

Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный  
медицинский университет

# L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ С ПРИЗНАКАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

## Резюме

У статті наведено результати досліджень наслідків тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти ізольовано і в поєднанні з препаратом L-орнітин-L-аспартат. Обстежено 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, в яких діагностована НАЖХП. До групи А увійшло 27 пацієнтів, які дотримувались гіпокалорійної дієти. До групи В — 25 пацієнтів, які протягом 6 місяців одночасно з дотриманням дієтологічних рекомендацій приймали перорально препарат Ларнамін® саше в дозі 9 г на добу. Програма обстеження включала визначення в сироватці крові рівня інсуліну, глюкози (з обчисленням індексу НОМА-IR), кортизолу, показників функціональних проб печінки та ліпідного обміну, С-реактивного протеїну, мікроальбуміну в сечі. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартменту тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії — вимірювання товщини шкірно-жирових складок у стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла.

Дотримання гіпокалорійної дієти пацієнтами з ожирінням протягом 6 місяців супроводжувалось збереженням проявів НАЖХП і розвитком «енцефалопатії голодування», при цьому зберігались різноманітні метаболічні порушення — ознаки цитолізу, холестазу, системного запалення, інсулінорезистентність, гіпоальбумінемія, гіперта дисліпідемія, мікроальбумінурія. Лікування Ларнаміном на тлі пролонгованого використання гіпокалорійної дієти забезпечило коректуючу дію на деякі метаболічні і гормональні показники, також мало багатовекторну клінічну дію: коректувало деякі неврологічні і трофологічні симптоми, спричиняло ряд органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міопротективний), підвищувало схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та кінетичних навантажень.

## Ключові слова

L-орнітин-L-аспартат, неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, метаболічний синдром, гіпокалорійна дієта.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных вариантов поражения печени во всем мире [1]. НАЖБП считается печеночным проявлением метаболіческого синдрома (МС) — кластера метаболіческих нарушений, связанных с резистентностью к инсулину. НАЖБП сочетается с нарушением метаболизма жирных кислот в печени и жировой ткани, наличием синдрома системного воспаления и другими факторами риска поражения сердечно-сосудистой системы [2]. Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение являются двумя наиболее важными метаболіческими причинами НАЖБП. Распространенность и тяжесть НАЖБП увеличиваются параллельно с ростом тяжести ожирения [3].

© Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

Коррекция инсулинорезистентности любым способом может рассматриваться как вариант терапии НАЖБП [4]. Результаты многочисленных исследований доказывают: снижение веса тела значительно повышает терапевтические фармакологические эффекты пероральных сахароснижающих препаратов [5-9].

Сочетание диетических ограничений и повышенной физической активности обеспечивает сохранение контролируемого веса в течение многих лет [10]. Физическая активность имеет независимое и положительное влияние на течение НАЖБП [11]. Физические упражнения способствуют потере веса за счет увеличения отрицательного энергетического баланса, а также повышают чувствительность к инсулину путем стимулирования

ния потребления триглицеридов (ТГ) в ткани скелетных мышц [12]. Сохранение или повышение уровня физической активности благоприятно влияет на состояние здоровья пациентов с НАЖБП независимо от изменений в весе [13].

Программа 10-недельной терапии НАЖБП, включающая диету в сочетании с физическими упражнениями, более эффективна, чем только упражнения без диеты [14]. Снижение веса тела сопровождается улучшением гистологических нарушений у больных НАЖБП [15]. Постепенное снижение веса и увеличение физической активности у больных НАЖБП улучшает ферментный статус [16], повышает чувствительность к инсулину и качество жизни [17]. Диеты с низким содержанием жира и углеводов способствуют снижению содержания внутрипеченочных ТГ [18, 19].

Неизвестны оптимальные степень и скорость снижения веса, необходимые для улучшения состояния печени у пациентов с НАЖБП. Исследовалось влияние снижения веса на ферменты печени и резистентность к инсулину у больных СД2 с НАЖБП, которые получали аэробные тренировки в дополнение к гипокалорийной диете. Снижение индекса массы тела (ИМТ) и веса на 15% может быть рекомендовано в качестве начальной терапевтической цели для улучшения состояния печени и коррекции резистентности к инсулину у больных СД2 с НАЖБП [20]. У больных СД2 умеренное снижение веса тела на 8% сопровождается уменьшением содержания жира в печени и резким повышением чувствительности печени к инсулину с восстановлением нормального подавления инсулином глюконеогенеза в печени [21]. Снижение веса на 5% или более сопровождается снижением ТГ сыворотки крови, увеличением сывороточного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижением уровня гликемии натощак. Достижение и поддержание 5%-го снижения веса улучшает не только состояние печени, но и корректирует другие компоненты МС [22].

