

Проблема гипераммониемии после ортотопической трансплантации печени

С.В. Журавель¹, П.Ю. Фалевко^{✉2}, В.А. Мануковский², М.Е. Малышев^{2,3}

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
192242, Россия, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, лит. А;

³ Кафедра челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

✉ Автор, ответственный за переписку: Полина Юрьевна Фалевко, врач анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации № 9 СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, falevko.polina@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. В настоящее время не вызывает сомнений, что ортотопическая трансплантация печени (ОТП) увеличивает продолжительность жизни по сравнению со стандартными методами лечения при ее декомпенсированном циррозе. В последние годы диагностике и лечению гипераммониемии уделяют все больше внимания при различных заболеваниях печени, а также после ее трансплантации. При этом исследований с высоким уровнем доказательной базы, устанавливающих связь между уровнем аммиака и тяжестью состояния пациента в раннем периоде после трансплантации печени, недостаточно.

Цель. Обобщить современные данные о проблеме гипераммониемии после трансплантации печени, проанализировать механизмы развития и патогенетическую роль высоких концентраций аммиака в сыворотке крови в развитии осложнений после ОТП, а также способы контроля уровня аммиака.

Материал и методы. Проведен анализ данных зарубежных и отечественных экспериментальных и клинических исследований, посвященных вопросам патогенеза, диагностики, методов лечения гипераммониемии после ОТП. Поиск литературных данных проводили в международных базах данных (PubMed/MedLine, ResearchGate), а также в научной электронной библиотеке России (eLIBRARY.RU) за период 2019–2024 гг.

Заключение. В проанализированных публикациях заслуживают внимание вопросы, посвященные проблеме гипераммониемии после трансплантации печени. Несмотря на большие успехи в понимании патогенеза гипераммониемии и ее влияния на развитие печеночной энцефалопатии и других нарушений со стороны прочих органов и систем организма, остается много нерешенных вопросов как в диагностике, так и выборе наиболее эффективных методов лечения.

Ключевые слова: гипераммониемия, ортотопическая трансплантация печени, заместительная почечная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Журавель С.В., Фалевко П.Ю., Мануковский В.А., Малышев М.Е. Проблема гипераммониемии после ортотопической трансплантации печени. *Трансплантология*. 2025;17(2):200–214. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-200-214>

The problem of hyperammonemia after orthotopic liver transplantation

S.V. Zhuravel¹, P.Yu. Falevko^{✉2}, V.A. Manukovskiy², M.E. Malyshev^{2,3}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² St. Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute for Emergency Medicine,
3 lit. A Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242 Russia;

³ Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, St. Petersburg State University,
7–9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034 Russia

✉Corresponding author: Polina Yu. Falevko, Anesthesiologist-Intensivist, Junior Research Fellow, Anesthesiology and Intensive Care Department No. 9, St. Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute for Emergency Medicine, falevkopolina@yandex.ru

Abstract

Background. Currently, there is no doubt that orthotopic liver transplantation increases life expectancy compared to standard treatment methods in patients with decompensated liver cirrhosis. In recent years, diagnostics and treatment of hyperammonemia have attracted increasing attention in various liver diseases, and also after liver transplantation. At the same time, there are few studies with a high level of evidence establishing a relationship between the blood level of ammonia and the severity of patient condition in the early period after liver transplantation.

Objective. To summarize current data on the problem of hyperammonemia after liver transplantation, to analyze the mechanisms of appearing high ammonia concentrations in blood serum and their pathogenetic role in the development of complications after orthotopic liver transplantation, and also to investigate the methods for monitoring the blood ammonia levels.

Material and methods. The analysis of data from world experimental and clinical studies on the pathogenesis, diagnostics, and treatment methods of hyperammonemia after orthotopic liver transplantation has been made. The literature search was conducted in international databases (PubMed/MedLine, ResearchGate), as well as in the scientific electronic library of Russia (eLIBRARY.RU) for the period from 2019–2024.

Conclusion. In the analyzed publications, the issues on the problem of hyperammonemia after liver transplantation are worthwhile to be addressed to. Despite advances in understanding the pathogenesis of hyperammonemia and its impact on the development of hepatic encephalopathy and disorders on the part of other body organs and systems, many unresolved issues remain both in diagnosis and in choosing the most effective treatment methods.

Keywords: hyperammonemia, orthotopic liver transplantation, renal replacement therapy

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Zhuravel SV, Falevko PYu, Manukovskiy VA, Malyshev ME. The problem of hyperammonemia after orthotopic liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2025;17(2):200–214. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2025-17-2-200-214>

АТФ – аденозинтрифосфат
АФК – активные формы кислорода
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГД – гемодиализ
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ЗКП – звездчатые клетки печени
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ОП – обменный плазмаферез
ОПП – острое повреждение почек
ОС – окислительный стресс
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПД – перитонеальный диализ
ПЭ – печеночная энцефалопатия
РНК – рибонуклеиновая кислота
ЕТ1 – эндотелин 1
АМРА – α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовая кислота
BCAA – branched-chain amino acids – группа протеиногенных аминокислот с разветвленными боковыми цепями
CRRT – continuous renal replacement therapy – продленная заместительная почечная терапия
CVVHF – продленная вено-венозная гемофильтрация

CVVHD – продленный вено-венозный гемодиализ
CVVHDF – продленная вено-венозная гемодиализация
EFR – скорость потока эффлюента
GluA1 – глутамат A1
GluA2 – глутамат A2
GS – глутаматсинтетаза
HD – hemodialysis
IFN-γ – интерферон γ
IL-1β – интерлейкин 1β
iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота
IRRT – intermittent renal replacement therapy – интермитирующая заместительная почечная терапия
LOLA – L-ornithine L-aspartate – L-орнитин L-аспартат
Na⁺/K⁺-АТФаза – натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза
NF-κB – nuclear factor – ядерный фактор
NMDA – N-метил-D-аспартатные рецепторы
PGE2 – простагландин E2
PS-149 – рекомбинантная глутаминсинтетаза
Q/b – скорость кровотока
Q/d – скорость потока диализата
SYNB1020 – инженерный штамм Escherichia coli Nissle 1917, разработанный компанией Synlogic Inc.
TNF-α – фактор некроза опухоли α

Введение

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) кардинально изменила прогноз для пациентов с терминальной стадией заболевания печени. Увеличение оперативной активности сопровождается усовершенствованием хирургической техники и консервации донорских органов, появлением эффективной антирецидивной и противовирусной терапии, изменениями в образе жизни, что приводит к улучшению показателей выживаемости реципиентов: в настоящее время общая выживаемость в течение одного и пяти лет составляет 86% и 74% соответственно. В настоящее время не вызывает сомнений, что ОТП увеличивает продолжительность жизни по сравнению со стандартными методами лечения у пациентов с декомпенсированным циррозом печени [1]. В последние годы диагностике и лечению гипераммониемии уделяют все больше внимания при различных заболеваниях печени, в том числе и после ее трансплантации. При этом исследований с высоким уровнем доказательной базы, устанавливающих связь между уровнем аммиака и тяжестью состояния пациента в раннем периоде после трансплантации печени, недостаточно. Традиционно гипераммониемия считается проблемой диффузных заболеваний печени и широко освещена в литературе, являясь одним из факторов, ассоциируемых с печеночной энцефалопатией и неблагоприятным исходом печеночной недостаточности. Несмотря на большие успехи в понимании патогенеза гипераммониемии и ее влияния на развитие печеночной энцефалопатии и нарушений со стороны других органов и систем организма, остается много нерешенных вопросов, как в диагностике, так и выборе наиболее эффективных методов лечения [2]. Ряд исследователей отмечают развитие гипераммониемии после трансплантации солидных органов [3–6]. Интересное наблюдение развития гипераммониемии приводят авторы после успешной трансплантации по причине генетического дефекта синтеза орнитинтранскарбамилазы, выявленного в донорской печени [7]. В недавнем исследовании установлено влияние высокого уровня аммиака на активацию звездчатых клеток печени (ЗКП) и изменений их клеточной морфологии. Общеизвестно, что ЗКП играют огромную роль в ее нормальном функционировании и по своему строению гомологичны (имеют одинаковое строение) с астроцитами. Астроциты в свою очередь играют ведущую роль в патогенезе печеноч-

ной энцефалопатии, причиной которой является гипераммониемия [8].

