З. М. Галеева, к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины¹

О. Ф. Галиуллин, заслуженный врач Республики Татарстан, гл. врач²

Е. Г. Езюкова, зав. поликлиникой ст. Юдино²

Р. Г. Тухбатуллина, д.ф.н., проф. Института фармации³

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

²НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Казань» ОАО «РЖД» Казанского отделения Горьковской дороги, г. Казань

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations

Z. M. Galeeva, O. F. Galiullin, E. G. Yeziukova, R. G. Tukhbatullina

Kazan State Medical Academy — the Branch of Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Branch Clinical Hospital at Kazan Railway Station, Kazan State Medical University; Kazan, Russia

Резюме

В статье приводятся научные данные о роли аммиака в организме человека, подробно разбирается механизм образования и утилизации аммиака в организме. Отдельно освещены вопросы этиологии и отдельных форм патогенеза гипераммониемии, ее влияния на процессы фиброобразования в печени и роли в нем звездчатых клеток печени. Приводятся данные о влиянии гипераммониемии на когнитивные функции головного мозга с развитием энцефалопатии, что имеет большое значение в клинической практике, при проведении диспансеризации. Приводятся данные собственных наблюдений, освещены вопросы лекарственной терапии.

Ключевые слова: аммиак, гипераммониемия, энцефалопатия, стеатоз, лечение.

Summary

The article presents scientific data on the role of ammonia in the human body, examines in detail the mechanism of formation and utilization of ammonia in the body. The questions of etiology and separate forms of pathogenesis of hyperammonemia, and its influence on the processes of fibrosis in the liver and the role of stellate liver cells in it are highlighted separately. The data on the influence of hyperammonemia on cognitive functions of the brain with the development of encephalopathy are presented, which is of great importance in clinical practice, during medical examination. The data of own observations are given, the questions of drug therapy are highlighted.

Key words: ammonia, hyperammonemia, encephalopathy, steatosis, treatment.

Гипераммониемия — это метаболическое нарушение, вызванное избыточным количеством аммиака в крови. Основным источником образования аммиака в организме человека является азот пищевого белка, образующийся в ходе реакций дезаминирования аминокислот в печени. При распаде аминокислот образуется свободный аммиак, обладающий сильным токсическим действием на ЦНС. Дополнительными источниками образования аммиака являются: разложение мочевины и белка уреазы положительной микрофлорой желудочно-кишечного тракта, образование аммиака в мышечной ткани при физической нагрузке, распад глутамина в тонкой кишке, адсорбция аммиака в почках при гипокалиемии и (или) алкалозе.

Обезвреживание аммиака происходит за счет превращения в мочевину в ходе реакций, называемых циклом мочевины. Недостаточность ферментов

цикла мочевины встречается с частотой 1: 30000 и служит одной из наиболее частых причин гипераммониемии в неонатальном и грудном возрасте и проявляется в виде симптомов нарушения функции головного мозга [1]. Аммиак обладает выраженными нейротоксическими свойствами, а повышение его содержания в крови и тканях организма способно индуцировать развитие энцефалопатии. Образование и удаление аммиака осуществляется рядом ферментных систем и обычно связано с обменом глутамата. Концентрация аммиака внутри клетки определяется балансом между аммиакообразующими и аммиакпотребляющими ферментными системами в цитоплазме и митохондриях. Результаты исследований ученых на животных показали, что активность всех анализируемых ферментов распределяется неравномерно среди разных тканей и изменяется разнонаправленно при острой

аммиачной интоксикации. Результаты позволили им предположить, что аммиак- и глутамат-метаболизирующие ферменты функционально различны в разных тканях, что в печени, неокортексе, мозжечке, стриатуме и гиппокампе функционируют фундаментально разные механизмы их регуляции и вносят новый вклад в понимание патогенеза гепатоэнцефалопатии [1, 2]. Также показано, что острое введение аммиака приводит к изменениям в транспорте Ca^{2+} в митохондриях мозжечка и не происходят данные процессы в неокортексе, гиппокампе и стриатуме [2].

Выделение аммиака осуществляется преимущественно через почки (около 80%), примерно 20% мочевины повторно поступают в ЖКТ, где вновь разлагается уреазой-положительными бактериями до аммиака. Детоксикация аммиака в организме осуществляется преимущественно в митохондриях перипортальных гепатоцитов за счет

связывания в орнитинном цикле с аминокислотами и образованием нетоксичной мочевины. Частично детоксикация аммиака происходит в мышечной ткани в процессе синтеза глутамина при участии фермента глутаминсинтетазы, также эта реакция с меньшей интенсивностью проходит в астроцитах головного мозга и перивенозных гепатоцитах печени. Образующийся глутамин выделяется с мочой. Следовательно, являясь основным источником аммиака, печень служит местом его обезвреживания, поэтому гипергаммониемия развивается прежде всего при хронических заболеваниях печени (ХЗП) [4, 5].

