



Лукашик С.П. ✉, Карпов И.А., Данилов Д.Е., Литвинчук Д.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Нецирротическая гипераммониемическая энцефалопатия в клинической практике (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 09.01.2024

Принята: 18.03.2024

Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Гипераммониемия у взрослых в 90% случаев связана с тяжелым заболеванием печени. В остальных случаях необходимо учитывать другие (не связанные с циррозом) причины. Измерение уровня аммиака в крови должно проводиться всем пациентам с энцефалопатией неясного генеза, даже если функция печени у них не нарушена. Осведомленность практикующих врачей о нецирротической гипераммониемической энцефалопатии может способствовать ранней ее диагностике, началу лечения, улучшить выживаемость пациентов. В этом обзоре основное внимание уделяется этиологии, патофизиологии и основным механизмам развития нецирротической гипераммониемической энцефалопатии, а также обсуждаются возможные методы лечения.

Ключевые слова: энцефалопатия, гипераммониемия, нецирротическая, портосистемное шунтирование

Lukashik S. ✉, Karpov I., Danilov D., Litvinchuk D.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Non-Cirrhotic Hyperammonemic Encephalopathy in Clinical Practice (Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors made significant contributions to the creation of the article.

Submitted: 09.01.2024

Accepted: 18.03.2024

Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

Hyperammonemia in adults is 90% associated with severe liver disease. In other cases, it is necessary to consider other (not related to cirrhosis) causes. Blood ammonia levels should be measured in all patients with unexplained encephalopathy, even when liver function is

normal. Awareness of clinician about non-cirrhotic hyperammonemic encephalopathy can contribute to its early diagnosis, initiation of treatment, and improve patient survival. This review focuses on the etiology, physiology, and underlying mechanisms of noncirrhotic hyperammonemic encephalopathy and discusses possible treatment options.

Keywords: encephalopathy, hyperammonemia, non-cirrhotic, portosystemic shunt

■ ВВЕДЕНИЕ

Гипераммониемией называется повышение в крови содержания аммиака. В клинической практике гипераммониемия чаще возникает в результате тяжелого повреждения печени. У 50–70% пациентов с циррозом развиваются клинические признаки энцефалопатии, появление которой является плохим прогностическим признаком неблагоприятного исхода [1]. У пациентов с гипераммониемией, у которых нет тяжелого поражения печени, необходимо уточнять другие причины ее появления. Клинические признаки нецирротической гипераммониемической энцефалопатии (НГЭ) могут включать неврологические нарушения, в тяжелых случаях развивается отек головного мозга и его дислокация.

В этом обзоре основное внимание уделяется этиологии, патофизиологии и основным механизмам развития НГЭ, а также обсуждаются доступные в настоящее время методы ее лечения.

Для формирования обзора использовался поиск литературы, содержащий ключевые слова «гипераммониемия», «непеченочная» и «портосистемное шунтирование», в базе MEDLINE (с 1966 г.). Статьи включали обзоры, оригинальные статьи и отчеты о клинических случаях.

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НЕЦИРРОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАММОНИЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Аммиак (NH_3) – конечный продукт азотистого обмена в организме человека. В повышенных концентрациях он токсичен для клеток и поэтому в физиологических условиях должен быть преобразован в нетоксичные соединения. В крови у здорового человека уровень аммиака колеблется от 15 до 60 мкг/100 мл (21–50 мкмоль/л). В тканях и межклеточных жидкостях в норме аммиак связывает протон водорода и присутствует в виде ионизированной формы – иона аммония (NH_4^+). У здоровых людей до 60% аммиака образуется в печени при дезаминировании глутамина и других аминокислот, небольшое количество – при распаде глутамина в тонкой кишке и мышцах при физических нагрузках. Кроме того, содержащаяся в толстом кишечнике уреазопродуцирующая флора разлагает мочевины, образованные в результате деградации белка с образованием аммиака и углекислого газа [2, 3].

Известно несколько механизмов, участвующих в обезвреживании аммиака. Основной из них реализуется в перипортальных гепатоцитах, где в орнитиновом цикле (цикл Кребса – Гензеляйта) образуется мочевины, которая выводится почками. Кроме того, аммиак метаболизируется при образовании глутамина в перивенозных гепатоцитах, мышцах и в головном мозге (в астроцитах), а также в реакциях аминирования альфа-кетокислот [2].

Гипераммониемия может возникнуть, когда продукция аммиака превышает метаболическую способность печени, когда печень не может справиться с нормальной нагрузкой азотом (например, при скрытых генетических дефектах ферментов цикла мочевины) или когда аммиак не детоксицируется в печени вследствие развития портосистемного шунтирования и попадает в большой круг кровообращения [3].

На ранних стадиях печеночной недостаточности для коррекции гипераммониемии в клетках почечных канальцев повышается производство глутамина, но на более поздних стадиях при увеличении содержания NH_3 в крови эта способность подавляется и в метаболизм включаются другие органы. Аммиак более активно начинает метаболизироваться в скелетных мышцах за счет увеличения активности в них глутаминсинтетазы [2, 3].

Глутаминсинтетаза для синтеза глутамина использует и головной мозг [4]. Воздействие на астроциты высоких уровней аммиака приводит как к их набуханию (например, при острой печеночной недостаточности), так и к астроцитозу Альцгеймера II типа (при хронической печеночной недостаточности). Эти данные согласуются с представлением об основной патофизиологической роли аммиака в генезе печеночной энцефалопатии [5]. При циррозе печени гипераммониемия характеризуется более постепенным развитием, что имеет своеобразное защитное действие от формирования внутричерепной гипертензии за счет включения компенсаторных клеточных реакций по снижению осмолярности.

В патогенезе печеночной энцефалопатии могут участвовать и другие токсины, которые обычно удаляются печенью или продуцируются погибающими гепатоцитами при ее повреждении. Известно, что марганец и провоспалительные цитокины способны действовать синергически с NH_3 , активируя митохондриальные бензодиазепиновые рецепторы и приводя к увеличению продукции нейроактивных стероидов. Некоторые из них (например, аллопрегнанолон и тетрагидродезоксикортикостерон) обладают мощными нейроингибирующими свойствами, возникающими в результате активации нейромодулирующего участка рецептора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) (повышение ГАМКергического тонуса) в коре головного мозга [5].

Новые данные свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α и интерлейкины (ИЛ)-1b и ИЛ-6, при печеночной недостаточности вырабатываются не только печенью, но и головным мозгом. NH_3 и провоспалительные цитокины, образующиеся либо в результате интеркуррентной инфекции, либо в результате некроза гепатоцитов при печеночной недостаточности, также действуют синергически, снижая способность астроцитов удалять глутамат из внеклеточного пространства в головном мозге. Это приводит к изменениям метаболизма, влияющим на регуляторную активность важных ферментов [6].