Учитывая высокую распространенность НАЖБП, поиски оптимальных фармакологических схем терапии этого заболевания продолжаются десятилетия. С 60-х годов прошлого столетия изучается терапевтическая эффективность L-орнитин-L-аспартата (LOLA) — стабильной соли двух природных L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кислоты. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и пролина, а также в биосинтезе полиаминов, необходимых для образования ДНК, репликации клеток и стимулирующих регенерацию печени [23].

В период с 1993 по 2000 год было проведено четыре крупные рандомизированные плацебо-контролируемые двойные слепые клинические исследования, посвященные анализу эффектив-

ности использования LOLA в лечении печеночной энцефалопатии. Доказана возможность с помощью LOLA уменьшить гипераммониемию у пациентов с печеночной энцефалопатией по сравнению с пациентами в группе плацебо. LOLA улучшает у пациентов с печеночной энцефалопатией психометрические показатели — время реакции выбора, числовые тесты, позволяющие объективно оценить интеллектуальные возможности [24].

Лечение больных неалкогольным стеатозом печени гранулами LOLA в течение 12 недель вызвало положительную динамику структуры печени и селезенки, улучшение сывороточных уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) [25].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в 250 медицинских центрах Германии, основанного на результатах лечения 1167 пациентов с циррозами, жировой дистрофией печени и хроническими гепатитами, была доказана высокая эффективность и хорошая переносимость LOLA при хронических заболеваниях печени [26]. LOLA улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени (снижение АЛТ, АСТ и ЩФ приблизительно на 50%). Минимальная эффективная пероральная суточная доза LOLA, используемая в этом исследовании, составляет 9 г.

Использование LOLA у 47 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и МС (первые 5 суток по 10 г препарата парентерально, затем до 6 месяцев по 9 г/сут перорально) сопровождалось уменьшением массы тела у 78% пациентов в среднем на 10 кг, снижением изначально повышенным по сравнению с нормальным значением уровня трансфераз, коррекцией показателей липидного обмена [27].

Использование препарата LOLA у 48 больных с НАЖБП в течение 4 недель перорально в дозе 3 г 3 раза в сутки привело к улучшению когнитивных функций ЦНС, а именно памяти и внимания, т.е. снижению явлений латентной печеночной энцефалопатии, а также к статистически достоверному снижению средних уровней трансаминаз на 50% [28].

Применение LOLA у пациентов с СД2 и сопутствующей НАЖБП (вначале внутривенно по 2 ампулы в течение 10 суток, а затем перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в течение 4 недель) сопровождалось улучшением показателей липидного обмена (ХС,  $\beta$ -липопротеиды, ТГ, билирубин) на 20% и снижением показателей цитолиза гепатоцитов (АЛТ, АСТ и ЩФ) на 50%, снижением гликемии натощак и постпрандиальной на 20% от исходного уровня [29].

Отечественный препарат LOLA Ларнамин® (Фармак, Украина) присутствует на рынке с 2014 г.

**Цель работы** — исследование влияния на состояние гепатобилиарной системы длительного соблюдения гипокалорийной диеты и применения препарата LOLA (Ларнамин®, Фармак, Украина) больными ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) мужчинами среднего возраста с признаками МС.

### Материалы и методы

Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений КЗОЗ «Областная клиническая больница — центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

В группу обследованных были включены 52 мужчины среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками МС по критериям IDF (2005), у которых диагностировали НАЖБП. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа состояла из 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории.

Всем пациентам была назначена гипокалорийная диета (на 10-15% ниже оптимального калоража) с высоким содержанием белков (1,5 г/кг веса) и высокий уровень физической активности. При наличии показаний назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в индивидуально подобранной дозе [30].

Группы А и В формировались произвольным образом. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа В — из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат Ларнамин® саше в дозе 9 г в сутки.

Пациенты вели дневники самонаблюдения, где фиксировали количество приемов пищи, их основные характеристики, динамику веса и другие доступные для самоконтроля клинические показатели. Ежемесячно проводился плановый осмотр врача, курирующего программу. По завершении 6-месячной амбулаторной терапии больные обеих групп проходили контрольное детальное обследование, дизайн которого полностью повторял объем стартового обследования.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories) с вычислением показателя НОМА-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био», Санкт-Петербург). Учитывали стандартные биохимические показатели функционального состояния печени: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, белковый спектр крови, С-реактивный протеин (СРП). Определение уров-

ня общего ХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора Stat fax 1904 plus и тест-наборов фирмы Bio Merieux (Франция). Для определения содержания ТГ использовали тест-систему Sentinel (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) в моче использовали иммуноферментный метод определения Micral-Test фирмы Boehringer Mannheim (Австрия).

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы дополнялось исследованием жировой ткани с измерением толщины висцерального жира (ТВЖ — расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота), толщины периперитонеального жира (ТППЖ — расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени), толщины подкожного жира (ТПЖ — расстояние между жиром и кожей).