Гипергаммониемия может быть первичной, обусловленной врожденным дефицитом (дефектом) отсутствием специфического фермента, и вторичной вследствие поражения печени. Гипергаммониемия связана с тяжелыми заболеваниями печени, прежде всего с циррозом, в 90% случаев, в остальных 10% следует учитывать нецирротические причины. В последние годы показано, что у больных со стеатозом печени при отсутствии клинических признаков воспаления и печеночно-клеточной недостаточности уже имеется выраженное снижение детоксикации аммиака обоими путями: уменьшается синтез и мочевины и глутамина за счет выраженного снижения активности соответствующих ферментов в печени [1, 2]. Гипергаммониемия активирует звездчатые клетки печени (ЗКП), и следствием этого является усиленное коллагенообразование и прогрессирующее фиброзирование. ЗКП являются основными профиброгенными клетками органа. Хроническое повреждение печени под влиянием различных этиологических факторов (алкоголь, вирусная инфекция, лекарства, холестаза и др.) способствует их активации и дифференцировке в миофибробластоподобные клетки, которые приобретают сократительные, противовоспалительные и фиброгенетические свойства. При этом ЗКП пролиферируют, из них исчезают капли жира, увеличивается шероховатая эндоплазматическая сеть, в них появляется специфический белок гладких мышц (α -актин), увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез [4].

В клинической практике наиболее частым проявлением гипергаммониемии является печеночная энцефалопатия при патологии печени, представляющая собой спектр нервно-психических расстройств на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и (или) портосистемном шунтировании крови.

В последние годы в связи с совершенствованием диагностических методик становится актуальным выделение клинических признаков печеночной энцефалопатии, особенно на стадии с минимально выраженными проявлениями — так называемая латентная печеночная энцефалопатия (ЛПЭ). Выявление ЛПЭ имеет большое значение в клинической практике, при проведении диспансеризации лиц многих профессий, таких как водители, машинисты, операторы и т.д. Измерение уровня аммиака в сыворотке крови должно быть основным исследованием у всех пациентов с энцефалопатией неизвестного происхождения, даже если функция печени нормальная. Знание клиницистом о нецирротической гипергаммониемической энцефалопатии может способствовать ранней диагностике и иницированию иногда спасающего жизнь лечения [6, 7, 8, 9].

Развитие диагностических методов за последние годы позволяет определять концентрацию аммония в крови в корреляции с клиническими проявлениями печеночной энцефалопатии и, что особенно важно, своевременно проводить коррекцию гипергаммониемии.

Клинические наблюдения

На базе поликлиники станции Юдино НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Казань» ОАО «РЖД» проведена оценка степени энцефалопатии и уровня гипергаммониемии у работников локомотивных бригад дирекции тяги ОАО «РЖД» станции Казань. Обеспечение безопасности движения является одной из важнейших задач РЖД. Стратегия развития железнодорожного транспорта до 2030 года и корпоративная стратегия определяют ее решение в качестве безусловного приоритета. В утвержденной Правительством России стратегии развития отрасли сказано: «Повышение уровня

безопасности функционирования железнодорожного транспорта является важнейшим государственным приоритетом развития и модернизации отрасли, научных исследований и текущей эксплуатационной работы».

Целью работы было оценить взаимосвязь между степенью энцефалопатии и уровнем аммиака в капиллярной крови работников локомотивных бригад.

Обследовано 103 машиниста мужского пола в возрасте от 21 до 57 лет (средний возраст составил $41,02 \pm 1,47$ года). Всем обследуемым проводился тест связи чисел (ТСЧ) по стандартной методике с использованием двух вариантов теста. При выполнении теста более чем за 40 с проводилось измерение аммиака в капиллярной крови аппаратным методом с помощью анализатора PocketChem BA. С помощью ланцета прокалывался безымянный палец правой руки, первая капля капиллярной крови удалялась, последующая набиралась в капиллярную трубку и наносилась на тест полоску, которая вставлялась в анализатор аппарата. Спустя 180 с (время, установленное производителем аппарата Pocket Chem BA, которое необходимо для реакции) на экране оборудования появлялся результат. За норму принимали значение аммиака менее 54 мкмоль/л. В случае выявления гипергаммониемии обследуемым амбулаторно выполнялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате Philips ClearVue 550 и биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, общий билирубин, прямой билирубин и непрямой билирубин, сахар, холестерин). При выявлении ультразвуковых признаков патологии и изменениях биохимических маркеров, проводилась консультация гастроэнтеролога.

