

УДК 616.12-008.313.2:612.015.347(547.466.45+577.151.4)]616-08-59-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРАММОНИЕМии У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

А.А.Пан, И.В.Зайкова-Хелимская, С.А.Алексеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковых тахикардий. Несмотря на установленную связь гипераммониемии с нарушением сердечного ритма данные об оценке уровня аммиака у пациентов с ФП в отечественных и мировых базах медицинской литературы в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Оценить уровень аммиака в крови у больных с фибрилляцией предсердий и эффективность стандартной терапии в сочетании с L-орнитин-L-аспаратом у пациентов с фибрилляцией предсердий и гипераммониемией. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 88 больных с постоянной или персистирующей формой ФП (47 женщин, 41 мужчин в возрасте $69,9 \pm 2,2$ лет), которым оценивали содержание аммиака в капиллярной крови (портативный анализатор PocketChem BA PA 4140), а также уровни усталости и активного внимания с помощью валидизированных опросников «Шкала оценки усталости» и «Тест связи чисел». Среди 36 отобранных пациентов с ФП и гипераммониемией, получавших 10-дневный курс лечения, были выделены две рандомизированные группы: пациенты первой группы ($n=18$) получали стандартную терапию (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты), пациенты второй группы ($n=18$) – дополнительную терапию (L-орнитин-L-аспарат) для снижения гипераммониемии. **Результаты.** В ходе исследования у 79,55% из 88 пациентов была выявлена гипераммониемия, среднее значение показателя составило $146 \pm 5,45$ мкг/дл (при норме до 75 мкг/дл). Уровень аммиака у женщин ($115,97 \pm 6,78$ мкг/дл) оказался достоверно ниже, чем у мужчин ($150,90 \pm 6,62$ мкг/дл) ($p=0,001$). В динамике на фоне стандартной терапии у пациентов первой группы уровень аммиака статистически значимо не изменился ($153,63 \pm 7,45$ мкг/дл и $161,53 \pm 9,55$ мкг/дл ($p=0,103$)), ухудшился уровень активного внимания ($p=0,031$), прогрессировала ментальная усталость ($p=0,06$). У больных второй группы зафиксировано снижение уровня аммиака со $158,44 \pm 8,91$ мкг/дл до $123,94 \pm 11,9$ мкг/дл ($p=0,035$), улучшение активного внимания ($p=0,002$), снижение усталости ($p=0,02$). **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и коррекции гипераммониемии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: гипераммониемия, фибрилляция предсердий, усталость, L-орнитин-L-аспарат.

CLINICAL SIGNIFICANCE AND POSSIBILITIES FOR CORRECTION OF HYPERAMMONEMIA IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

A.A.Pan, I.V.Zaikova-Khelimskaia, S.A.Alekseenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Atrial fibrillation (AF) is the most common type of supraventricular tachyarrhythmia.

Контактная информация

Анастасия Александровна Пан, ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, Россия, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35. E-mail: gjpbnnbdd@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anastasiya A. Pan, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 35 Muravyov-Amursky Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: gjpbnnbdd@mail.ru

Для цитирования:

Пан А.А., Зайкова-Хелимская И.В., Алексеев С.А. Клиническое значение и возможности коррекции гипераммониемии у больных с фибрилляцией предсердий // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.85–92. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

For citation:

Pan A.A., Zaikova-Khelimskaia I.V., Alekseenko S.A. Clinical significance and possibilities for correction of hyperammonemia in patients with atrial fibrillation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):85–92 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-85-92