■ ЭТИОЛОГИЯ И ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЦИРРОТИЧЕСКОЙ ГИПЕРАММОНИЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Увеличение продукции аммиака

Инфекционные заболевания. НГЭ описана у пациентов с длительной задержкой мочи и инфекцией мочевыводящих путей, вызванной уреазопродуцирующими бактериями. Известно, что эти бактерии гидролизуют мочевины, приводя к увеличению продукции NH_3 и подщелачиванию мочи. Так, если при значении pH 7,4 концентрация NH_3 в моче составляет около 5–10% от общего количества ионов NH_3

и аммония (NH_4^+), то в щелочной среде это значение увеличивается до 50% [7]. Застой мочи способствует переносу аммиака в пузырное венозное сплетение и, минуя порտальное кровообращение и печень, в нижнюю полую вену, способствуя развитию гипераммониемической энцефалопатии [7–10].

Большинство случаев НГЭ, вызванных инфекционными возбудителями, описаны у детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей, такими как синдром «сливового живота» (аномалии мочеполовых путей и крипторхизм) [8, 10, 11], обструктивным уретероцеле [8, 10] или нейропатическим мочевым пузырем [7], в результате сформированных дилатаций мочевыводящих путей, стаза мочи и склонности к рецидивирующим инфекциям. В отдельных публикациях гипераммониемическая энцефалопатия описана у взрослых: при наличии у пациентов инфекции мочевыводящих путей на фоне нейрогенного мочевого пузыря и без изменений мочевыводящих путей [12–14].

Основными возбудителями гипераммониемии, связанной с инфекцией мочевыводящих путей, были *Proteus mirabilis* [8, 9, 15], *Klebsiella species* [7, 15], *Escherichia coli* [9], *Morganella morganii* [14], *Providencia rettgeri* [10], *diphtheroids* [16]. Способность продуцировать уреазу описана у *M. genavense*, в результате чего у реципиента почечного трансплантата с лимфопенией возникла гипераммониемия [17]. Лечение у пациентов инфекции мочевыводящих путей антибиотиками и дренирование мочевого пузыря успешно снижало уровень NH_3 в крови и приводило к быстрому клиническому улучшению.

У новорожденных увеличенная продукция NH_3 описана при герпетической инфекции, вызванной вирусами простого герпеса: при развитии тяжелого гепатита или в результате распада белка при пневмоните [18].

Гематологические заболевания и трансплантация органов. НГЭ описана у пациентов с прогрессирующей множественной миеломой при отсутствии нарушения функции печени [19, 20]. Talamo G. et al. [21] обнаружили гипераммониемию у 3,8% из 208 пациентов с множественной миеломой и измененным психическим статусом без признаков нарушения функции печени. Исследование с включением 27 пациентов с множественной миеломой и гипераммониемической энцефалопатией показало, что у большинства из них наблюдалось агрессивное или резистентное к химиотерапии течение заболевания с уровнем смертности 44% [22]. Предполагается, что развитие печеночной энцефалопатии может быть ассоциировано с появлением клеток миеломы периферической крови [23].

Патофизиология гипераммониемии при множественной миеломе во многом не изучена. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что клетки миеломы в культуре могут продуцировать избыток аммиака в результате метаболизма аминокислот [24]. Тот факт, что гипераммониемия обычно возникает на поздних стадиях множественной миеломы, предполагает прямую связь между появлением злокачественных клеток и уровнем аммиака и подтверждает его роль в генезе нарушений, возникающих у пациентов. Другие предполагаемые механизмы гипераммониемии включают формирование портосистемных шунтов в результате инфильтрации ткани печени клетками [24] и генетические дефекты ферментов цикла мочевины [19]. Эффективное лечение множественной миеломы позволяет быстро снизить уровень аммиака в крови с нормализацией психического статуса [25]. При резистентном заболевании может потребоваться увеличение доз препаратов или изменение схемы химиотерапии [19, 21, 22, 26, 27].

Идиопатическая гипераммониемия была описана при лейкемии на фоне проводимой высокодозной химиотерапии. У пациентов наблюдался уровень аммиака крови, более чем в два раза превышающий верхнюю границу нормы, неизменные функциональные тесты печени и отсутствие генетических дефектов ферментов цикла мочевины [28]. Интервал между развитием НГЭ и началом лечения колебался от нескольких часов до нескольких дней. Многие пациенты могут умереть в течение одной недели после появления синдрома, несмотря на специфическую медикаментозную терапию и проведение гемодиализа [28].

Идиопатическая гипераммониемия была описана у пациентов после трансплантации костного мозга при лечении гематологических злокачественных новообразований [29, 30]. Davies S.M. et al. [29] провели большое исследование с включением 3358 пациентов с онкогематологическими заболеваниями, получавших трансплантацию костного мозга. Они описали 12 пациентов (0,5%) с «идиопатической гипераммониемией», из которых 10 умерли в среднем в течение 3,5 дня после постановки диагноза, несмотря на проводимое лечение. В нескольких сообщениях описывалась «идиопатическая гипераммониемия» у реципиентов трансплантатов сердца – легких и легких, у которых гипераммониемия была связана с повышенной посттрансплантационной смертностью [31, 32], а также у ребенка после трансплантации пуповинной крови по поводу мукополисахаридоза [33].

Патогенез идиопатической гипераммониемии остается малоизученным. Некоторые авторы предполагают, что он может быть многофакторным, включающим сочетание влияния сепсиса, мукозита, желудочно-кишечного кровотечения, катаболизма белка и парентерального питания [34]. В патогенезе могут принимать участие преходящие нарушения активности ферментов цикла мочевины (например, приобретенное снижение активности глутаминсинтетазы печени) [35] и назначаемые лекарства. Сообщалось, что у пациентов с острым лимфобластным лейкозом назначение аспаргиназы в дополнение к другим цитостатикам вызывает гипераммониемию за счет гидролиза аминокислот аспарагина и его глутаминазной активности [36]; кроме того, увеличивать выработку аммиака способен цитарабин, который подвергается дезаминированию в печени и периферических тканях [35].

Гипераммониемия, вызванная 5-фторурацилом (5-ФУ), клинически и патогенетически отличается от идиопатической гипераммониемии [37–39]. Большинство случаев являются преходящими. Yeh K.H. и Cheng A.L. в своем исследовании [39] сообщили о 5,7% случаев гипераммониемии у онкологических пациентов, получавших инфузию 5-ФУ; среднее время от начала лечения до появления энцефалопатии составило 19,5 часа. Патогенез может быть связан с тем, что аммиак является продуктом метаболизма 5-ФУ, и прямым ингибированием цикла Кребса [36].

Белковая нагрузка и повышенный катаболизм белков. К гипераммониемии могут привести процессы, которые усиливают катаболизм белков в мышцах: судороги, голодание, травма [40–42]. В литературе описана гипераммониемия при мышечном катаболизме у пациентов с нарушениями цикла мочевины [8, 42–44], при которых печень не способна справиться с возросшей азотной нагрузкой.