Цель. Обобщить современные данные о проблеме гипераммониемии после трансплантации печени, проанализировать механизмы развития и патогенетическую роль гипераммониемии после ортотопической трансплантации печени, а также способы контроля уровня аммиака.

История

На заседании Санкт-Петербургского общества естествоиспытателей 8 марта 1878 года в Петербурге выступил М. Хан с докладом от института экспериментальной медицины, в котором впервые была определена токсичность аммиака в ходе проведенного совместного научного исследования с И.П. Павловым: портокавальное шунтирование у собак вызывало гипераммониемию и энцефалопатию [9]. Путь утилизации аммиака, или уреогенез, в организме млекопитающих был описан лишь спустя 50 лет, в 1932 году как метаболический цикл в публикации двух немецких исследователей. Первый автор, доктор Ганс Кребс (1900–1981), в то время работал врачом и исследователем во Фрайбурге (Германия). Вторым автором был его научный сотрудник и коллега Курт Хенселейт (1907–1973). Позднее (в 1953 году) Ганс Кребс был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за идентификацию и первое описание цикла трикарбоновых кислот (также называемого «цикла Кребса»). За год до этого крупного достижения Ганс Кребс и Курт Хенселейт провели исследование, заложив основу для описания «цикла Кребса–Хенселейта», который мы сегодня называем циклом мочевины. С тех пор были описаны дефекты всех ферментов и транспортеров цикла мочевины, называемые первичными нарушениями цикла мочевины и вызывающими первичную гипераммониемию. Кроме того, существует все еще пополняемый список состояний, которые влияют на функцию цикла мочевины различными каскадами механизмов, тем самым приводя к вторичной гипераммониемии [2].

Аммиак

Несколько органов участвуют в поддержании гомеостаза аммиака [10]. У здоровых людей уровень аммиака в плазме крови поддерживается в узком диапазоне (референсный интервал) (10–50 мкмоль/л). При физиологическом значении рН большая часть (98%) аммония присутствует

в виде иона аммония (NH_4^+), но диффузия через клеточные мембраны происходит в газообразной форме аммиака (NH_3). Аммиак вырабатывается в кишечном тракте, детоксицируется в печени и выводится почками. Дезаминирование биологических аминов и катаболизм азотсодержащих макро- и микромолекул являются источниками аммиака в организме человека. Кишечник – это ключевое место аммиакогенеза в организме, большая его часть поступает из тонкой кишки, метаболизм пищевых азотсодержащих молекул продуцирует аммиак. Глутамин является основным источником энергии для энтероцитов, где ферменты глутаминазы дезаминируют его, образуя глутамат и аммиак. Кишечные бактерии метаболизируют мочевины и генерируют аммиак, который всасывается через эпителий кишечника и является еще одним источником аммиака. Аммиак существует в двух молекулярных формах – NH_3 и NH_4^+ . Относительные количества каждой из них регулируются буферной реакцией: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$. В физиологических условиях константа кислотной диссоциации аммиака составляет приблизительно 9,15. Следовательно, он почти мгновенно преобразуется в свою ионную форму, аммоний (NH_4^+). Впоследствии большая часть аммиака в организме существует в виде аммония, а только около 1,7% – в виде свободного аммиака. В мышечной ткани аммиак при соединении с пируватом участвует в цикле Кэвила (глюкозо-аланиновый цикл) с последующим синтезом аланина, который переносится в печень, где вновь метаболизируется с высвобождением пирувата и аммиака. Более 90% аммиака затем преобразуется перипортальными гепатоцитами в мочевины через цикл Кребса–Хенселейта и выводится из кровеносного русла почками путем клубочковой фильтрации [11–13].

Почечный аммиак, попадающий в кровоток, а также аммиак, вырабатываемый кишечником, метаболизируется в печени в перипортальных гепатоцитах с образованием мочевины, которая выводится с мочой (рис. 1).

Почки являются одним из ключевых органов, контролирующих и поддерживающих нормальный системный кислотно-основной статус посредством трех механизмов: реабсорбция отфильтрованного бикарбоната, генерация *de novo* аммония (NH_4^+) и бикарбоната, экскреция кислоты, в основном в форме аммония. Для восполнения содержания бикарбоната в организме проксимальный каналец вырабатывает аммоний, который секретируется собиратель-

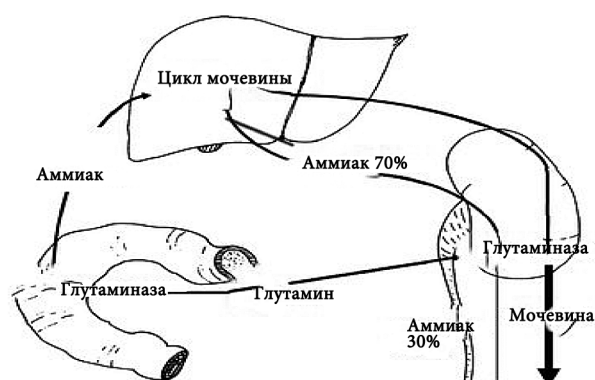


Рис. 1. Роль почек в межорганный обмене глутамина в физиологических условиях [11]

Fig. 1. The role of the kidneys in the interorgan metabolism of glutamine in physiological conditions [11]

ным канальцем в форме аммиака и протонов для образования аммония в моче. Дисфункция на любом из этих двух этапов приводит к проксимальному и дистальному почечному канальцевому ацидозу соответственно. Аммиак, выделяемый с мочой в виде ионов аммония, ведет к образованию нового эквивалентного бикарбоната, в то время как аммиак, возвращающийся в системный кровоток через почечную вену, метаболизируется печенью в мочевины и глутамин. Поврежденная почка реагирует на снижение экскреции аммония с мочой, увеличивая продукцию аммиака в оставшихся функциональных нефронах. Однако эта компенсаторная реакция может привести к высоким локальным внутрипочечным концентрациям аммиака, которые в долгосрочной перспективе могут запустить патогенные механизмы в оставшейся здоровой почечной ткани. Стимуляция системы комплемента, вовлечение воспалительных клеток и окислительный стресс могут быть связаны с высокой концентрацией аммония в почечной ткани и способствовать каскаде событий, которые в конечном итоге могут привести к тубулоинтерстициальному фиброзу. Развившийся ацидоз способствует системной и почечной продукции эндокринных факторов, таких как альдостерон, ангиотензин II или эндотелин 1 (ET1). Известно, что ET1 принадлежит к семейству вазоконстрикторных пептидов, рецепторы ETA, которые опосредуют вазоконстрикцию и рецепторы ETB, которые напрямую влияют как на вазоконстрикцию, так и вазодилатацию. В низких концентрациях, которые не оказывают прямого вазоконстрикторного действия, ET1 усиливает эффект других агонистов вазоконстрикторов, играя роль в развитии почечной ишемии.

Механизмы, участвующие в балансировке этих двух антагонистических действий, еще предстоит определить [14, 15].

Этиология развития гипераммониемии после трансплантации

Существует множество потенциальных причин гипераммониемии у пациентов после трансплантации печени (рис. 2). К ним относятся: первичная дисфункция трансплантата, отторжение трансплантата, приобретенная либо врожденная патология метаболизма донорской печени, оставшийся незакрытым портосистемный шунт, прием определенных лекарственных средств (иммуносупрессантов), дефицит макро- и микроэлементов после желудочного шунтирования и инфекционный процесс [16].

Роль желудочно-кишечного тракта.

Кишечник является основным органом, вырабатывающим аммиак: в толстой кишке идут процессы бактериального метаболизма белка и мочевины, в тонкой кишке – разложение глутамата

бактериями. Продуцирование аммиака в кишечном тракте может значительно увеличиться в присутствии бактерий, вырабатывающих уреазу. Уреаза – фермент, осуществляющий гидролитическое расщепление мочевины с образованием аммиака и углекислого газа. Детоксикация и выведение аммиака происходят в печени и почках, а скелетные мышцы обеспечивают значительную буферную способность в отношении аммиака. Нарушения цикла мочевины (наследственные-генетические или вызванные иммуносупрессией), кислотно-основное состояние реципиента и мышечная масса влияют на способность трансплантата справляться с увеличением уровня аммиака в крови, что приводит к усилению его перфузии через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с последующим повреждением астроцитов [6, 17].