Despite the established link between hyperammonemia and cardiac rhythm disorders, data on ammonia levels in patients with AF are currently lacking in both domestic and international medical literature. **Aim.** To assess the ammonia levels in the blood of patients with atrial fibrillation and evaluate the effectiveness of standard therapy combined with L-ornithine-L-aspartate in patients with atrial fibrillation and hyperammonemia. **Materials and methods.** The study involved 88 patients with permanent or persistent forms of AF (47 women, 41 men, aged 69.9 ± 2.2 years), who underwent assessment of ammonia levels in capillary blood (using the portable analyzer PocketChem BA PA 4140), as well as levels of fatigue and active attention using validated "Fatigue Assessment Scale" and "Number Connection Test". Among 36 selected patients with AF and hyperammonemia, undergoing a 10-day treatment course, two randomized groups were formed: the first group ($n=18$) received standard therapy (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, antiarrhythmic, diuretic, anticoagulant drugs), and the second group ($n=18$) received additional therapy (L-ornithine-L-aspartate) to reduce hyperammonemia. **Results.** Hyperammonemia was detected in 79.55% of the 88 patients, with an average value of 146 ± 5.45 $\mu\text{g/dL}$ (normal up to 75 $\mu\text{g/dL}$). Ammonia levels in women (115.97 ± 6.78 $\mu\text{g/dL}$) were significantly lower than in men (150.90 ± 6.62 $\mu\text{g/dL}$) ($p=0.001$). During the standard therapy, ammonia levels in the first group did not change significantly (153.63 ± 7.45 $\mu\text{g/dL}$ to 161.53 ± 9.55 $\mu\text{g/dL}$; $p=0.103$), active attention levels worsened ($p=0.031$), and mental fatigue progressed ($p=0.06$). The second group of patients showed a decrease in ammonia levels from 158.44 ± 8.91 $\mu\text{g/dL}$ to 123.94 ± 11.9 $\mu\text{g/dL}$ ($p=0.035$), improved active attention ($p=0.002$), and decreased fatigue ($p=0.02$). **Conclusion.** The results indicate the appropriateness of assessing ammonia levels in the blood of patients with atrial fibrillation and correcting hyperammonemia in this category of patients.

Key words: hyperammonemia, atrial fibrillation, fatigue, L-ornithine-L-aspartate.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной разновидностью наджелудочковых тахикардий и в общей популяции составляет 1-2% [1]. Данное нарушение ритма имеет значительные последствия для здоровья, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне, являясь основным фактором риска тромбоэмболических инсультов, сердечной недостаточности и смертности [2, 3].

Аммиак является одним из конечных продуктов катаболизма белка. Его метаболизация происходит преимущественно в клетках печени и мышечной ткани путем синтеза мочевины и глутамина, которые выводятся из организма с мочой, калом и выдыхаемым воздухом [4]. Симптомы хронической интоксикации аммиаком наблюдаются при превышении содержания показателя в 2–3 раза, но даже незначительное его повышение (на 30–50%) оказывает неблагоприятное воздействие на организм, а именно на центральную нервную систему, печень, иммунную систему, мышечную ткань [5].

Негативное влияние гипераммониемии (ГА) на нервную систему сопровождается образованием дефектных нейротрансмиттеров, приводящих к изменению активности серотонин- и глутаматергической систем, с нарастанием активности последней, что клинически проявляется головными болями, быстрой утомляемостью, нарушением циркадных ритмов, снижением активного внимания [6, 7].

Негативные последствия повышенного уровня аммиака можно наблюдать и со стороны поперечнополосатой мускулатуры. ГА активирует протеолиз скелетных мышц посредством аутофагии и усиливает экспрессию миостатина, который не только мощно подавляет рост мышечной массы, но и приводит к её уменьшению, что клинически проявляется синдромом саркопении. Кроме того, аммиак деполяризует мембранный потенциал, это приводит к снижению воз-

будимости мышечных волокон в ответ на электрическую стимуляцию и сократимости мышц [8, 9]. Учитывая, что миокард является мышечной тканью, не исключаются подобные процессы в кардиомиоцитах. Было доказано, что при сердечной недостаточности (СН) уровень аммиака выше, чем у пациентов без СН [10].

В свою очередь, ГА вызывает окислительный стресс в организме, который активирует дополнительные пути развития СН [10]. Формируется порочный круг. Известно, что при фибрилляции предсердий и СН уровень мозгового натрийуретического гормона NT-pro-BNP значительно выше, чем у пациентов без ФП, что свидетельствует о более неблагоприятном течении и исходе СН [11]. В российском исследовании зафиксирована связь между уровнем NT-pro-BNP и уровнем азота мочевины [12]. Установлено, что препараты, направленные на снижение аммиака, могут предотвращать и подвергать обратному процессу развития кардиомиопатий, путем ослабления воздействия окислительного стресса на миокард [10]. Данные об оценке уровня аммиака у пациентов с ФП в отечественных и мировых базах медицинской литературы в настоящее время отсутствуют.