В исследованиях сообщалось, что к гипераммониемии может приводить полное парентеральное питание, при котором в организм поступает белка больше, чем пациент обычно потребляет энтерально. Описано это в трех клинических ситуациях: у младенцев [45]; у взрослых, получающих парентеральное питание, содержащее

только незаменимые аминокислоты [46], у которых отсутствие орнитина может ухудшить детоксикацию NH_3 , и у восприимчивых пациентов с длительными бессимптомными нарушениями цикла мочевины [47, 48].

Снижение выделения аммиака

Уретеросигмостомия. Частота нецирротической гипераммониемии у пациентов после уретеросигмостомии, вероятно, очень низкая [48]. В исследовании Koo et al. [49] из 27 пациентов с экстрофией мочевого пузыря, перенесших уретеросигмостомию, у двоих развилась гипераммониемия и ацидоз. НГЭ чаще описывается у пациентов, перенесших уретеросигмостомию, на фоне острой или хронической печеночной недостаточности [50–52].

Существует несколько механизмов, лежащих в основе развития НГЭ в этой ситуации [41, 53]. После уретеросигмостомии моча выводится в сигмовидную кишку, где в результате бактериального расщепления большого количества азотистых соединений образуется аммиак. Гипераммониемия описана при наличии у пациента копростаз и длительного контакта азотистых соединений со слизистой оболочкой кишечника [54], или при колонизации кишечника уреазопroduцирующими бактериями [55]. При этом энцефалопатия из-за повышенной продукции аммиака может возникать даже при неизменной функции печени [56].

Портосистемные шунты. Одной из причин нецирротической гипераммониемии являются врожденные внепеченочные или внутрипеченочные портосистемные шунты. Врожденные внепеченочные шунты могут быть либо по типу «конец в бок», заканчиваясь нижней полой веной (НПВ), поскольку воротная вена отсутствует, либо по типу «бок в бок», как, например, при сообщении между воротной веной и НПВ [57]. Другие врожденные внепеченочные шунты включают варианты, при которых воротная вена отсутствует и либо селезеночная, либо верхняя брыжеечная вена сообщается непосредственно с системной веной, или аномальная воротная вена, образующаяся в результате слияния этих двух вен, впадает в системную вену (но не в НПВ). Пациенты с внепеченочными шунтами 1-го и 2-го типов склонны (особенно с шунтами 1-го типа) к двум специфическим осложнениям: внутрипеченочным опухолям и НГЭ. Возраст пациентов к моменту развития энцефалопатии варьирует и частично зависит от особенностей шунта и наличия сопутствующего заболевания печени [58]. Врожденные внутрипеченочные портосистемные шунты характеризуются аномальным соединением между ветвями воротной вены и печеночными венами или НПВ. Они могут быть следствием нарушений развития внутрипеченочной сосудистой системы, дегенерации печеночной паренхимы и анастомозирующей васкуляризации или могут быть приобретены после биопсии печени, абдоминальных хирургических вмешательств или тупой травмы живота [59]. Внутрипеченочные портосистемные шунты могут закрываться спонтанно в течение первого года жизни. Длительно существующие шунты проявляются гипераммониемией и НГЭ, особенно во взрослом возрасте [60, 61].

Еще одной частой причиной портосистемного шунтирования у пациентов без цирроза печени является тромбоз воротной вены, вызванный наследственными или приобретенными протромботическими нарушениями [62, 63]. При сохраненной функции печени клинические проявления гипераммониемии наблюдаются редко. У 35–50% взрослых и детей с внепеченочным тромбозом воротной вены описана

минимальная печеночная энцефалопатия. Гипераммониемия может приводить к отеку головного мозга, снижению когнитивных функций и отклонениям в нейропсихологических тестах [63].

Для диагностики нецирротической портальной гипертензии, исключения цирроза печени любой этиологии, шистосомоза и гранулем, перисинусоидального фиброза, пелиоза печени и внутрипеченочных портальных или печеночных окклюзий вен необходимо проведение пункционной биопсии печени [60]. О повышенном сосудистом сопротивлении можно судить по изменению градиента печеночно-венозного давления. Портопеченочные венозные шунты можно выявить с помощью компьютерной томографии органов брюшной полости, нарушенного кровотока при цветной доплеровской ультрасонографии и магнитно-резонансной томографии [61].

В случаях НГЭ, плохо поддающейся консервативному лечению, портосистемные шунты могут быть облитерированы хирургическим путем или с помощью интервенционных радиологических чреспеченочных вмешательств, таких как ретроградная трансвенозная облитерация с баллонной окклюзией. Для врожденных портокавальных шунтов 2-го типа, персистирующих внутрипеченочных шунтов и открытого венозного протока потенциальные варианты лечения включают хирургическое лигирование или окклюзию шунта. При клинически значимых шунтах 1-го типа единственным методом лечения является трансплантация печени [58, 64].

В одном исследовании сообщалось об использовании трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования для коррекции портальной гипертензии, вторичной по отношению к нецирротическому перисинусоидальному фиброзу печени, осложненному энцефалопатией [65]. Описан случай рецидивирующей энцефалопатии после трансплантации тонкой кишки, что в основном объяснялось формированием ятрогенного портокавального шунта [66]. Гипераммониемии способствовали избыточный бактериальный рост и метаболический алкалоз.

Лекарственная печеночная энцефалопатия

НГЭ является хорошо описанным в литературе осложнением лечения вальпроевой кислотой даже у пациентов без первичного заболевания печени [67, 68]. Распространенность гипераммониемии, вызванной вальпроевой кислотой, составляет 35–45% [69]. Обычно заболевание протекает бессимптомно и сопровождается незначительным повышением ферментов печени. Клинически у пациентов могут отмечаться когнитивные нарушения различной степени [67, 68, 70], повышенная агрессивность, прогрессирование деменции и комы (чаще у пожилых людей). Кроме того, вальпроевая кислота может вызывать тяжелую гепатотоксичность с последующей печеночной гипераммониемией и энцефалопатией [71, 72]. Сообщалось о нескольких случаях, связанных с недостаточностью ферментов цикла мочевины, главным образом орнитинтранскарбамилазы, с неблагоприятным исходом [73–76].

Уровни вальпроевой кислоты в крови могут быть нормальными и не обязательно коррелировать со степенью гипераммониемии или тяжестью клинических проявлений [67]. Не описано четкой корреляции между уровнями аммиака крови и тяжестью энцефалопатии. Это позволяет предположить, что неврологическим нарушениям способствуют механизмы, отличные от тех, которые связаны с аммиаком [74–77]. Прием вальпроевой кислоты может вызвать гипераммониемию вследствие ее метаболизма в печени, в результате которого образуются токсичные вещества,

ингибирующие активность карбамоилфосфатсинтетазы I, тем самым препятствуя выведению аммиака. Вальпроевая кислота также снижает уровень карнитина за счет усиления его выведения в форме комплекса вальпроевая кислота – карнитин. Дефицит карнитина снижает функцию митохондрий с ингибированием цикла мочевины в печени [78].