Роль скелетных мышц. Все больше публикуется научно-исследовательских работ, которые доказывают существенную взаимосвязь между саркопенией и прогнозом у пациентов с цирро-

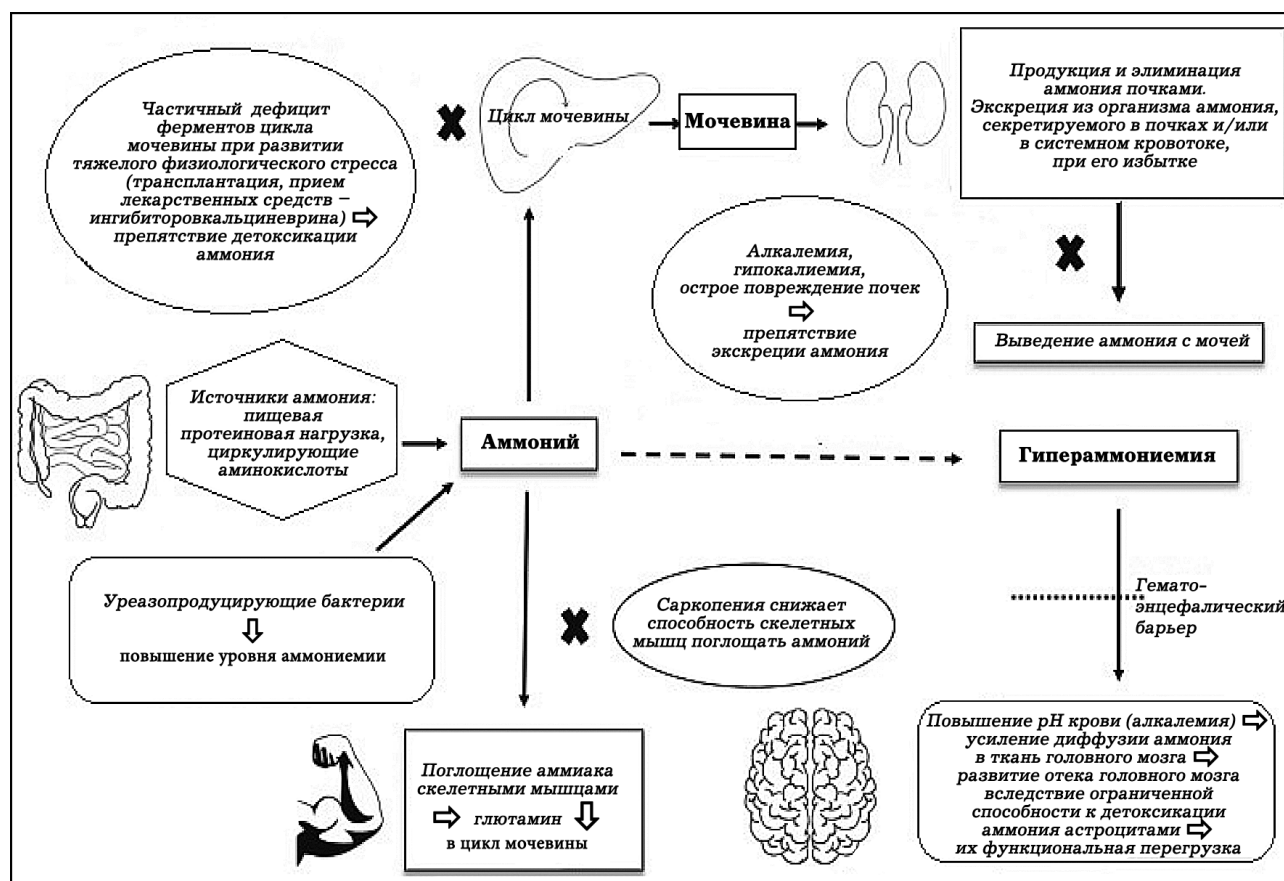


Рис. 2. Механизмы, лежащие в основе развития гипераммониемии у реципиентов трансплантата [6]

Fig. 2. Mechanisms underlying the development of hyperammonemia in transplant recipients [6]

зом печени. В настоящее время считается, что это существенно влияет на продолжительность и качество жизни, начало и течение осложнений цирроза, а также на результаты трансплантации печени. Подтверждено, что повышенный уровень аммиака в крови увеличивает экспрессию миостатина, что приводит к уменьшению мышечной массы. Гипераммониемия активирует IκB-киназу, вызывая ядерную транслокацию NF-κB (ядерный фактор, Nuclear factor). Прикрепляясь к определенным участкам промотора миостатина, субъединица NF-κB p65 стимулирует транскрипцию миостатина, тем самым подавляя синтез мышечного белка. Кроме того, гипераммониемия способствует аутофагии мышц, снижает их сократительную способность, инициирует нарушения в работе митохондрий, повышенную выработку активных форм кислорода (АФК), в свою очередь инициируя окислительный стресс (ОС), что приводит к повреждению мышечных белков, липидов и в конечном итоге ведет к атрофии мышц [18]. Хирургический стресс, влияние кортикостероидов, ингибиторов кальциневрина приводят к дальнейшему прогрессированию саркопении в течение нескольких дней или недель после трансплантации, прежде чем мышечная масса начинает восстанавливаться, так как низкий уровень выведения аммиака может играть существенную роль в усугублении гипераммониемии. Это особенно важно для пациентов с развившимся острым повреждением почек (ОПП) [6].

Роль почек. В почках проксимальные канальцы являются основным источником аммионигенеза, при этом основным субстратом является глутамин. Почки могут быть конечными продуцентами или экскреторами аммиака. Метаболический ацидоз приводит к увеличению экскреции аммиака с мочой с отрицательным балансом аммиака, в то время как алкалоз – к противоположному результату. При гипераммониемии почки увеличивают поглощение аммиака из крови и его выведение, что объясняется влиянием кислотно-основного состояния в крови, тем самым играя важнейшую роль в поддержании стабильного уровня аммиака в его детоксикации [6].

Когда синтез мочевины снижается, аммиак, поступающий из кишечника или почек, не попадает в гепатоциты перипортальной зоны печеночного ацинуса. Этот аммиак впоследствии поглощается гепатоцитами периферальной зоны по пути глутаматсинтетазы (GS) с образованием глутамина. Глутамин, в свою очередь, высвобождается обратно в кровоток и впоследствии рас-

щепляется глутаминазой в кишечнике и почках. При гипераммониемии большая часть образующегося в почках аммониевого азота выводится с мочой, что модулирует почки в орган, очищающий организм от аммиака (рис. 3) [11]. В свою очередь, реципиент особенно уязвим из-за высокого риска развития ОПП, которое часто встречается в раннем послеоперационном периоде после ОТП, что является критически значимой проблемой [19]. ОПП ассоциируется с дисфункцией трансплантата, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, которые продемонстрировали связь между послеоперационным ОПП и худшими результатами трансплантации [20]. В литературных источниках содержится мало информации о развитии гипераммониемии после ОТП, но она была описана в случаях, когда возникала дисфункция трансплантата или сохранялось портосистемное шунтирование [21].

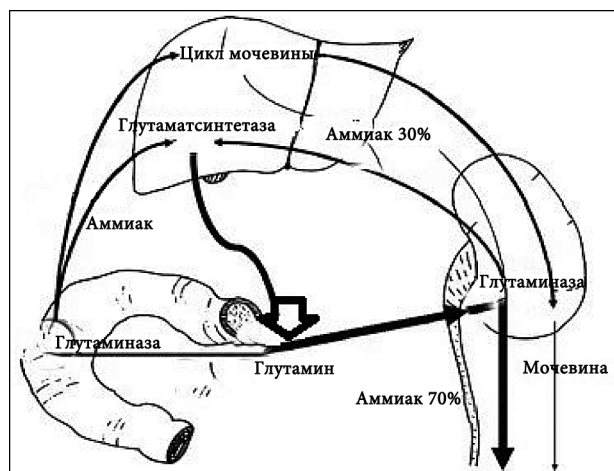


Рис. 3. Роль почек в межорганном обмене глутамина при гипераммониемии [11]

Fig. 3. The role of the kidneys in interorgan glutamine metabolism in hyperammonemia [11]