Цель работы состояла в оценке уровня аммиака в крови у больных с фибрилляцией предсердий и эффективности стандартной терапии в сочетании с L-орнитин-L-аспаратом у пациентов с ФП и гипераммониемией.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года. План исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ДВГМУ

Минздрава России (протокол №1 от 15.11.2023 года).

Первоначальная задача исследования заключалась в оценке уровня аммиака в крови у лиц с постоянной или персистирующей формой ФП. В сплошном эпидемиологическом исследовании приняли участие 88 больных (47 женщин, 41 мужчин в возрасте $69,9 \pm 2,2$ лет), госпитализированных в кардиологическое отделение ЧУЗ «КБ «РЖД Медицина» г. Хабаровск».

На втором этапе исследования проводилась оценка динамики аммиака, уровня усталости, активного внимания до и после 10-дневного курса лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий и гипераммониемией. Согласие для проведения дальнейшего исследования дали 36 пациентов, которые соответствовали критериям включения и не имели факторов, относящихся к критериям невключения, исключения. Критерии включения были следующими: согласие пациента на участие в исследовании, наличие постоянной или персистирующей формы ФП, больные, у которых уровень аммиака превышал норму более чем в два раза. Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании, отсутствие постоянной или персистирующей формы ФП, возраст старше 75 лет, лихорадящие больные, перенесенные в течение последнего месяца острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек 4-5 стадий, оперативные вмешательства на сердце менее 1 года, выраженные когнитивные нарушения. Критерии исключения: выявленные во время госпитализации острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, инфекционный эндокардит, повышение температуры тела, спонтанное восстановление синусового ритма, больные, не прошедшие полный курс приёма L-орнитина-L-аспартата. Среди пациентов с ФП и ГА были выделены две рандомизированные группы: пациенты первой группы ($n=18$) получали стандартное лечение (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антиаритмические, мочегонные, антикоагулянтные препараты), пациенты второй группы ($n=18$) – дополнительную терапию L-орнитин-L-аспартатом в дозе 5 граммов 3 раза в день после еды курсом в 10 дней (производитель Merz Pharma, Германия). L-орнитин-L-аспартат является базисным препаратом, позволяющим в качестве моно- или поли-терапии корректировать уровень гипераммониемии. Стабильная соль орнитина и аспарагиновой кислоты предоставляет важный субстрат синтеза для глутамина и мочевины, основных компонентов дезаминирования [4]. Препарат официально зарегистрирован на территории Российской Федерации и разрешен клиническими рекомендациями для лечения ГА [4].

Больным через 10 дней проводился повторный забор крови для определения уровня аммиака. Кроме этого, всем пациентам были проведены лабораторные и инструментальные исследования согласно стандарту оказания медицинской помощи при ФП.

Для оценки уровня усталости пациенты заполняли валидизированный опросник «Шкала оценки усталости» (Fatigue Assessment Scale), который состоял из 10 вопросов. При подсчете результатов использовалась пятибалльная шкала Лайкерта в диапазоне от 1 («никогда») до 5 («всегда»). Показатели ≥ 22 баллов свидетельствовали о наличии усталости. Преимущества данного опросника в том, что он включает в себя оценку как физической, так и ментальной усталости [13]. Для оценки уровня активного внимания использовался стандартизированный опросник «Тест связи чисел» (ТСЧ). Больной на время в порядке возрастания соединял цифры от 1 до 25. Прохождение ТСЧ более чем за 40 секунд свидетельствовало о наличии нарушения активного внимания [14].