Усиливать действие вальпроевой кислоты могут противосудорожные препараты. Фенобарбитал и фенитоин повышают уровень аммиака в крови у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту [79]. В исследовании добавление топирамата, другого ингибитора цикла мочевины, к вальпроевой кислоте ускорило развитие НГЭ у ранее бессимптомных пациентов [80].

Лечением энцефалопатии, вызванной вальпроевой кислотой, является отмена препарата, что часто достаточно для исчезновения симптомов в течение одного или нескольких дней. В отчетах о случаях показано, что симптомы токсичности вальпроевой кислоты уменьшаются при назначении L-карнитина [81]. Bohan T.P. et al. [82] сообщили о снижении смертности с 90% до 53% после назначения L-карнитина пациентам с энцефалопатией, связанной с вальпроевой кислотой.

К препаратам, прием которых может сопровождаться развитием гипераммониемии, относятся глицин, используемый во время трансуретральной резекции простаты [83], карбамазепин [84], рибавирин [85], сульфадиазин с пириметамином [86] и высокие дозы салицилатов [87].

Врожденные нарушения обмена веществ

К врожденным нарушениям обмена веществ, которые вызывают гипераммониемию, относятся генетические дефекты ферментов цикла мочевины, органическая ацидурия, дефекты окисления жирных кислот, вызывающие дефицит карнитина, двухосновная аминокислотурия и нарушения метаболизма пирувата [88]. Клинические проявления гипераммониемии варьируют в зависимости от возраста и уровня гипераммониемии. Большинство врожденных нарушений обмена веществ проявляются в раннем детстве; у новорожденных обычно наблюдается плохой сосательный рефлекс, гипотония, рвота, летаргия, хрипящее дыхание, эпизоды апноэ и судороги. У детей старшего возраста описаны признаки задержки развития и периодическая рвота. Могут наблюдаться эпизодические или нестабильные неврологические нарушения, которые часто провоцируются повышенным потреблением белка, приемом лекарств или инфекциями [89]; степень выраженности симптомов бывает от легкой (раздражительность, головная боль, периодическая рвота, поведенческие нарушения и неспособность к обучению) до тяжелой (умственная отсталость, приступы судорог, атаксия и кома). Нарушения психики описаны при позднем начале заболевания.

Хотя уровень аммиака крови не всегда коррелирует с клиническими симптомами, у детей со значениями показателя 50–100 мкм симптомы появляются редко, тогда как при значениях 100–200 мкм появляется анорексия, рвота, раздражительность. У пациентов с уровнем аммиака выше 200 мкм симптомы прогрессируют до наступления комы [89, 90].

В исследованиях описана врожденная недостаточность каждого из пяти ферментов цикла мочевины: карбамоилфосфатсинтетазы (КФС), орнитинтранскарбамилазы (ОТК), аргининосукцинат-синтетазы (АСС), лиазы аргинино-янтарной

кислоты и аргиназы [91, 92]. Распространенность составляет 1 : 30 000, хотя эта цифра может быть заниженной, поскольку многие пациенты умирают еще до постановки диагноза [88].

Дефицит ОТК является наиболее распространенным нарушением цикла мочевины (встречается в 1 : 14 000). Передается как X-сцепленный признак [93, 94]. Фенотип заболевания крайне неоднороден: от полного отсутствия симптомов у гомозиготных мужчин (у них симптомы могут проявиться в более старшем возрасте) до острой неонатальной гипераммониемической комы [42, 95]. Исследователи предполагают, что полный дефицит ОТК проявляется рано (в неонатальном периоде), частичный дефицит ассоциирован с поздними проявлениями заболевания. Более 80% гетерозиготных женщин не имеют симптомов; в остальном тяжесть заболевания аналогична таковой у мужчин с частичным дефицитом ОТК [93]. Выявлено более 340 мутаций в гене ОТК, большинство из которых специфичны для отдельных семей. Причина широкой фенотипической гетерогенности, даже среди пациентов с одной и той же мутацией и в одной семье, до сих пор неясна, но, по-видимому, связана с сочетанием генетических факторов и факторов окружающей среды [92]. К клиническим проявлениям относятся летаргия, рвота, поведенческие и неврологические нарушения, а в тяжелых случаях – кома, отек головного мозга и смерть. Биохимические нарушения включают гипераммониемию, повышенный уровень глутамина в крови, снижение уровня цитруллина и оротовую ацидурию. Лица с легкими нарушениями цикла мочевины способны вести обычный образ жизни, но у них могут развиваться гипераммониемические кризы [42, 95–100]. Своевременная диагностика имеет важное значение для прогноза заболевания: раннее лечение снижает уровень аммиака в крови и приводит к полному выздоровлению.

Дефицит КФС также может проявляться во взрослом возрасте [101, 102], как и частичный дефицит одного из ее основных активаторов, N-АСС [103]. Дефицит АСС, называемый цитруллинемией, может встречаться у младенцев (тип I) и взрослых (тип II); нарушения психики чаще встречаются при II типе [104].

Синдром гипераммониемии – гиперорнитинемии – гомоцитруллинурии – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, возникающее в результате нарушения транспорта орнитина в митохондрии, где он катаболизируется орнитин-5-аминотрансферазой. Это приводит к накоплению орнитина в цитоплазме, ограничивая его функцию как субстрата для уреагеноза, хотя активность ферментов цикла мочевины сохраняется в норме. У детей и взрослых обычно наблюдаются неврологические нарушения (включая спастичность и клонус), эпизодическая спутанность сознания, судороги и умственная отсталость [105, 106]. Основным лечением является ограничение потребления белка и прием добавок орнитина.

Диагностика нарушений цикла мочевины основывается на клинических, биохимических и молекулярных данных. Для выявления специфических нарушений цикла мочевины и исключения других врожденных нарушений обмена веществ проводятся измерения уровня аммиака крови, кислотно-щелочного баланса, глюкозы, лактата, пирувата, кетонов, аминокислот плазмы и экскреции органических и оротовых кислот с мочой [88]. Пациенты редко страдают кетозом и гипогликемией, но могут иметь либо метаболический ацидоз, либо респираторный алкалоз. Гепатомегалия и умеренное повышение уровня аминотрансфераз в крови часто встречаются во время эпизодов острой гипераммониемии и имеют тенденцию к регрессу [88, 91, 107].

При подозрении на нарушения ферментов цикла мочевины, а также на другие врожденные нарушения обмена веществ следует рассмотреть возможность проведения биопсии печени для измерения уровня ферментов в гепатоцитах.