Роль головного мозга. Активация реакции воспаления напрямую связана с усилением кровотока в головном мозге, повышением внутричерепного давления и нарушением ГЭБ. В пересаженном органе активируются эндогенные медиаторы воспаления в течение ишемически-реперфузионного повреждения [22]. В нейровоспалении участвуют несколько цитокинов, в том числе интерлейкин (IL)-1β, фактор некроза опухоли (TNF)-α и интерферон (IFN)-γ. При активации микроглии высвобождаются воспалительные цитокины, такие как IL-1β, индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и проста-

гландин E2 (PGE2). Повышенный уровень IL-1 β активирует рецепторы IL-1. Нейровоспаление изменяет глутаматергическую нейротрансмиссию в гиппокампе, влияя на снижение мембранной экспрессии GluA1 (субъединицы рецептора аминокислоты [AMPA]) и повышение мембранной экспрессии GluA2 (субъединицы AMPA), инициируя когнитивные нарушения, включая измененную пространственную память у пациентов с печеночной энцефалопатией [23, 24]. В современной концепции влияния гипераммониемии на функцию головного мозга авторы отмечают, что высокая концентрация аммиака приводит к патологическим изменениям нейромедиаторов, что и является причиной повреждения нейронов. Исследования на животных показали, что острая интоксикация аммиаком *in vitro* приводит к повышению уровня глутамата во внеклеточной жидкости головного мозга. Это сопровождается активацией N-метил-D-аспарататных (NMDA) рецепторов, что вызывает снижение активности фосфорилирования протеинкиназы C, происходит активация Na/K-АТФазы. В результате истощения запасов АТФ (аденозинтрифосфата) возникает аммиачная интоксикация, которая является наиболее вероятной причиной судорог при острой гипераммониемии. Другим последствием острой гипераммониемии является отек головного мозга. Это происходит в первую очередь из-за набухания астроцитов, которые являются единственными клетками, участвующими в детоксикации аммиака в мозговом веществе. Предполагаемые механизмы включают нарушение метаболизма воды и калия в астроцитах, активацию белка-супрессора опухолей p53, повышенное поглощение соединений, включая пируват, лактат и глутамин, и пониженное поглощение кетоновых тел, глутамата и свободной глюкозы. Отек головного мозга приводит к повышению внутричерепной гипертензии, а впоследствии к дислокации структур [17]. В исследовании клеточной культуры было показано, что никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидаза активируется в ответ на гипераммониемию в астроцитах, что приводит к усилению окислительного стресса. Впоследствии различные группы АФК и азота образуют модификации РНК (рибонуклеиновая кислота) и вызывают изменения в экспрессии генов и нижестоящих сигнальных путях. Нитрование тирозина в белках, особенно в глутаматсинтазе, усиливается за счет образования 8-гидроксигуанозина [25].

Роль иммуносупрессии. Недавние исследования на генетически модифицированных животных подтверждают важность цикла мочевины, но также предполагают, что реакция GS является более важной, чем считалось ранее. В то время как печень выводит около двух третей аммиака из организма за счет совместного действия цикла мочевины и GS, внепеченочные ткани не вырабатывают все компоненты, необходимые для полного цикла мочевины, и поэтому зависят от реакции глутаматсинтетазы для выведения аммиака. Мозг особенно уязвим к последствиям гипераммониемии, которые включают нарушение внеклеточного буферирования калия и отек мозга. Более того, реакция глутаматсинтетазы тесно связана с метаболизмом возбуждающих и тормозных нейромедиаторов глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что указывает на ключевую роль этого в нейротрансмиссии [9]. Исследователями замечено, что иммуносупрессивные схемы на основе циклоспорина и такролимуса связаны с гипераммониемией. Хотя четкого объяснения этим эффектам нет, иммуносупрессивные препараты могут влиять на уровень аммиака несколькими способами. Они могут изменять экспрессию генов, отвечающих за активность GS или других ферментов цикла мочевины. Не установлено, оказывает ли такролимус иное воздействие на ферменты цикла мочевины по сравнению с циклоспорином или другими схемами иммуносупрессии. Измерение активности GS в печени у пациентов с гипераммониемией, получающих различные иммуносупрессивные препараты, вероятно, одна из задач будущих исследований [6].

Роль инфекционного агента. Микоплазменные и уреоплазменные инфекции были описаны как причина синдрома гипераммониемии, приводящего к тяжелым неврологическим нарушениям в посттрансплантационном периоде, чаще всего у реципиентов трансплантата легких. Развитие клинически значимой гипераммониемии, вызванной другими организмами, вырабатывающими уреазу, остается неясным. Известно, что декомпенсированный цирроз печени наиболее часто ассоциируется с гипераммониемией. Нормальные значения аммиака определяются в случае хорошо функционирующего органа после трансплантации печени и, в этой связи, нет необходимости контролировать уровень аммиака крови. Описан клинический случай после трансплантации печени, который выявил вероятную связь между гипераммониемией и диссе-

минированным криптококкозом [26]. Механизм гипераммониемии включает выработку уреазы *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii* [27]. Уреаза – это фермент, вырабатываемый различными видами бактерий, включая нормальную флору, непатогенные и патогенные, такие как *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumonia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* *Helicobacter spp* и *Helicobacter pylori* [28]. Диссеминация бактериальной инфекции, вызванная *Serratia marcescens*, явилась причиной гипераммониемии в клиническом наблюдении при трансплантации печени

ребенку [29]. Гипераммониемия может способствовать иммунной дисфункции и инфекции, что является распространенным триггером полиорганной дисфункции у пациентов (рис. 4).

Проблемы лабораторного анализа уровня аммониемии. Сбор образцов сыворотки крови для анализа на аммиак и проведение лабораторных исследований сопряжены с логистическими трудностями, которые могут привести к значительной вариативности и нестабильности лабораторных показателей, что требует осторожного обращения с образцами и быстрого измерения с использованием надежного анализатора для получения точ-