Уровень аммиака капиллярной крови оценивали с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 4140 (производитель Arkray Factory Inc., Япония). Норма аммониемии определялась по инструкции, прилагаемой к тест-полоскам Ammonia Test Kit II (производитель Arkray Factory Inc., Япония), и соответствовала диапазону от 0 до 75 мкг/дл. Степень тяжести ГА определялась согласно классификации Российского консенсуса «Гипераммониемия у взрослых»: I степень (лёгкая) – уровень аммиака до 140 мкг/дл, II степень (средняя) – до 280 мкг/дл, III степень (тяжёлая) – более 280 мкг/дл [4]. В аппарате используется метод одноволновой рефлексивной фотометрии. Диапазон измерений включает от 10 до 400 мкг/дл. Методика исследования включала забор капиллярной крови из пальца натошак, далее образец биологического материала с помощью стеклянного капилляра переносился на тест-полоску, и через 3 минуты 20 секунд результат анализа высвечивался на экране прибора. Во избежание некорректных результатов, во время забора крови не допускались интенсивные надавливающие, массажные, растирающие движения на палец исследуемого.

Оценка нормальности распределения всех переменных перед проведением анализа производилась с помощью метода Колмогорова-Смирнова. Для представления данных использовали среднюю величину показателя (M) и значение ошибки средней ($\pm m$). Достоверность различий между данными двух несвязанных групп определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни, достоверность изменений данных связанных групп в динамике оценивали методом Вилкоксона. Сравнение групп по качественному признаку проводилось с использованием точного критерия Фишера двустороннего. Номинальные и порядковые переменные на проверку ассоциации и статистической значимости осуществлялись путем метода Кенделла. Наличие и степень ассоциации вышеописанных переменных с ГА подвергались оценке корреляции Спирмена с расчётом коэффициента степени ассоциации и r-значения для оценки значимости связи. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistic,

v.24.0., США. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 88 больных с фибрилляцией предсердий у 70 (79,55%) выявлен повышенный уровень аммиака. Среднее значение показателя составило $146 \pm 5,45$ мкг/дл (при норме до 75 мкг/дл). По степени тяжести гипераммониемии распределение было следующим: I степень составила 56,52%, II степень – 39,13%, III степень – 4,35%.

Были отмечены гендерные особенности распределения ГА в возрастно-половой структуре. Установлено, что в возрасте 45-59 лет среди всех пациентов 90% случаев повышенного уровня аммиака приходилось на мужчин и всего 10% на женщин; в возрасте 60-74 лет распространённость ГА у обоих полов находилась в равном соотношении – 48,57% у мужчин и 51,43% у женщин; в возрасте 75-90 лет в 72% случаев превалировало патологическое значение показателя у женщин. В ходе сравнительного анализа было выявлено, что у женщин уровень аммиака ($115,97 \pm 6,78$ мкг/дл) был достоверно ниже, чем у мужчин ($150,90 \pm 6,62$ мкг/дл)

($p=0,001$).

Нами не установлено статистически значимых корреляций между уровнем аммиака крови и другими лабораторными исследованиями (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), а также с такими показателями как возраст, индекс массы тела, данные трансторакальной эхокардиографии (толщина стенки левого желудочка, размеры камер сердца, состояние клапанного аппарата, давление в легочной артерии), сопутствующие заболевания, оперативные вмешательства на сердце в анамнезе, стадия хронической сердечной недостаточности.

В динамике через 10 дней у пациентов первой группы уровень аммиака в крови не имел статистически значимых различий и составил: до лечения – $153,63 \pm 7,45$ мкг/дл, после – $161,53 \pm 9,55$ мкг/дл ($p=0,103$). Отмечалось ухудшение активного внимания с $125,06 \pm 9,13$ секунд до $135,22 \pm 9,31$ секунд ($p=0,031$), снижение уровня общей усталости за счет физического показателя с $28,28 \pm 1,49$ баллов до $24,61 \pm 1,36$ баллов ($p=0,001$), при этом прослеживалась тенденция к прогрессированию ментальной усталости: с $12,94 \pm 1,03$ баллов до $14,83 \pm 0,91$ баллов ($p=0,06$) (рис. 1).