Как отмечалось выше, часто гипераммониемию провоцируют интеркуррентные инфекции как с наличием, так и без микроорганизмов, расщепляющих мочевины [8, 48, 104], лихорадка [8], полное парентеральное питание [47], желудочно-кишечное кровотечение [43], лечение стероидами [42], травма [44], применение средств от насекомых [100], прием вальпроевой кислоты [73–76, 100] или алкоголя [104]. Фактором риска развития НГЭ у восприимчивых пациенток может быть беременность и особенно послеродовой период [99]. В недавнем отчете описан случай, когда назначение диеты Аткинса (диеты с низким содержанием углеводов и высоким содержанием белков) выявило дефицит ОТК у взрослых пациентов [100].

Врожденными нарушениями обмена веществ, которые могут способствовать гипераммониемии, являются дефекты β -окисления жирных кислот, вызывающие дефицит карнитина, органическая ацидемия и нарушение метаболизма пирувата [88].

Лечение гипераммониемии

Некоторые методы лечения НГЭ подходят всем пациентам с гипераммониемией, другие предназначены только для пациентов с гипераммониемией, предположительно связанной с врожденными нарушениями обмена веществ. В таблице перечислены основные принципы лечения гипераммониемии.

Контроль повышенного внутричерепного давления. Основным препаратом для лечения повышенного внутричерепного давления является маннитол, который, как было показано, снижает смертность у пациентов с резко повышенным уровнем аммиака в крови [108].

Лечение гипераммониемии Treatment of hyperammonemia

1. Лечение при повышении внутричерепного давления
Эндотрахеальная интубация и гипервентиляция
Применение маннитола
Гипотермия
2. Ограничение продукции аммиака
Лактулоза
Антибиотики (метронидазол, рифаксимин)
Диета
3. Улучшение выведения аммиака
Гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация
Альтернативные пути метаболизма – бензоат натрия и фенилацетат натрия
L-орнитин-L-аспартат
4. Восполнение субстратов цикла мочевины*
Аргинина гидрохлорид
L-карнитин (профилактика вторичного дефицита)
5. Трансплантация печени

Примечание: * используется только при врожденных нарушениях обмена веществ.

Ограничение продукции эндогенного аммиака. Продукцию/абсорбцию аммиака в кишечнике уменьшают неабсорбируемые дисахариды. Они метаболизируются бактериями толстой кишки и снижают продукцию/абсорбцию аммиака следующими путями: за счет снижения pH кишечника, тем самым способствуя низкому люминальному соотношению $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$; прямым осмотическим механизмом, который увеличивает экскрецию азота с фекалиями; кислый pH, вызванный лактулозой, модифицирует флору толстой кишки, вытесняя бактерии, продуцирующие уреазу, участвующие в синтезе аммиака; не продуцирующими уреазу *Lactobacillus* [109].

Альтернативным методом лечения энцефалопатии являются антибиотики: лечение направлено на уменьшение массы кишечных бактерий, продуцирующих уреазу. Рифаксимин, неабсорбируемое производное антибиотика рифамицина, продемонстрировал эффективность в многочисленных клинических исследованиях [110]. Рифаксимин назначается в качестве препарата первой линии или дополнения к лечению неабсорбируемыми дисахаридами у пациентов с острой или хронической печеночной недостаточностью и энцефалопатией. Препарат не обладает токсичностью и побочными эффектами из-за минимальной абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Поскольку после белковой нагрузки гипераммониемии способствует преимущественно почечная, а не кишечная генерация NH_3 , потенциальной терапевтической целью является снижение почечного аммониегенеза. Проводится коррекция диеты, профилактика желудочно-кишечных кровотечений и увеличение выведения глутамина у пациентов с нарушениями цикла мочевины.

Увеличение выведения аммиака из организма. Если уровень аммиака в крови сохраняется >100 мкмоль/л и/или причина гипераммониемии остается неизвестной, следует заподозрить наличие у пациента врожденных нарушений обмена веществ. В этих случаях предпринимаются меры по активному удалению NH_3 , улучшению его метаболизма или снижению его продукции. Лечение включает диализ (перитонеальный диализ, гемодиализ или гемофильтрацию) [111, 112] и назначение лекарственных препаратов.

Проведение гемодиализа сопровождается высокой скоростью клиренса аммиака по сравнению с другими методами [112]; он может использоваться у новорожденных с гипераммониемической комой и аммиаком крови более 300 мкмоль/л вместе с назначением бензоата натрия или фенилацетата натрия для улучшения метаболизма NH_3 . Бензоат натрия конъюгируется с глицином с образованием гиппурата (бензоглицина), который фильтруется почками. Фенилацетат натрия конъюгируется с глутамином с образованием фенилацетилглутамина, который быстро выводится с мочой [90–92, 113]. Enns G.M. et al. [114] провели 25-летнее неконтролируемое исследование эффективности бензоата натрия и фенилацетата натрия при нарушениях цикла мочевины у новорожденных и взрослых. Выживаемость, связанная с эпизодами гипераммониемии, в исследовании составила 96%.

L-орнитин-L-аспартат (LOLA) обеспечивает важнейшие субстраты для синтеза глутамина и мочевины. Клинические исследования показали, что LOLA снижает уровень аммиака в крови за счет увеличения его детоксикации в мышцах [115].

Коррекция нарушений цикла мочевины. Нарушения цикла мочевины приводят к дефициту орнитина. Аргинин является непосредственным предшественником орнитина, он восполняет субстраты цикла мочевины [116] и предотвращает

катаболизм белков, способствуя выведению азота и увеличивая активность КФС I. У детей с врожденными нарушениями обмена веществ отсутствие аргинина приводило к быстрому возникновению симптомов гипераммониемии, а его назначение корригировало гипераммониемию [116, 117]. Кроме того, длительное наблюдение за пациентами с дефицитом лиазы аргинино-янтарной кислоты не выявило нарушений интеллектуального развития и улучшения биохимических показателей во время терапии добавками аргинина [118].

L-карнитин играет важную роль в промежуточном метаболизме жирных кислот и их транспорте через мембрану митохондрий. Это имеет значение для удаления накопленных токсичных метаболитов [88, 119]. В нескольких случаях при нарушении цикла мочевины со вторичным дефицитом карнитина его назначение уменьшало частоту эпизодов гипераммониемии [120, 121]. Как указано выше, карнитин эффективен в лечении НГЭ, вызванной вальпровой кислотой [81, 82].