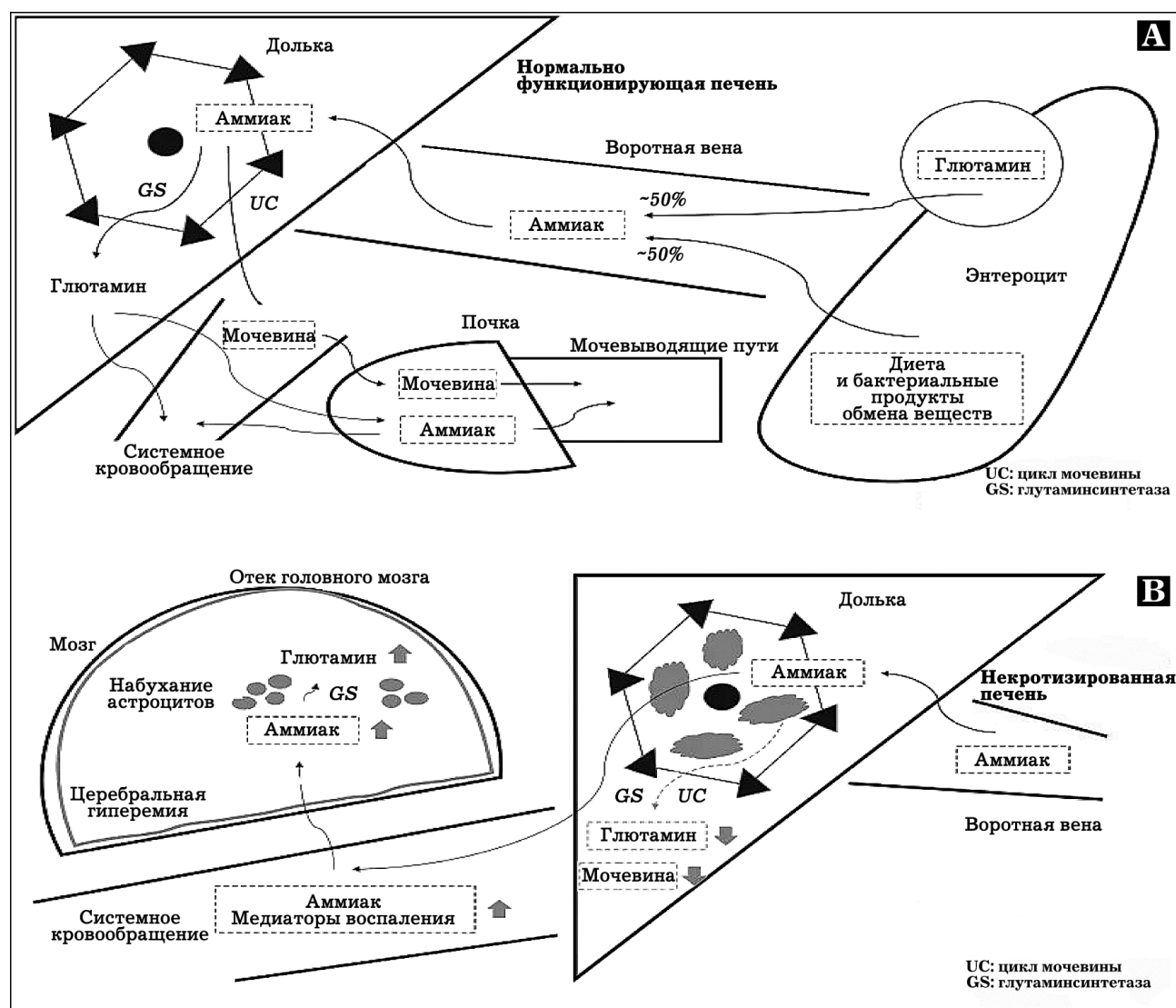


Рис. 4. Панель А: метаболизм аммиака при физиологическом гомеостазе [30]. Панель В: метаболизм аммиака при некрозе печени [30]

Fig. 4. Panel A: Ammonia metabolism in physiological homeostasis [30]. Panel B: Ammonia metabolism in liver necrosis [30]

ных результатов. Например, использование жгута может существенно повысить уровень аммиака. После взятия образца метаболизм эритроцитов и тромбоцитов продолжается в лабораторных условиях, вследствие чего концентрация аммиака повышается при хранении при комнатной температуре. Поэтому рекомендуется хранить образцы на льду или сразу же проводить их обработку после взятия. Следует также учитывать, что уровень аммиака в венозной крови может быть менее точным из-за периферического поглощения аммиака мышечной и мозговой тканями, что может привести к занижению уровня аммиака. В свою очередь ГЭБ проникаем для артериальной крови, поэтому при оценке ГЭБ предпочтительнее использовать уровень аммиака в артериальной крови. В настоящее время не существует общепринятых пороговых значений для определения нормального и аномального уровня аммиака. Средний уровень аммиака у здоровых добровольцев может существенно различаться в разных центрах, и часто лаборатории устанавливают разные верхние границы нормы, например, верхний предел нормы уровня аммиака в сыворотке крови составляет от 32 до 72 мкмоль/л [31, 32]. В 2018 году в России зарегистрирован экспресс-анализатор количественного определения аммиака в крови. Метод определения – фотометрический, основанный на микродиффузии, т.е. косвенный, время определения концентрации аммиака составляет около 200 секунд. Для определения забирается капиллярная кровь из пальца, однако технология забора требует соблюдения определенных условий, изложенных в инструкции. 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 его количественное содержание. Калибровка прибора и коррекция результатов осуществляются автоматически. Референсные значения нормы – 11–54 мкмоль/л [33]. Последовательные измерения уровня аммиака в артериальной крови могут быть более информативными, чем однократные измерения в конкретный момент времени. Нормальный уровень аммиака в сыворотке крови имеет высокую прогностическую ценность в отношении печеночной энцефалопатии [30].

Стратегии снижения гипераммониемии

Терапевтические методы воздействуют на: снижение синтеза аммиака, предотвращение эндогенного катаболического образования аммиака и использование препаратов, которые способствуют альтернативным путям выведения аммиака [6]. Прием белка следует временно ограничить, но не отменять. Следует уделить внимание контролю уровня электролитов в крови, особенно кальция и калия. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет гипогликемии, следует избегать использования гипотонических растворов, поскольку они могут спровоцировать гипонатриемию и отек мозга [34]. Уровень натрия следует поддерживать на верхней границе нормы, в диапазоне от 145 до 150 ммоль/л после развития энцефалопатии тяжелой степени [35].

В табл. 1 представлены основные терапевтические методы снижения гипераммониемии.

При использовании искусственной гипотермии (до 32–33°C) снижаются мозговой кровоток, внутричерепное давление и поглощение аммиака через ГЭБ, побочных эффектов не наблюдалось. В центрах, где есть возможность применения данного метода, его следует рассматривать как дополнительный метод лечения у пациентов с выраженным отеком головного мозга и тяжелой гипераммониемией при высокоэффективном выведении аммиака с помощью методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) [38]. Другие новые стратегии снижения уровня аммиака все еще изучаются в ходе доклинических исследований, включая применение микросфер активированного угля AST-120, пероральный адсорбент из микросфер активированного угля с площадью поверхности более 1600 м²/г, действующий как поглотитель нейρο- и гепатотоксинов, присутствующих в кишечнике), интракорпоральный альбуминовый диализ "DIALIVE" (новое устройство для перитонеального диализа), модифицированные бактерии (модифицированная перорально вводимая форма пробиотика *Escherichia coli* Nissle 1917, в штамм SYNBI020, который преобразует NH₃ в L-аргинин с усилением биосинтеза аргинина в SYNBI020, удаляя негативный регулятор биосинтеза L-аргинина и вставляя устойчивый к обратной связи фермент, синтезирующий L-аргинин и замену глутаминсинтетазы (PS-149-рекомбинантная глутаминсинтетаза) [39–42].

Методы ЗПТ обеспечивают быстрое и безопасное снижение уровня аммиака при критических

Таблица 1. Недиализные методы выведения аммиака. Категории и характеристика фактического, клинического применения некоторых препаратов в трансплантологии при гипераммониемии [6, 30, 36, 37]

Table 1. Non-dialysis methods of ammonia removal. Categories and characteristics of actual clinical use of some drugs for hyperammonemia in transplantology [6, 30, 36, 37]

Метаболические поглотители азота
Бензоат натрия (неэффективен при гипераммониемии после трансплантации), фенилбутират натрия, фенилацетил-глутамин, фенилацетат натрия, глицерилфенилбутират, орнитинфенилацетат. Смеси незаменимых и заменимых аминокислот, L-ornithine, L-aspartate (LOLA): механизм действия связан с активацией цикла мочевины, не сообщается о побочных эффектах; L-орнитин фенилацетат: низкая эффективность после трансплантации; L-аргинин, L-цитруллин (не проводилось рандомизированных клинических испытаний этих препаратов, используются в качестве вспомогательной терапии во многих учреждениях из-за их низкой стоимости и безопасности). Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями, branched-chain amino acids (BCAAs): лейцин, изолейцин и валин – являются незаменимыми аминокислотами с углеродной цепью.
Группа средств, способных снижать всасывание аммиака из кишечника
Неусвояемые дисахариды: лактулоза (часто используется во многих центрах в качестве недиализной терапии первой линии), лактитол. Аминогликозиды (неомицин), рифаксимин (оказывает синергетический эффект с лактулозой в снижении уровня аммиака, минимальное системное всасывание и лучшая переносимость по сравнению с лактулозой делают его препаратом с низким уровнем риска), метронидазол (не используется в рутинной практике из-за опасений по поводу побочных эффектов и низкой дополнительной пользы).
Системные антибиотики
Азитромицин (эффективен в серии случаев, в которых системная инфекция <i>Ureaplasma urealyticum</i> сопряжена с потенциальным риском развития гипераммониемии, хинолоны также эффективны против других микроорганизмов продуцирующих уреазу, могут применяться в качестве дополнительной терапии)
Пробиотики
(<i>Lactobacillus</i> sp) (снижение активности бактериальной уреазы, изменение pH кишечника в кислую сторону, нивелирует воспалительную реакцию. Не доказанная эффективность у пациентов без печеночной недостаточностью. Нет регулярности использования)
Слабительные средства
Растворы полиэтиленгликоля 3350-электролитов, препарат из углеродных микросфер AST-120, нет данных об использовании в трансплантации
Примечание: Лактулоза и рифаксимин хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов у реципиентов печени. Но использование слабительных средств или рифаксимины может быть затруднено из-за синдрома кишечной недостаточности. Новые подходы, которые включают в себя воздействие на микробиом кишечника с помощью пробиотиков, недостаточно изучены, их эффективность при лечении острой гипераммониемии сомнительна

состояниях. В настоящее время общепризнано, что гемодиализ является методом, который лучше всего подходит для эффективной элиминации аммиака (табл. 2). Аммиак не связывается с белками и при этом поддается выведению, поскольку является небольшой молекулой с молекулярной массой 17 г/моль, размером молекулы равным 0,326 нм. Перитонеальный диализ (ПД) успешно используется для снижения уровня гипераммониемии, но он неэффективен при высоком исходном уровне аммиака и не применяется у пациентов после трансплантации ввиду угрозы развития инфекционных осложнений. Гемодиализ (ГД) применяется у гемодинамически стабильных пациентов с тяжелой гипераммониемией и сопутствующей внутричерепной гипертензией. После ГД наблюдается повышение уровня аммиака, которое объясняется задержкой его перемещения из вторичных депо – из клеток в плазму. У реципиентов с более низкой концентрацией аммиака, которым не требуется быстрое его снижение, и (или) у пациентов с нестабильной гемодинамикой предпочтительнее использовать продленные методы ЗПТ в плане протекции трансплантата, это объясняется тем, что при гемофильтрации и гемодиализации частота интрадиализной гипотензии наблюдается реже [6, 43].