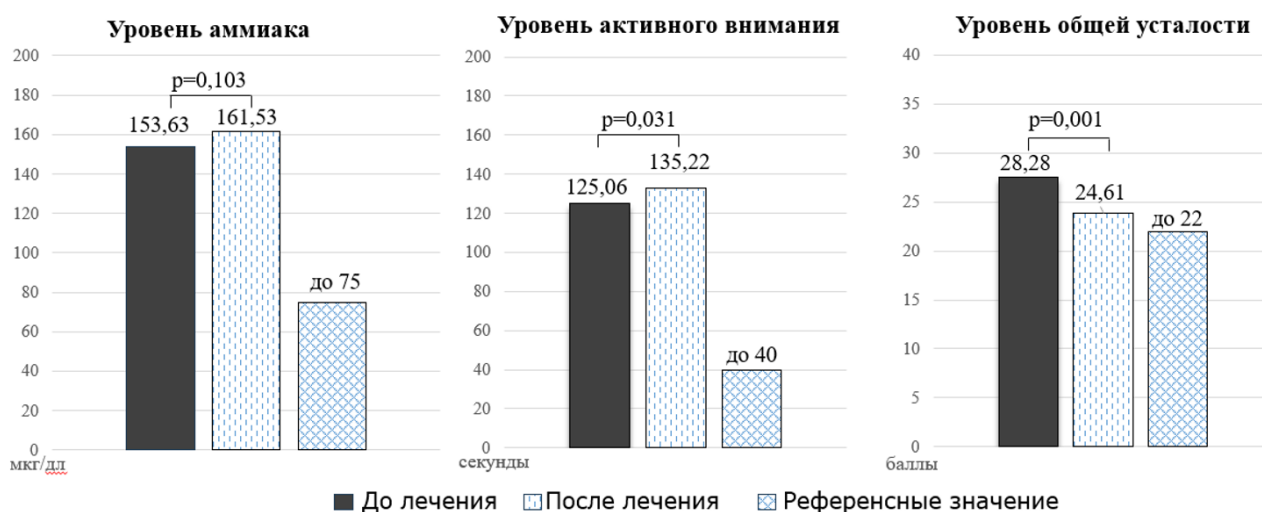


Рис. 1. Динамика уровня аммиака, активного внимания, усталости у пациентов первой группы ($n=18$), получавших в течение 10 дней стандартную терапию.

Примечание: p – значимость различий показателя до и после лечения (парный метод Вилкоксона).

У пациентов второй группы зафиксировано значимое уменьшение уровня аммиака со $158,44 \pm 8,91$ мкг/дл до $123,94 \pm 11,9$ мкг/дл ($p=0,035$), уровня общей усталости с $31,44 \pm 1,76$ балла до $25,56 \pm 1,93$ балла ($p=0,02$), в том числе физического и ментального показателей, с $19,5 \pm 1,03$ баллов до $13,44 \pm 0,94$ баллов ($p=0,006$) и с $14 \pm 0,9$ баллов до $12,83 \pm 1,02$ баллов ($p=0,016$) соответственно; улучшение активного внимания со

$154,56 \pm 16,26$ секунд до $132,72 \pm 14,15$ секунд ($p=0,002$) (рис. 2). При этом если до начала лечения LOLA корреляции между активным вниманием и общей усталостью не было найдено ($r=0,321$, $p=0,194$), то после лечения выявлена достоверная умеренно положительная ассоциация между вышеперечисленными показателями ($r=0,495$, $p=0,037$), что является дополнительным критерием эффективного лечения.



Рис. 2. Динамика уровня аммиака, активного внимания, усталости у пациентов второй группы (n=18), получавших в течение 10 дней дополнительный к стандартной терапии препарат LOLA.

Примечание: p – значимость различий показателя до и после лечения (парный метод Вилкоксона).

Полученная разница уровней ментальной усталости и активного внимания, свидетельствуют о том, что препарат L-орнитин-L-аспартат оказывает положительное влияние на данные показатели. В ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция ГА и уровня усталости, показана эффективность данного препарата [15, 16]. В нашем исследовании у пациентов, принимающих L-орнитин-L-аспартата, в динамике улучшилось активное внимание, и снизился уровень ментальной усталости, что является существенным фактом для больных, длительно страдающих хроническим заболеванием и, зачастую, нестабильным эмоциональным фоном. L-орнитин-L-аспартат обладает анаболическим действием на мышцы, мембраностабилизирующим эффектом, увеличивает энергетический потенциал клеток, усиливает утилизацию молочной кислоты, способствует нормализации кислотно-основного равновесия внутри клетки, повышает синтез L-аргинина и оксида азота, что приводит к замедлению саркопении [4, 17]. Кроме того, входящий в состав препарата аспартат встраивается в цикл Кребса, увеличивая синтез макроэргов, снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера для токсических веществ [4].