Трансплантация печени. Трансплантация печени является важным хирургическим методом лечения нарушений цикла мочевины, при этом наблюдаемая кумулятивная выживаемость пациентов в течение 5 лет составляет более 90%, что превосходит показатели трансплантации печени при других заболеваниях [122–124]. Трансплантация печени успешно была проведена у пациентов с дефицитом ОТК, цитруллинемией и дефицитом КФС [124].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипераммониемическая энцефалопатия формируется под действием различных факторов. Модели энцефалопатии и фиброза/цирроза печени являются наиболее изученными. Однако приходится учитывать и другие (не связанные с циррозом) причины гипераммониемии. В клинической практике необходим взвешанный и дифференцированный подход не только к диагностике, но и к избранным направлениям терапии. Лечение пациентам должно назначаться с учетом причин повышения конечных продуктов метаболизма азота и воздействовать на все звенья патогенеза.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nevah M.J., Fallon M.B. Hepatic Encephalopathy, Hepatorenal Syndrome, Hepatopulmonary Syndrome, and Systemic Complications of Liver Disease. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease-2 Volume Set. Elsevier. 2010:1543–1555.
2. Wright G., Noiret L., Steven W.M. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: the basis of current and future therapies. *Liver International*. 2011;31(2):163–175.
3. Damink Olde S.W.M., Jalan R., Dejong C.H.C. Interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):169–181.
4. Oja S.S., Saransaari P., Korpi E.R. Neurotoxicity of Ammonia. *Neurochem Res*. 2017;42(3):713–720.
5. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. *Hepatology Research*. 2008;38(s1):S116–S121.
6. Mikkelsen A.C.D., Thomsen K.L., Mookerjee R.P. et al. The role of brain inflammation and abnormal brain oxygen homeostasis in the development of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2023;38(5):1707–1716.
7. Cheang H.K., Rangecroft L., Plant N.D. Hyperammonaemia due to Klebsiella infection in a neuropathic bladder. *Pediatr Nephrol*. 1998;12(8):658–659.
8. Samtoy B., DeBeukelaer M.M. Ammonia encephalopathy secondary to urinary tract infection with *Proteus mirabilis*. *Pediatrics*. 1980;65(2):294–297.
9. Diamond D.A., Blight A., Ransley P.G. Hyperammonemic encephalopathy: a complication associated with the prune belly syndrome. *J Urol*. 1989; 142:361–362.
10. Murray T., Comeau L.L. Hyperammonemic coma caused by *Providencia rettgeri* infection in a child with prune belly syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2001;2(2):178–180.
11. Ullman M.A., Haecker T.A., Medani C.R. Hyperammonemic encephalopathy and urinary obstruction. *N Engl J Med*. 1981;304(25):1546.
12. Drayna C.J., Titcomb C.P., Varma R.R. et al. Hyperammonemic encephalopathy caused by infection in a neurogenic bladder. *N Engl J Med*. 1981;304(13):766–768.
13. De Jonghe B., Janier V., Abderrahim N. et al. Urinary tract infection and coma. *Lancet*. 2002;360(9338):996.
14. Volpato S., Cavalieri M., Mari E. et al. An unusual case of hyperammonemia in a 83-year-old woman. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(6):506–508.

15. Sato S., Yokota C., Toyoda K. et al. Hyperammonemic encephalopathy caused by urinary tract infection with urinary retention. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):e78–79.
16. Goldstein B., Brown M.R., Hulbert W.C. et al. Hyperammonemic encephalopathy secondary to diphtheroid urinary tract infection in a patient with prune belly syndrome. *Crit Care Med.* 1991;19(4):578–586.
17. Nurmohamed S., Weenink A., Moeniralam H. et al. Hyperammonemia in generalized Mycobacterium genavense infection after renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7(3):722–723.
18. Schutze G.E., Edwards M.S., Adham B.I. et al. Hyperammonemia and neonatal herpes simplex pneumonitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9(10):749–750.
19. Furer V., Heyd J. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(7):557–559.
20. Kwan L., Wang C., Levitt L. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1674–1675.
21. Talamo G., Cavallo F., Zangari M. et al. Hyperammonemia and encephalopathy in patients with multiple myeloma. *Am J Hematol.* 2007;82(5):414–415.
22. Lora-Tamayo J., Palom X., Sarra J. et al. Multiple myeloma and hyperammonemic encephalopathy: review of 27 cases. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(6):363–369.
23. Ikewaki J., Ogata M., Imamura T. et al. Development of hyperammonemic encephalopathy in patients with multiple myeloma may be associated with the appearance of peripheral blood myeloma cells. *Leuk Lymphoma.* 2009;50(4):667–669.
24. Otsuki T., Yamada O., Sakaguchi H. et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines. *Leukemia.* 1998;12(7):1149–1158.
25. Vahora I., Panneerselvam E., Deokar A. Hyperammonemic Encephalopathy in Multiple Myeloma: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(1):e33626.
26. Matsuzaki H., Uchiba M., Yoshimura K. et al. Hyperammonemia in multiple myeloma. *Acta Haematol.* 1990;84(3):130–134.
27. Pérez Retortillo J.A., Marco F., Amutio E. et al. Hyperammonemic encephalopathy in multiple myeloma. *Haematologica.* 1998;83(10):956–957.
28. Mitchell R.B., Wagner J.E., Karpel J.E. et al. Syndrome of idiopathic hyperammonemia after high-dose chemotherapy: review of nine cases. *Am J Med.* 1988;85(5):662–667.
29. Davies S.M., Szabo E., Wagner J.E. et al. Idiopathic hyperammonemia: a frequently lethal complication of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(6):1119–1125.
30. Tse N., Cederbaum S., Glaspy J.A. Hyperammonemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Hematol.* 1991;38(2):140–141.
31. Moffatt-Bruce S.D., Pesavento T., Vigeret J.V. et al. Successful management of immunosuppression in a patient with severe hyperammonemia after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27(7):801–803.
32. Lichtenstein G.R., Yang Y.X., Nunes P.S. et al. Fatal hyperammonemia after orthotopic lung transplantation. *Ann Intern Med.* 2000;132(4):283–287.
33. Snyder M.J., Bradford W.D., Kishnani P.S. et al. Idiopathic hyperammonemia following an unrelated cord blood transplant for mucopolysaccharidosis I. *Pediatr Dev Pathol.* 2003;6(1):78–83.
34. Rosario M., Werlin S.L., Lauer S.J. Hyperammonemic encephalopathy after chemotherapy. Survival after treatment with sodium benzoate and sodium phenylacetate. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25(4):682–684.
35. Metzeler K.H., Boeck S., Christ B. Et al. Idiopathic hyperammonemia (IHA) after dose-dense induction chemotherapy for acute myeloid leukemia: Case report and review of the literature. *Leuk Res.* 2009;33(7):e69–72.
36. Nott L., Price T.J., Pittman K. et al. Hyperammonaemic encephalopathy associated with rituximab-containing chemotherapy. *Intern Med J.* 2008;38(10):800–803.
37. Liaw C.C., Wang H.M., Wang C.H. et al. Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection. *Anticancer Drugs.* 1999;10(3):275–281.
38. Toyokawa A., Nakajima T., Inui K. et al. A case of hyperammonemia with encephalopathy related to FOLFIRI chemotherapy for advanced colon cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2009;36(7):1167–1169.
39. Yeh K.H., Cheng A.L. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer.* 1997;75:464–465.
40. Clay A.S., Hainline B.E. Hyperammonemia in the ICU. *Chest.* 2007;132(4):1368–1378.
41. Hawkes N.D., Thomas G.A., Jurewicz A. et al. Non-hepatic hyperammonemia: an important, potentially reversible cause of encephalopathy. *Postgrad Med J.* 2001;77(913):717–722.
42. Summar M.L., Barr F., Sheila Dawling S. et al. Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin.* 2005;21(4):S1–8.
43. Trivedi M., Zafar S., Spalding M.J. et al. Ornithine transcarbamylase deficiency unmasked because of gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32:340–343.
44. Adamek M.U., Brass H., Karbach U. A rare cause of hepatic coma. *Med Klin (Munich).* 2001;96(4):234–237.
45. Seashore J.H., Seashore M.R., Riely C. Hyperammonemia during total parenteral nutrition in children. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 1982;6(2):114–118.
46. Grazer R.E., Sutton J.M., Friedstrom S. et al. Hyperammonemic encephalopathy due to essential amino acid hyperalimentation. *Arch Intern Med.* 1984;144(11):2278–2279.
47. Felig D.M., Brusilow S.W., Boyer J.L. Hyperammonemic coma due to parenteral nutrition in a woman with heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency. *Gastroenterology.* 1995;109(1):282–284.
48. Mundy A.R. Metabolic complications of urinary diversion. *Lancet.* 1999;353(9167):1813–1814.
49. Koo H.P., Avolio L., Duckett J.W. Long-term results of ureterosigmoidostomy in children with bladder exstrophy. *J Urol.* 1996;156(6):2037–2040.
50. Silberman R. Ammonia intoxication following ureterosigmoidostomy in a patient with liver disease. *Lancet.* 1958;2(7053):937–939.
51. Egense J., Schwartz M. Recurrent hepatic coma following ureterosigmoidostomy. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1970;7:149–152.
52. Mortensen E., Lyng G., Juhl E. et al. Ammonia-induced coma after ureterosigmoidostomy. *Lancet.* 1972;1(7758):1024.
53. Hampel D.J., Stoll J., Nibbe Lutz N. et al. Hyperammonaemic encephalopathy and severe metabolic acidosis in a patient with chronic renal insufficiency years after ureterosigmoidostomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(9):2713–2719.
54. McDougal W.S. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol.* 1992;147(5):1199–1208.
55. Kaveggia F.F., Thompson J.S., Schafer E.C. et al. Hyperammonemic encephalopathy in urinary diversion with urea-splitting urinary tract infection. *Arch Intern Med.* 1990;150(11):2389–2392.
56. Van Laethem J.L., Gay F., Franck N. et al. Hyperammonemic coma in a patient with ureterosigmoidostomy and normal liver function. *Dig Dis Sci.* 1992;37(11):1754–1756.
57. Stringer M.D. The clinical anatomy of congenital portosystemic venous shunts. *Clinical Anatomy.* 2008;21(2):147–157.
58. Howard E.R., Davenport M. Congenital extrahepatic portocaval shunts—the Abernethy malformation. *J Pediatr Surg.* 1997;32(3):494–497.
59. Uchino T., Matsuda I., Endo F. The long-term prognosis of congenital portosystemic venous shunt. *J Pediatr.* 1999;135(2):254–256.
60. Pocha C., Maliakkal B. Spontaneous intrahepatic portal-systemic venous shunt in the adult: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2004;49(7–8):1201–1206.