Полученные результаты

Из 103 обследованных машинистов выполнение ТСЧ более чем за 40 с было отмечено у 91 обследуемого, что составило 88,3% от общего числа обследованных, при этом латентная энцефалопатия была зафиксирована у 50 обследуемых (48%), 1–2-я степень — у 34 (33%), 2-я степень — у 6 (6%) и 3-я

Таблица 1
Зависимость уровня аммиака от степени энцефалопатии

Возраст (лет)	Кол-во обследуемых (n = 91)	Результаты ТСЧ, с (M ± m)	Значения аммиака, мкмоль/л (M ± m)
50–59	16	64,81 ± 4,22	111,50 ± 9,87
40–49	24	65,46 ± 3,61	104,75 ± 9,39
30–39	31	64,03 ± 13,79	137,29 ± 8,67
20–29	20	59,89 ± 4,81	151,33 ± 20,75

Таблица 2
Значения аммония до и после лечения

Возрастная группа	Аммоний до лечения, M ± m	Аммоний после лечения, M ± m	Число пациентов, n	Значимость различий, p
50–59	111,50 ± 9,87	67,80 ± 6,90	16	0,001
40–49	104,75 ± 9,39	54,04 ± 3,67	24	0,001
30–39	137,29 ± 8,67	64,67 ± 3,59	31	0,001
20–29	151,33 ± 20,75	70,56 ± 10,11	20	0,002

Таблица 3
Средние значения ТСЧ до (ТСЧ № 1) и после (ТСЧ № 2) лечения

Возрастная группа	ТСЧ № 1	ТСЧ № 2	Число пациентов	p
50–59	64,81 ± 4,22	47,69 ± 2,01	16	0,0009
40–49	65,46 ± 3,61	46,79 ± 1,88	24	0,00003
30–39	64,03 ± 3,79	45,10 ± 1,32	31	0,00001
20–29	59,89 ± 4,81	44,56 ± 1,43	9	0,00755

степень — у 1 (1%); гипераммониемия отмечалась во всех группах обследуемых с признаками энцефалопатии, выявленной по ТСЧ (табл. 1).

При ультразвуковом (УЗ) обследовании органов брюшной полости УЗ-признаки стеатоза печени выявлены у 53 обследованных (65%), из них у 32 (60,4%) — гепатомегалия и повышение аминотрансфераз по данным биохимического анализа крови.

Всем обследуемым с наличием гипераммониемии была назначена терапия L-орнитином-L-аспаратом (LOLA) в дозе 9 г в сутки в течение 3 месяцев. После окончания терапии повторно проводились ТСЧ и исследование показателей аммония в капиллярной крови.

LOLA, стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты, предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины — основных компонентов дезаминирования. Глутамин-синтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах.

Важным является и то, что аспарат встраивается в цикл Кребса, то есть увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что в свою очередь уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для токсических веществ. Основные фармакологические свойства LOLA: L-орнитин-L-аспарат обладает двойным механизмом за счет встраивания обеих аминокислот в орнитинный 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. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и биосинтезе пролина и полиамина. Полиамины считаются основными для синтеза ДНК и репликации клеток и, как было показано, сти-

мулируют регенерацию печени. Было показано *in vitro*, *in vivo* и в перфузированных органах, что синтез мочевины из аммиака ограничен эндогенным орнитинном и что орнитин может фармакологически способствовать образованию мочевины в большей степени, чем любое подавление аммиака другими способами. Применение LOLA уменьшает уровень аммиака в крови, вызванный различными причинами.

Данные по результатам ТСЧ и показателям аммония в капиллярной крови до лечения и после него представлены в табл. 2 и 3.

Полученные данные убедительно продемонстрировали улучшение показателей когнитивной функции головного мозга в виде нормализации ТСЧ и снижении концентрации аммония в капиллярной крови на фоне терапии L-орнитином-L-аспаратом, а также важность и необходимость продолжения исследования в данном профессиональном сообществе.