Гипераммониемия создает неблагоприятные условия для работы сердечной мышцы, приводит к развитию окислительного стресса, «стресса» эндоплазматического ретикула, оказывает ингибирующее действие на синтез белка в кардиомиоцитах [10]. При физических нагрузках поступление аммиака в кровь может увеличиваться в четыре раза [10], фибрилляция предсердий представляет избыточную нагрузку для миокарда.

Полученные нами данные о наличии ГА у пациентов с фибрилляцией предсердий представляют клини-

ческий интерес, так как ГА может являться фактором, ухудшающим работу сердца. При назначении стандартной терапии в лечении фибрилляции предсердий отмечалась тенденция к увеличению уровня гипераммониемии, а значит, сохранялись более неблагоприятные условия для работы миокарда. Дополнительная терапия L-орнитина-L-аспартатом снижала исходно повышенный уровень аммиака у пациентов с ФП. Вышеперечисленные эффекты препарата непосредственно создают благоприятный фон для работы сердца и организма в целом. Для уточнения влияния ГА на сердечную деятельность у пациентов с ФП необходимо проведение дальнейших исследований.

Выводы

Впервые у пациентов с постоянной или персистирующей формой фибрилляции предсердий проведена оценка уровня аммиака в крови и установлена высокая частота выявления гипераммониемии (79,07%), при этом значение данного показателя у мужчин было выше, чем у женщин.

Стандартная терапия при фибрилляции предсердий в динамике сопровождалась нарастанием уровня аммиака, ухудшением активного внимания и прогрессированием ментальной усталости, а также снижением общей и физической усталости.

Препарат L-орнитин-L-аспартат у пациентов с фибрилляцией предсердий и ГА показал свою эффективность в снижении уровня аммиака, улучшил активное внимание и уменьшил уровень общей, физической и ментальной усталости.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности определения уровня аммиака в крови у пациентов с фибрилляцией предсердий и коррекции гипераммониемии у данной категории больных.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М., Кропачева Е.С., Кучинская Е.А., Лайович Л.Ю., Миронов Н.Ю., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Ревитский А.Ш., Рзаев Ф.Г., Татарский Б.А., Уцумуева М.Д., Шахматова О.О., Шлевков Н.Б., Шпектор А.В., Андреев Д.А., Артюхина Е.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Новикова Н.А., Попов С.В., Филатов А.Г., Шляхто Е.В., Шубик Ю.В. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №7. С.190–260. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>
2. Jung M., Yang P.S., Kim D., Sung J.H., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index // Int. J. Cardiol. 2024. Vol.1, Iss.398. Article number: 131605. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131605>
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Бегмамбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Глезер М.Г., Готье С.В., Гупало Е.М., Довженко Т.В., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Жиров И.В., Затеишиков Д.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Мареев Ю.В., Мацкеплишвили С.Т., Насонова С.Н., Нарусов О.Ю., Недошивин А.О., Овчинников А.Г., Орлова Я.А., Перепеч Н.Б., Самко А.Н., Саидова М.А., Сафиуллина А.А., Ситникова М.Ю., Скворцов А.А., Скибицкий В.В., Стукалова О.В., Тарловская Е.И., Терещенко А.С., Чесникова А.И., Фомин И.В., Шевченко А.О., Шапошник И.И., Шария М.А., Шляхто Е.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11. С.311–374. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буеверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И., Ильченко Л.Ю., Ермолова Т.В., Тарасова Л.В., Ли Е.Д., Цыганова Ю.В., Ахмедов В.А., Агеева Е.А., Лосев В.М., Куприянова И.Н., Серикова С.Н., Корочанская Н.В., Вологжанина Л.Г., Циммерман Я.С., Сас Е.И., Журавель С.В., Оковитый С.В., Осипенко М.Ф., Радченко В.Г., Солдатова Г.С., Ситкин С.И., Селиверстов П.В., Шавкута Г.В., Бутова Е.Н., Кожевникова С.А. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. №3. С.97–118. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>
5. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J., De Chiara F., Jalan R., Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect // JHEP Rep. 2023. Vol.5, Iss.7. Article number: 100780. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100780>
6. Hamdani E.H., Popek M., Frontczak-Baniewicz M., Utheim T.P., Albrecht J., Zielińska M., Chaudhry F.A. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH₄⁺ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure // FASEB J. 2021. Vol.35, Iss.7. Article number: e21588. <https://doi.org/10.1096/fj.202001712RR>
7. Rogers R.R., Beardsley K.G., Cumbie P.E., Ballmann C.G. Ammonia inhalants enhance psychophysiological responses and performance during repeated high intensity exercise // Res. Q. Exerc. Sport. 2023. Vol.94, Iss.4. P.1035–1041. <https://doi.org/10.1080/02701367.2022.2104447>
8. Оковитый С.В., Шустов Е.Б. Орнитинзависимые механизмы коррекции мышечного утомления и восстановления после физических нагрузок // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020. Т.97, №4. С.74–83. <https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>
9. Rau M. Sarkopenie bei chronischen Lebererkrankungen [Sarcopenia in chronic liver diseases] // Inn. Med. (Heidelb). 2023. Vol.64, Iss.6. P. 525–531. <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01526-w>
10. Bing O.H.L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2018. Vol.314, Iss.5. P.H.1049–H.1052. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00003.2018>
11. Rorth R., Jhund P.S., Yilmaz M.B., Kristensen S.L., Welsh P., Desai A.S., Køber L., Prescott M.F., Rouleau J.L., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction // Circ. Heart. Fail. 2020. Vol.13, Iss.2. Article number: e006541. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>
12. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русинов И.С. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т.19, №4. С.71–77. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2587>