61. Watanabe A. Portal-systemic encephalopathy in non-cirrhotic patients: Classification of clinical types, diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2000;15(9):969–979.
62. Minguez B. et al. Noncirrhotic portal vein thrombosis exhibits neuropsychological, and MR changes consistent with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2006;43(4):707–714.
63. Yadav S.K. Encephalopathy assessment in children with extra-hepatic portal vein obstruction with MR, psychometry and critical flicker frequency. *J Hepatol*. 2010;52(3):348–354.
64. Morgan G., Superina R. Congenital absence of the portal vein: two cases and a proposed classification system for portasystemic vascular anomalies. *J Pediatr Surg*. 1994;29(9):1239–1241.
65. Ding A., Lee A., Callender M. et al. Hepatic encephalopathy as an unusual late complication of transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion for non-cirrhotic portal hypertension caused by nodular regenerative hyperplasia in an HIV-positive patient on highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2010;21(1):71–72.
66. Shah S.M., Roberts P.J., Watson C.J.E. et al. Relapsing encephalopathy following small bowel transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1565–1566.
67. Dealberto M.-J.C.C. Valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy: review of 14 cases in the psychiatric setting. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(6):330–337.
68. Verrotti A., Trotta D., Morgese G. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2002;17(4):367–373.
69. Murphy J.V., Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol*. 1982;39(9):591–592.
70. Gerstner T., Buesing D., Longin E. et al. Valproic acid induced encephalopathy – 19 new cases in Germany from 1994 to 2003 – a side effect associated to VPA-therapy not only in young children. *Seizure*. 2006;15(6):443–448.
71. Chan Y.C., Tse M.L., Lau F.L. Two cases of valproic acid poisoning treated with L-carnitine. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(12):967–969.
72. Yehya N., Saldarini C.T., Koski M.E. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43(8):926–927.
73. Tokatli A., Coşkun T., Cataltepe S. et al. Valproate-induced lethal hyperammonaemic coma in a carrier of ornithine carbamoyltransferase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(5):836–837.
74. Wylam M.E., Kennedy C.C., Hernandez N.M. et al. Fatal hyperammonaemia caused by *Mycoplasma hominis*. *Lancet*. 2013;382(9908):956.
75. Ellaway C.J., Bennetts B., Tuck R.R. et al. Clumsiness, confusion, coma, and valproate. *Lancet*. 1999;353(9162):1408.
76. Honeycutt D., Callahan K., Rutledge L. et al. Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology*. 1992;42(3Pt1):666–668.
77. Wadzinski J., Franks R., Roane D. et al. Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy. *J Am Board Fam Med*. 2007;20(5):499–502.
78. Sztajnkrzyer M.D. Valproic acid toxicity: overview and management. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):789–801.
79. Camiña M.F., Rozas I., Castro-Gago M. et al. Alteration of renal carnitine metabolism by anticonvulsant treatment. *Neurology*. 1991;41(9):1444–1448.
80. Hamer H.M., Knake S., Schomburg U. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy in the presence of topiramate. *Neurology*. 2000;54(1):230–232.
81. Böhles H., Sewell A.C., Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia. *Acta Paediatr*. 1996;85(4):446–449.
82. Bohan T.P., Helton E., McDonald I. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001;56(10):1405–1409.
83. Ryder K.W., Olson J.F., Kahnoski R.J. et al. Hyperammonemia after transurethral resection of the prostate: a report of 2 cases. *J Urol*. 1984;132(5):995–997.
84. Ambrosetto G., Riva R., Baruzzi A. Hyperammonemia in asterix induced by carbamazepine: two case reports. *Acta Neurol Scand*. 1984;69(3):186–189.
85. Bertrand P., Faro A., Cantwell P. et al. Intravenous ribavirin and hyperammonemia in an immunocompromised patient infected with adenovirus. *Pharmacotherapy*. 2000;20(10):1216–1220.
86. Sekas G., Paul H.S. Hyperammonemia and carnitine deficiency in a patient receiving sulfadiazine and pyrimethamine. *Am J Med*. 1993;95(1):112–113.
87. Mäkelä A.L., Lang H.P. Korpela Toxic encephalopathy with hyperammonaemia during high-dose salicylate therapy. *Acta Neurol Scand*. 1980;61(3):146–156.
88. Treem W.R. Inherited and acquired syndromes of hyperammonemia and encephalopathy in children. *Semin Liver Dis*. 1994;14(3):236–258.
89. Brenningstall G.N. Neurologic syndromes in hyperammonemic disorders. *Pediatr Neurol*. 1986;2(5):253–262.
90. Batshaw M.L., Brusilow S.W. Treatment of hyperammonemic coma caused by inborn errors of urea synthesis. *J Pediatr*. 1980;97(6):893–900.
91. Brusilow S.W., Maestri N.E. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr*. 1996; 43:127–170.
92. Burton B.K. Urea cycle disorders. *Clin Liver Dis*. 2000;4(4):815–830.
93. Yamaguchi S., Brailley L.L., Morizono H. et al. Mutations and polymorphisms in the human ornithine transcarbamylase (OTC) gene. *Hum Mutat*. 2006;27(7):626–632.
94. Arranz J.A., Riudor E., Marco-Marín C. et al. Estimation of the total number of disease-causing mutations in ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency. Value of the OTC structure in predicting a mutation pathogenic potential. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):217–226.
95. Atiq M., Holt A.F., Safdar K. et al. Adult onset urea cycle disorder in a patient with presumed hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(2):213–214.
96. Lien J., Nyhan W.L., Barshop B.A. Fatal initial adult-onset presentation of urea cycle defect. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1777–1779.
97. Finkelstein J.E., Hauser E.R., Leonard C.O. et al. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients. *J Pediatr*. 1990;117(6):897–902.
98. Myers J.H., Shook J.E. Vomiting, ataxia, and altered mental status in an adolescent: late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Emerg Med*. 1996;14(6):553–557.
99. Arn P.H., Hauser E.R., Thomas G.H. et al. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med*. 1990;322(23):1652–1655.
100. Ben-Ari Z., Hauser E.R., Thomas G.H. et al. Adult-onset ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency unmasked by the Atkins' diet. *J Hepatol*. 2010;52(2):292–295.
101. Lo W.D., Sloan H.R., Sotos J.F. et al. Late clinical presentation of partial carbamyl phosphate synthetase I deficiency. *Am J Dis Child*. 1993;147(3):267–269.
102. Call G., Seay A.R., Sherry R. et al. Clinical features of carbamyl phosphate synthetase-I deficiency in an adult. *Ann Neurol*. 1984;16(1):90–93.
103. Elpeleg O., Shaag A., Ben-Shalom E. et al. N-acetylglutamate synthase deficiency and the treatment of hyperammonemic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2002;52(6):845–849.
104. Ishikawa F., Nakamura M., Kato M. et al. Reversibility of serum NH3 level in a case of sudden onset and rapidly progressive case of type 2 citrullinemia. *Intern Med*. 2000;39(11):925–929.
105. Salvi S., Santorelli F.M., Bertini E. et al. Clinical and molecular findings in hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Neurology*. 2001;57(5):911–914.