Таблица 2. Диализные методы лечения гипераммониемии [6]

Table 2. Dialysis methods for the treatment of hyperammonemia [6]

Интермиттирующая IRRТ (intermittent renal replacement therapy)	Продленная CRRT (continuous renal replacement)
Гемодиализ, Hemodialysis (HD)	Продленный вено-венозный гемофильтрация, Continuous veno-venous hemofiltration (CVVHF)
• доступный метод • высокоэффективный в элиминации аммония	• Стабильность гемодинамики • Непрерывное удаление аммиака с минимальными перерывами
• Q/blood (скорость кровотока) 400–450 мл/минуту • Q/dialysate (скорость потока диализного раствора) 800 мл в минуту	• Q/blood (скорость кровотока) 250–300 мл/минуту • Субститутат на основе бикарбоната, 50–80 мл/кг/ч
4–6 часов, ежедневные сессии	Непрерывный
Q/b, 250мл/мин; Q/d, 500–600 мл/мин; 6–8 часов у пациентов с начинающимся отеком головного мозга и (или) нестабильной гемодинамикой	Переход на HD при повышении уровня аммиака

В настоящее время нет единого мнения о том, когда следует начинать диализ при клинически значимой гипераммониемии. Как правило, основными целями ЗПТ являются снижение концентрации аммиака в крови и устранение клинических симптомов, связанных с гипераммониемией. Было высказано предположение о том, что если уровень аммиака в крови в 3 раза превышает верхнюю границу нормы или если у пациента наблюдается тяжелая энцефалопатия, стоит рассмотреть возможность инициации ЗПТ. Кроме того, недостаточно данных о том, способна ли экстракорпоральная терапия обеспечить достаточный клиренс аммиака. Это связано с тем, что в большинстве исследований сообщается только о сроке, необходимом для снижения уровня аммиака в крови на 50% в среднем, а не о непосредственном изменении клиренса с помощью экстракорпорального контура. Однако на снижение влияют такие факторы, как зависимость от градиента концентрации, неоднородность методов измерения, формул расчета и других сопутствующих вмешательств, а также адекватность потребления калорий с ограничением белка и фармакологическая терапия [13, 44]. Почечная дисфункция может быть недостаточно отражена стандартными показателями уровня креатинина или мочевины в сыворотке крови. У пациентов с острой почечной недостаточностью роль почек в выведении аммиака становится все более важной, и необходимо тщательно контролировать уровень аммиака в артериальной крови. Раннее начало ЗПТ регулирует биохимический и температурный контроль, водно-электролитный баланс и уровень аммиака в крови [35]. Клиренс аммиака повышается при более высокой скорости потока диализного раствора или скорости ультрафильтрации, более высокой скорости кровотока и при большей продолжительности процедуры. Так, выявлена умеренная корреляция между клиренсом аммиака и effluent flow rate, EFR (скорость потока эффлюента), когда сравнивались две формулы выведения аммиака: формула Кордобы: (концентрация аммиака в фильтрате × объем фильтрата)/концентрация аммиака в плазме × время и формула Виганда: на основе уровня аммиака в крови до и после мембраны (концентрация аммиака до фильтра – концентрация аммиака после фильтра) × скорость кровотока/концентрация аммиака до фильтра [45]. Теоретически при постдилюции клиренс должен быть высоким из-за более высокой концентрации растворенных веществ в фильтре. В то же

время постдилюция может привести к образованию сгустков и уменьшить длительность работы фильтра. Следует отметить, что влияние преддилюции и постдилюции на ежедневный клиренс аммиака во время CRRT неизвестно [46]. ГД обеспечивает самый эффективный клиренс аммиака, который зависит от высокой скорости потока диализата, скорости ультрафильтрации и более высокой скорости кровотока. CRRT может обеспечить значительный клиренс аммиака, который увеличивается при более высоком потоке замещающего раствора [44]. Клинически значимое снижение уровня аммиака может быть достигнуто у пациентов с гипераммониемией с помощью непрерывной высокопоточной ультрафильтрации [30, 45]. По данным других авторов, у больных в критическом состоянии с гипераммониемией, вторичной по отношению к печеночной недостаточности, получавших лечение с помощью CRRT, не было выявлено значительной разницы между методами по клиренсу аммиака CRRT: CVVHF, continuous veno-venous hemofiltration (продленная вено-венозная гемофильтрация), CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis (продленный вено-венозный гемодиализ) и CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration (продленная вено-венозная гемодиафильтрация). Клиренс аммиака был примерно вдвое ниже клиренса мочевины и креатинина при всех методах. Ключевым аспектом клиренса аммиака являлась доставленная доза эффлюентного потока. Эти результаты информируют врачей о выборе метода CRRT и необходимости исследования причины низкого трансмембранного перемещения аммиака [47]. Следует отметить, что в настоящее время существуют две категории экстракорпоральной поддержки печени, extracorporeal liver support (ECLS): искусственная (artificial) и биоискусственная (bioartificial). Искусственные ECLS не включают активные гепатоциты и основаны на принципах фильтрации и адсорбции, Prometheus® (Fractionated Plasma Separation and Adsorption, фракционированное разделение и адсорбция плазмы), альбуминовый диализ, MARS® (Molecular Adsorbent Recirculating System, молекулярная адсорбционная рециркуляционная система) и SPAD (Single Pass Albumin Dialysis, альбуминовый диализ без рециркуляции). Биоискусственные ECLS используют активные гепатоциты (человеческого или свиного происхождения) для улучшения способности печени к детоксикации и поддержки синтетической функции печени, включа-

ют ELAD® (Extracorporeal Liver Assist Device, устройство экстракорпоральной поддержки печени) и HepatAssist® (биоискусственную поддержку печени) [48]. Наиболее изученными в клинической практике являются Prometheus® (фракционирование плазмы плюс адсорбция) и MARS® (альбуминовый диализ плюс адсорбция), однако их влияние на результаты лечения в целом, эффективность по динамике концентрации аммиака и соотношение цена/качество, остаются дискуссионными [49]. Методика SPAD сочетает обычный контур для гемофильтрации и диализ 5% альбумином через высокопроницаемый фильтр с высоким потоком, и по мнению некоторых авторов, вероятно, имеет перспективы использования при развитии острой печеночной недостаточности [48]. Биоискусственные ECLS направлены на достижение детоксикации, через стимуляцию активности цитохрома P450, уреагез и синтез белка, глюконеогенез, но их использование в практической клинической работе ограничено их сложностью, потребностью в специфических клетках, критической биоактивной массе, риском заражением вирусами животных при использовании свинных гепатоцитов и высокой конечной стоимости [50]. Обращает на себя внимание недавнее исследование R. Maiwall et al., которые провели рандомизированное контролируемое исследование у пациентов с клиникой отека головного мозга, сравнивая результаты стандартной терапии по клиническим рекомендациям с таковыми обменного плазмафереза (ОП). При этом в группе ОП авторы получили лучшие результаты в снижении лактата и аммиака [51]. Комбинация CRRT и плазмафереза также улучшает выживаемость пациентов с острой печеночной недостаточностью [52].