13. Рубанова А.В., Рубанов И.Г., Амангельди Ж.Б., Амирбеккызы Ж., Омарова С.М., Пузанкова Е.Ю., Хелилов З.М., Исмаилова С.М., Джубанова Г.И., Абикулова А.К. Оценка степени хронической утомляемости у больных с заболеваниями печени с использованием опросника ФАС // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020. № 1. С. 261–265. EDN: RXXYUC.

14. Бакулин И.Г., Иванова К.Н. Современные подходы к диагностике и лечению минимальной печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, №5. С.272–277. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277>

15. Галеева З.М., Галиуллин О.Ф., Езюкова Е.Г., Тухбатуллина Р.Г. Гипераммониемия в клинической практике: анализ собственных клинических наблюдений // Медицинский алфавит. 2019. Т.4, №38(413). С.23–26. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-23-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-23-26)

16. Плотникова Е.Ю., Синькова М.Н., Исаков Л.К. Астения и утомление при гипераммониемии: этиопатогенез и методы коррекции // Медицинский совет. 2021. №21-1. С.95–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>.

17. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. Т.34, №1. С.86–101. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-86-101>

REFERENCES

1. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M., Kropacheva E.S., Kuchinskaya E.A., Lajovich L.Yu., Mironov N.Yu., Mishina I.E., Panchenko E.P., Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Tatarsky B.A., Utsumueva M.D., Shakhmatova O.O., Shlevkov N.B., Shpektor A.V., Andreev D.A., Artyukhina E.A., Barbarash O.L., Galyavich A.S., Duplyakov D.V., Zenin S.A., Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Novikova N.A., Popov S.V., Filatov A.G., Shlyakhto E.V., Shubik Yu.V. [2020 Clinical guidelines for atrial fibrillation and atrial flutter]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(7):190–260 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>

2. Jung M., Yang P.S., Kim D., Sung J.H., Jang E., Yu H.T., Kim T.H., Uhm J.S., Pak H.N., Lee M.H., Joung B. Multimorbidity in atrial fibrillation for clinical implications using the Charlson Comorbidity Index. *Int. J. Cardiol.* 2024 1; 398:131605. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131605>

3. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11):311–374 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>