Список литературы

1. Косенко Е. А., Тихонова Л. А., Каминский Ю. Г. Аммиак и ферменты обмена аммиака в разных отделах мозга при гипераммониемии. // *Нейрохимия*.—2015.—том 32.— № 2.— С. 160–168.
2. Каминский Ю. Г., Косенко Е. А. Гомеостаз митохондриального кальция нарушается в мозжечке, но не в других отделах мозга при хронической гипераммониемии. // *Нейрохимия*.—2014.—Том. 31.— № 2.— С. 171–175.
3. Халецкая О. В., Суслова М. А., Апенкина А. В. и др. Наследственные болезни обмена с синдромом гипераммониемии и дебютом в неонатальном периоде (клинический случай). // *Медицинский альманах*.—2018.— № 3 (54).— С. 82–86.
4. Джалан Р., Чира Ф., Баласубрамания В. и др. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении портальной гипертензии. // *Журнал гепатологии*.—2016.—Том 64.— С. 823–833.
5. Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина *circulus vitiosus* в прогрессировании заболеваний печени. // *Фарматека*.—2017.— № 6 (339) — С. 1–7.
6. Голованова Е. В. Аммиак-актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике. // *Терапия* —2018.— № 2 (20) — С. 49–55.
7. Алексеенко С. А., Агеева Е. А., Полковникова О. П. Современные подходы к диагностике и лечению гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. // *Медицинский альманах*.—2018.— № 1 (58).— С. 57–59.
8. Вялов С. С. Эндотоксин, аммиак, жировая болезнь и фиброз печени. // *Гастроэнтерология*.—2018.— № 7 (151) — С. 18–23.
9. Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике. // *Медицинский совет*.—2018.— № 14 — С. 34–42.



Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК МОЖЕТ БЫТЬ ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ¹

АММИАК МОЖЕТ НЕГАТИВНО ВЛИЯТЬ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ И СТИМУЛИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА²



1 СПОСОБСТВУЕТ
ОЧИЩЕНИЮ
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

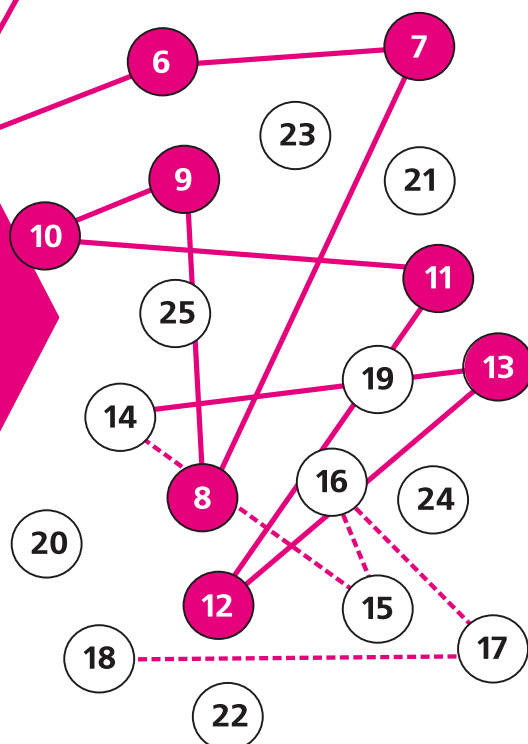
2 СПОСОБСТВУЕТ
НОРМАЛИЗАЦИИ
«ПЕЧЕНОЧНЫХ» ПРОБ
(АЛТ, АСТ, ГГТП)³

3 МОЖЕТ ПОМОЧЬ
СНИЗИТЬ
ВЫРАЖЕННОСТЬ АСТЕНИЧЕСКОГО
СИНДРОМА

4 СПОСОБСТВУЕТ
УЛУЧШЕНИЮ
ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обладает гепатопротекторными свойствами у пациентов с жировой болезнью печени⁴

Для диагностики пациентов используйте Тест связи чисел на сайте www.ТЕСТПЕЧЕНИ.РФ



1 - 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». 2 - R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol.64 p. 823-833. 3 - Grungriff K., Lambert-Baumann J., Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219-226, 4 - Butterworth R. F., Canbay A., Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Digestive Disease, 2018 (2 - Р. Джалан, Ф. Де Киара и др. Гепатология 2016 изд. 64, с. 823-833. 3. Грюнграйф К., Ламберт-Бауманн И., Медицинский Мир, 2001; 52: 219-226, 4. Баттерворт Р., Канбей А., Гепатопротекция L-Орнитином L-аспартатом в НАЖБП, Болезни органов пищеварения, 2018).
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007