Обсуждение

Таким образом, при развитии острой печеночной недостаточности можно выделить два наиболее значимых патофизиологических события, предшествующих развитию клинической картины ухудшения состояния. Первое – это развитие гипераммониемии в связи с утратой такой функ-

ции печени, как синтез мочевины. В результате вся спланхническая система (органы брюшной полости) становится источником аммиака, прогрессирования печеночной энцефалопатии (ПЭ) и отека мозга. Гипераммониемия в интенсивной терапии ассоциируется с высоким уровнем летальности, что требует проведения эффективной терапии для решения критической и жизнеугрожающей проблемы. Выбор метода предполагает многофакторность и персонифицированный подход работы мультидисциплинарной команды.

Второе осложнение вызвано некрозом клеток печени, в результате чего высвобождаются крупные биологически активные молекулы как продукты деградации белков, получившие название damage-associated molecular patterns (DAMPs) – молекулярные паттерны, связанные с повреждением. Они, в свою очередь, вызывают воспалительную активацию внутрипеченочных макрофагов и насыщение системного кровотока крупномолекулярными соединениями, что приводит к клинической картине, напоминающей септический шок. В этой связи комбинированное использование непрерывной ЗПТ (CRRT) и плазмафереза являются рациональными и наиболее простыми способами удаления аммиака и молекул DAMPs.

Более глубокие исследования в этой области могут помочь в разработке эффективных методов лечения для снижения частоты развития осложнений в раннем посттрансплантационном периоде, а также для проведения дифференциального диагноза состояний, связанных с нарушением сознания той или иной степени.

Заключение

Исследования динамики уровня аммиака после трансплантации печени являются перспективными с целью определения ранних показаний к применению методов заместительной почечной терапии его удаления, проведения дифференциального диагноза между причинами нарушения уровня сознания и выявления корреляционных связей между тяжестью состояния и гипераммониемией.

Список литературы/References

1. Battistella S, Grasso M, Catanzaro E, D'Arcangelo F, Corrà G, Germani G, et al. Evolution of liver transplantation indications: expanding horizons. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(3):412. PMID: 38541138 <https://doi.org/10.3390/medicina60030412>
2. Häberle J, Siri B, Dionisi-Vici C. Quo vadis ureagenesis disorders? A journey from 90 years ago into the future. *J Inher Metab Dis*. 2024;47(6):1120–1128. PMID: 38837457 <https://doi.org/10.1002/jimd.12763>
3. Krutsinger D, Pezzulo A, Blevins AE, Reed RM, Voigt MD, Eberlein M. Idiopathic hyperammonemia after solid organ transplantation: primarily a lung problem? A single-center experience and systematic review. *Clin Transplant*. 2017;31(5):e12957. PMID: 28295601 <https://doi.org/10.1111/ctr.12957>
4. Lichtenstein GR, Yang YX, Nunes FA, Lewis JD, Tuchman M, Tino G, et al. Fatal hyperammonemia after orthotopic lung transplantation. *Ann Int Med*. 2000;132(4):283–287. PMID: 10681283 <http://doi.org/10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00006>
5. Catherine Ch, Bain KB, Iuppa JA, Yusen RD, Byers DE, Patterson GA, et al. Hyperammonemia syndrome after lung transplantation: a single center experience. *Transplantation*. 2016;100(3):678–684. PMID: 26335916 <http://doi.org/10.1097/TP.0000000000000868>
6. Seethapathy H, Fenves AZ. Pathophysiology and management of hyperammonemia in organ transplant patients. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(3):390–398. PMID: 31040091 <http://doi.org/10.1053/j.agkd.2019.03.419>
7. Plöchl W, Plöchl E, Pokorny H, Kozek-Langenecker S, Zacherl J, Stöckler-Ipsiroglu S, et al. Multiorgan donation from a donor with unrecognized ornithine transcarbamylase deficiency. *Transplant Int*. 2001;14(3):196–201. PMID: 11499911 <http://doi.org/10.1007/s001479900134>
8. Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V, Andreola F, Khetan V, Malago M, et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;64(4):823–833. PMID: 26654994 <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.019>
9. Zhou Y, Eid T, Hassel B, Danbolt NC. Novel aspects of glutamine synthetase in ammonia homeostasis. *Neurochem Int*. 2020;140:104809. PMID: 32758585 <http://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104809>
10. Adeva MM, Souto G, Blanco N, Donapetry C. Ammonium metabolism in humans. *Metabolism*. 2012;61(11):1495–1511. PMID: 22921946 <http://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.07.007>
11. Olde Damink SW, Jalan R, Dejong CH. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181. PMID: 19067143 <http://doi.org/10.1007/s11011-008-9122-5>
12. Long MT, Coursin DB. Undifferentiated non-hepatic hyperammonemia in the ICU: Diagnosis and management. *J Crit Care*. 2022;70:154042. PMID: 35447602 <http://doi.org/10.1016/j.jcrr.2022.154042>
13. Weiner ID, Verlander JW. Renal ammonia metabolism and transport. *Compr Physiol*. 2013;3(1):201–220. PMID: 23720285 <http://doi.org/10.1002/cphy.c120010>
14. Bourgeois S, Houillier P. State of knowledge on ammonia handling by the kidney. *Pflugers Arch*. 2024;476(4):517–531. PMID: 38448728 <http://doi.org/10.1007/s00424-024-02940-1>
15. La M, Reid JJ. Endothelin-1 and the regulation of vascular tone. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(5):315–323. PMID: 7554421 <http://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1995.tb02008.x>
16. Ghabril M, Nguyen J, Kramer D, Genco T, Mai M, Rosser BG. Presentation of an acquired urea cycle disorder post liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1714–1716. PMID: 18044746 <http://doi.org/10.1002/lt.21291>
17. Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 32491436
18. Chen H, Yang C, Yan S, Liu X, Zhou L, Yuan X. Sarcopenia in cirrhosis: from pathophysiology to interventional therapy. *Exp Gerontol*. 2024;196:112571. PMID: 39236869 <http://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112571>
19. Weber ML, Ibrahim HN, Lake JR. Renal dysfunction in liver transplant recipients: evaluation of the critical issues. *Liver Transpl*. 2012;18(11):1290–1301. PMID: 22847917 <http://doi.org/10.1002/lt.23522>
20. Hussaini T, Yoshida EM, Partovi N, Erb SR, Scudamore C, Chung S, et al. Early persistent progressive acute kidney injury and graft failure post liver transplantation. *Transplant Direct*. 2019;5(3):e429. PMID: 30882034 <http://doi.org/10.1097/TXD.0000000000000868>
21. Barritt AS 4th, Fried MW, Hayashi PH. Persistent portosystemic shunts after liver transplantation causing episodic hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1794–1798. PMID: 19655248 <http://doi.org/10.1007/s10620-009-0901-6>
22. Mori DN, Kreisel D, Fullerton JN, Gilroy DW, Goldstein DR. Inflammatory triggers of acute rejection of organ allografts. *Immunol Rev*. 2014;258(1):132–144. PMID: 24517430 <http://doi.org/10.1111/imr.12146>
23. Vicente H-R, Agusti A, Cabrera-Pastor A, Fustero S, Delgado O, Taoro-Gonzalez L, et al. Sildenafil reduces neuroinflammation and restores spatial learning in rats with hepatic encephalopathy: underlying mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2015;12:195. PMID: 26511444 <http://doi.org/10.1186/s12974-015-0420-7>
24. Taoro-Gonzalez L, Arenas YM, Cabrera-Pastor A, Felipe V. Hyperammonemia alters membrane expression of GluA1 and GluA2 subunits of AMPA receptors in hippocampus by enhancing activation of the IL-1 receptor: underlying mechanisms. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):36. PMID: 29422059 <http://doi.org/10.1186/s12974-018-1082-z>
25. Pun CK, Huang HC, Chang CC, Hsu SJ, Huang YH, Hou MC, et al. Hepatic encephalopathy: from novel pathogenesis mechanism to emerging treatments. *J Chin Med Assoc*. 2024;87(3):245–251. PMID: 38109364 <http://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001041>
26. Phillips SM, Pouch SM, Lo DJ, Kandiah S, Lomashvili KA, Subramanian RA, et al. A case of “cryptammonia”: disseminated cryptococcal infection generating profound hyperammonemia in a liver transplant recipient. *J Invest Med High Impact Case Rep*. 2022;10:23247096221129467. PMID: 36214295 <http://doi.org/10.1177/23247096221129467>
27. Baker RP, Schachter M, Phillips S, Kandiah S, Farrque M, Casadevall A, et al. Host and fungal factors both contribute to cryptococcosis-associated hyperammonemia (cryptammonia). *Microbiol Spectr*. 2024;12(7):e0390223. PMID: 38842310 <http://doi.org/10.1128/spec-trum.03902-23>
28. Kolopaking MS. Urease, gastric bac-