4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., Ilchenko L.Yu., Ermolova T.V., Tarasova L.V., Lee E.D., Tsyganova Yu.V., Akhmedov V.A., Ageeva E.A., Losev V.M., Kupriyanova I.N., Serikova S.N., Korochanskaya N.V., Vologzhanina L.G., Zimmerman Ya.S., Sas E.I., Zhuravel S.V., Okovityy S.V., Osipenko M.F., Radchenko V.G., Soldatova G.S., Sitkin S.I., Seliverstov P.V., Shavkuta G.V., Butova E.N., Kozhevnikova S.A. [Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults” (Version 2021)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2021; 3:97–118 (In Russian). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118>

5. Thomsen K.L., Eriksen P.L., Kerbert A.J., De Chiara F., Jalan R., Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep.* 2023; 5(7):100780. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100780>

6. Hamdani E.H., Popek M., Frontczak-Baniewicz M., Utheim T.P., Albrecht J., Zielińska M., Chaudhry F.A. Perturbation of astroglial Slc38 glutamine transporters by NH₄⁺ contributes to neurophysiologic manifestations in acute liver failure. *FASEB J.* 2021; 35(7):e21588. <https://doi.org/10.1096/fj.202001712RR>

7. Rogers R.R., Beardsley K.G., Cumbie P.E., Ballmann C.G. Ammonia inhalants enhance psychophysiological responses and performance during repeated high intensity exercise. *Res. Q. Exerc. Sport.* 2023; 94(4):1035–1041. <https://doi.org/10.1080/02701367.2022.2104447>

8. Okovityy S.V., Shustov Ye.B. [Ornithine-dependent mechanisms of muscle fatigue correction and recovery from physical activity]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy* 2020; 97(4):74–83 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort20209704174>

9. Rau M. Sarkopenie bei chronischen Lebererkrankungen [Sarcopenia in chronic liver diseases]. *Inn. Med. (Heidelb.)* 2023; 64(6):525–531 (In German). <https://doi.org/10.1007/s00108-023-01526-w>

10. Bing O.H.L. Hypothesis: role for ammonia neutralization in the prevention and reversal of heart failure. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2018; 314(5):H1049–H1052. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00003.2018>

11. Rorth R., Jhund P.S., Yilmaz M.B., Kristensen S.L., Welsh P., Desai A.S., Køber L., Prescott M.F., Rouleau J.L., Solomon S.D., Swedberg K., Zile M.R., Packer M., McMurray J.J.V. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ. Heart. Fail.* 2020; 13(2):e006541. <https://doi.org/10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.119.006541>

12. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. [Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2020; 19(4):2587 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2587>
13. Rubanova A.V., Rubanov I.G., Amangeldi Zh.B., Amirbekkyzy Zh., Omarova S.M., Puzankova E.Yu., Khelilov Z.M., Ismailova S.M., Dzhubanova G.I., Abikulova A.K. [Extent assessment of chronic fatigue in patients with liver diseases using fas questionnaire]. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU*. 2020; 1:261–265 (In Russian).
14. Bakulin I.G., Ivanova K.N. [Up-to-date diagnostic and treatment approaches to minimal hepatic encephalopathy in cirrhosis]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Inquiry* 2022; 6(5):272–277 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-272-277>
15. Galeeva Z.M., Galiullin O.F., Yeziukova E.G., Tukhbatullina R.G. [Hyperammonemia in clinical practice: analysis of own clinical observations]. *Meditsinskiy alfavit* 2019; 4(38):23–26 (in Russian) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38\(413\)-23-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-23-26)
16. Plotnikova E.Yu., Sinkova M.N., Isakov L.K. [Asthenia and fatigue in hyperammonemia: etiopathogenesis and methods of correction]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 21(1):95–104 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-95-104>
17. Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. [Diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, and sarcopenia (experts' agreement)]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology* 2024; 34(1):86–101 (in Russian). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-86-101>

Информация об авторах:

Анастасия Александровна Пан, ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gjpbnnbdd@mail.ru

Ирина Васильевна Зайкова-Хелимскаия, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinavh@mail.ru

Сергей Алексеевич Алексеенко, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sa.alexeenko@gmail.com

Author information:

Anastasiya A. Pan, Assistant of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: gjpbnnbdd@mail.ru

Irina V. Zaikova-Khelimskaia, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: irinavh@mail.ru

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: sa.alexeenko@gmail.com

Поступила 07.03.2024
Принята к печати 16.04.2024

Received March 07, 2024
Accepted April 16, 2024