106. Lemay J.F., Lambert M.A., Mitchell G.A. et al. Hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinuria syndrome: Neurologic, ophthalmologic, and neuropsychologic examination of six patients. *The Journal of Pediatrics*. 1992;121(5, Part 1):725–730.
107. Tokatli A., Coşkun T., Ozalp I. et al. Fifteen years' experience with 212 hyperammonaemic cases at a metabolic unit. *J Inherit Metab Dis*. 1991;14(5):698–706.
108. Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis*. 2003;23(3):271–282.
109. Als-Nielsen B., Gluud L.L., Gluud C. et al. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7447):1046.
110. Bass M.M. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(12):1071–1081.
111. Chang M.Y., Fang J.T., Chen Y.C. et al. Continuous venovenous haemofiltration in hyperammonaemic coma of an adult with non-diagnosed partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1282–1284.
112. Rutledge S.L., Havens P.L., Haymond M.W. et al. Neonatal hemodialysis: effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. *J Pediatr*. 1990;116(1):125–128.
113. Batshaw M.L., MacArthur R.B., Tuchman M. et al. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr*. 2001;138(1 Suppl):S46–S4; discussion S54–S5.
114. Enns G.M., Berry S.A., Berry G.T. et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2282–2292.
115. Jiang Q., Jiang X.-H., Zheng M.-H. et al. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):9–14.
116. Brusilow S.W. Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis. *J Clin Invest*. 1984;74(6):2144–2148.
117. Brusilow S.W., Danney M., Waber L.J. et al. Treatment of episodic hyperammonemia in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med*. 1984;310(25):1630–1634.
118. Widhalm K., Koch S., Scheibenreite S. et al. Long-term follow-up of 12 patients with the late-onset variant of argininosuccinic acid lyase deficiency: no impairment of intellectual and psychomotor development during therapy. *Pediatrics*. 1992;89(6 Pt 2):1182–1184.
119. Malaguamera M., Pistone G., Astuto M. L-Carnitine in the treatment of mild or moderate hepatic encephalopathy. *Dig Dis*. 2003;21(3):271–275.
120. Ohtani Y., Ohyanagi K., Yamamoto S. et al. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr*. 1988;112(3):409–414.
121. Mori T., Tsuchiyama A., Nagai K. et al. A case of carbamylphosphate synthetase-I deficiency associated with secondary carnitine deficiency – L-carnitine treatment of CPS-I deficiency. *Eur J Pediatr*. 1990;149(4):272–274.
122. Todo S., Starzl T.E., Zakis A. et al. Orthotopic liver transplantation for urea cycle enzyme deficiency. *Hepatology*. 1992;15(3):419–422.
123. Tessler F.N., Gehring B.J., Gomes A.S. et al. Diagnosis of portal vein thrombosis: value of color Doppler imaging. 1991;157(2):293–296.
124. Ikeda S., Yazaki M., Takei Y. et al. Type II (adult onset) citrullinaemia: clinical pictures and the therapeutic effect of liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):663–670.