- teria and gastritis. *Acta Med Indones.* 2022;54(1):1–2. PMID: 35398819
29. Mouat S, Bishop J, Glamuzina E, Chin S, Best EJ, Evans HM. Fatal hyperammonemia associated with disseminated *Serratia marcescens* infection in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatr Transplantation.* 2018;22(4):e13180. PMID: 29624817 <http://doi.org/10.1111/ptr.13180>
30. Duarte T, Fidalgo P, Karvellas CJ, Cardoso FS. What every Intensivist should know about ... Ammonia in liver failure. *J Crit Care.* 2024;81:154456. PMID: 37945461 <http://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154456>
31. Rose CF, Amodio P, Bajaj JS, Dhiman RK, Montagnese S, Taylor-Robinson SD, et al. Hepatic encephalopathy: novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol.* 2020;73(6):1526–1547. PMID: 33097308 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.013>
32. Deutsch-Link S, Moon AM, Jiang Y, Barritt AS 4th, Tapper EB. Serum ammonia in cirrhosis: clinical impact of hyperammonemia, utility of testing, and national testing trends. *Clin Ther.* 2022;44(3):e45–e57. PMID: 35125217 <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.008>
33. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;(3):97–118. Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, Bueverov AO, Plotnikova EYu, Dolgushina AI, et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021;(3):97–118. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>
34. Gupta S, Fenves AZ, Hootkins R. The role of RRT in hyperammonemic patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1872–1878. PMID: 27197910 <https://doi.org/10.2215/CJN.01320216>
35. Bernal W, Lee WM, Wendon J, Larsen FS, Williams R. Acute liver failure: a curable disease by 2024? *J Hepatol.* 2015;62(1 Suppl):S112–120. PMID: 25920080 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.016>
36. Butterworth RF. Ammonia removal by metabolic scavengers for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Drugs RD.* 2021;21(2):123–132. PMID: 33890246 <https://doi.org/10.1007/s40268-021-00345-4>
37. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5(5):CD001939. PMID: 28518283 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001939.pub4>
38. Jalan R, O Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet.* 1999;354(9185):1164–1168. PMID: 10513710 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)12440-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)12440-6)
39. Bosoi CR, Parent-Robitaille C, Anderson K, Tremblay M, Rose CF. AST-120 (spherical carbon adsorbent) lowers ammonia levels and attenuates brain edema in bile duct-ligated rats. *Hepatology.* 2011;53(6):1995–2002. PMID: 21384402 <https://doi.org/10.1002/hep.24273>
40. Agarwal B, Cañizares RB, Saliba F, Ballester MP, Tomescu DR, Martin D, et al. Randomized, controlled clinical trial of the DIALIVE liver dialysis device versus standard of care in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2023;79(1):79–92. PMID: 37268222 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.013>
41. Kurtz CB, Millet YA, Puurunen MK, Perreault M, Charbonneau MR, Isabella VM, et al. An engineered *E. coli* Nissle improves hyperammonemia and survival in mice and shows dose-dependent exposure in healthy humans. *Sci Transl Med.* 2019;11(475):eaau7975. PMID: 30651324 <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7975>
42. Song G, Kerbet A, Jones H, Arias N, Davies N, Andreola F, et al. PS-149-recombinant glutamine synthetase: a novel strategy for the treatment of hyperammonemia and consequent hepatic encephalopathy in rodent model of cirrhosis and urea cycle enzyme deficiency. *J Hepatol.* 2019;70(1):e93–e94. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(19\)30167-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(19)30167-7)
43. Lévesque R, Leblanc M, Cardinal J, Teitelbaum J, Skrobik Y, Lebrun M. Haemodialysis for severe hyperammonaemic coma complicating urinary diversions. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(2):458–461. PMID: 10069214 <https://doi.org/10.1093/ndt/14.2.458>
44. Naorungroj T, Yanase F, Eastwood GM, Baldwin I, Bellomo R. Extracorporeal ammonia clearance for hyperammonemia in critically ill patients: a scoping review. *Blood Purif.* 2021;50(4–5):453–461. PMID: 33279903 <https://doi.org/10.1159/000512100>
45. Slack AJ, Auzinger G, Willars C, Dew T, Musto R, Corsilli D, et al. Ammonia clearance with haemofiltration in adults with liver disease. *Liver Int.* 2014;34(1):42–48. PMID: 23786538 <https://doi.org/10.1111/liv.12221>
46. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous venovenous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control. *Nephron Clin Pract.* 2003;94(4):c94–98. PMID: 12972719 <https://doi.org/10.1159/000072492>
47. Fisher C, Baldwin I, Fealy N, Naorungroj T, Bellomo R. Ammonia clearance with different continuous renal replacement therapy techniques in patients with liver failure. *Blood Purif.* 2022;51(10):840–846. PMID: 35042216 <https://doi.org/10.1159/000521312>
48. Dong V, Karvellas CJ. Liver assistive devices in acute liver failure: current use and future directions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2024;73:101964. PMID: 39709218 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101964>
49. Krisper P, Haditsch B, Stauber R, Jung A, Stadlbauer V, Trauner M, et al. In vivo quantification of liver dialysis: comparison of albumin dialysis and fractionated plasma separation. *J Hepatol.* 2005;43(3):451–7. PMID: 16023249 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.02.038>
50. MacDonald AJ, Karvellas CJ. Emerging role of extracorporeal support in acute and acute-on-chronic liver failure: recent developments. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(5):625–634. PMID: 30485892 <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675334>
51. Maiwall R, Bajpai M, Singh A, Agarwal T, Kumar G, Bharadwaj A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e831–e854. PMID: 33524593 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.01.036>
52. Larsen FS, Saliba F. Liver support systems and liver transplantation in acute liver failure. *Liver Int.* 2025;45(3):e15633. PMID: 37288706 <https://doi.org/10.1111/liv.15633>

Информация об авторах

**Сергей Владимирович
Журавель**

доц., д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
<https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, zhuravelsv@sklif.mos.ru
45% – анализ научной литературы, редакция текста статьи, заключение

**Полина Юрьевна
Фалевко**

врач анестезиолог-реаниматолог, младший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации № 9 ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
<https://orcid.org/0009-0000-7655-8244>, falevkoopolina@yandex.ru
35% – обзор и обработка данных научной литературы, написание текста

**Вадим Анатольевич
Мануковский**

проф., д-р мед. наук, директор ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
<https://orcid.org/0000-0003-0319-814X>, sekr@emergency.spb.ru
10% – подготовка заключения статьи

**Михаил Евгеньевич
Малышев**

д-р биол. наук, заведующий Городской лабораторией иммуногенетики и серодиагностики ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
<https://orcid.org/0000-0001-7549-682X>, malyshev1972@yandex.ru
10% – редакция текста статьи

Information about the authors

Sergey V. Zhuravel

Assoc. Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
<https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>, zhuravelsv@sklif.mos.ru
45%, analysis of scientific literature, editing the article text, conclusion

Polina Yu. Falevko

Anesthesiologist-Intensivist, Junior Research Fellow, Anesthesiology and Intensive Care Department No. 9, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine,
<https://orcid.org/0009-0000-7655-8244>, falevkoopolina@yandex.ru
35%, review and processing of scientific literature data, writing the text of the article

Vadim A. Manukovsky

Prof., Dr. Sci. (Med.), Director of the St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine, <https://orcid.org/0000-0003-0319-814X>, sekr@emergency.spb.ru
10%, making conclusion of the article

Mikhail E. Malyshev

Dr. Sci. (Biol.), Head of the City Laboratory of Immunogenetics and Serodiagnosis, St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, St. Petersburg State University, <https://orcid.org/0000-0001-7549-682X>, malyshev1972@yandex.ru
10% editing of the article text

Статья поступила в редакцию 17.02.2025;
одобрена после рецензирования 12.03.2025;
принята к публикации 24.03.2025

The article was received on February 17, 2025;
approved after reviewing on March 12, 2025;
accepted for publication on March 24, 2025