Антропометрические исследования проводились с целью косвенной оценки состояния жировой и мышечной ткани. Измерялась с помощью калипера толщина кожно-жировой складки (КЖС) в индикаторных зонах (на передней поверхности плеча, на задней поверхности плеча, на передней поверхности предплечья, под нижним углом лопатки, на передней поверхности живота, на переднезадней поверхности бедра, на заднебоковой поверхности голени). Определялась окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Для косвенной оценки степени развития мышечной системы измерялись объемы плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле ( $M=L \cdot r^2 \cdot k$ , где М — масса мышечной ткани; L — длина тела в см; r — среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени; k — константа) и относительной мышечной массы:  $ОММ=М/масса\ тела\ 100\%$  [31].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

### Результаты и их обсуждение

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается рядом клинических феноменов.

Важнейшей целью гипокалорийной диеты является снижение веса. Анализ основных показателей трофологического статуса затруднен большим разбросом индивидуальных значений величин изучаемых признаков, что позволяет говорить только о статистических тенденциях без достоверного различия результатов (табл. 1). Если в группе А значительная редукция веса имела место только у некоторых пациентов, то в группе В

снижение веса наблюдалось у всех пациентов, и это были значительные величины с отчетливой тенденцией к снижению ИМТ.

Обращает на себя внимание более благоприятное в прогностическом плане изменение структуры отложений жира в теле пациентов группы В: тенденция к снижению важнейшего антропометрического показателя ОТ сочеталась с достоверным уменьшением величины КЖС под нижним углом лопатки и на передней поверхности живота. Подтверждают редукцию жировых отложений андрогензависимой жировой ткани у пациентов группы В и результаты эхоскопической липидометрии: наблюдалось достоверное уменьшение толщины интраабдоминальной жировой ткани — уменьшение толщины висцерального и периперитонеального жира.

Более значительная редукция жировой ткани с оптимизацией распределения оставшейся жировой ткани происходит при сочетании гипокалорийного рациона, достаточного уровня физической активности и «терапии сопровождения» Ларнамином.

**Таблица 1. Состояние жировой ткани у больных ожирением с НАЖБП в динамике лечения**

Клинические показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Масса тела (кг)	101,3±3,4	95,6±5,2	104,8±3,4	85,1±4,2
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,9±1,01	30,1±1,12	34,9±1,18	26,5±1,07
ОТ (см)	115,9±4,8	105,5±6,8	112,5±4,1	89,5±3,6
ОБ (см)	108,6±3,9	101,4±5,6	109,9±4,5	92,3±2,1
ОММ (%)	30,14±2,09	29,05±2,77	31,43±1,44	42,37±1,05 <sup>ab); n)</sup>
Антропометрическая липидометрия				
КЖС передней поверхности плеча (мм)	17,24±0,92	15,54±2,11	18,32±1,07	6,11±0,4 <sup>n)</sup>
КЖС задней поверхности плеча (мм)	19,24±0,92	17,32±3,15	21,13±1,02	10,23±0,8 <sup>n)</sup>
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	11,15±0,34	9,23±2,11	13,07±0,46	5,12±0,28 <sup>n)</sup>
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	33,11±2,18	27,88±4,35	35,56±2,87	11,13±0,7 <sup>ab); n)</sup>
КЖС на передней поверхности живота (мм)	54,15±2,64	47,58±3,94	57,09±2,55	12,52±1,1 <sup>ab); n)</sup>
КЖС переднезадней поверхности бедра (мм)	29,54±2,11	24,11±3,67	23,98±2,54	16,02±1,5 <sup>ab); n)</sup>
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	15,76±1,97	12,43±2,54	14,92±2,19	9,91±0,81
Эхоскопическая липидометрия				
Толщина ПЖ (мм)	48,73±12,48	40,38±19,22	51,18±11,15	20,13±4,32 <sup>ab); n)</sup>
Толщина ВЖ (мм)	72,32±7,24	69,83±10,15	74,05±9,41	45,11±5,17 <sup>ab); n)</sup>
Толщина ППЖ (мм)	37,43±9,14	34,92±14,45	39,11±8,06	15,62±4,32 <sup>ab); n)</sup>

Примечания: <sup>n)</sup> — разница достоверна (p<0,05) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

<sup>ab)</sup> — разница достоверна (p<0,05) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

Самостоятельным поводом начать борьбу с лишним весом для пациентов обеих групп было наличие поражения печени — НАЖБП. Существует некая двусмысленность в подходах к лечению НАЖБП, допускающая возможность спонтанного устранения поражения печени при коррекции веса. Поэтому ряд больных ожирением с диагностированной НАЖБП избирает более «безопасный и естественный» вариант лечения путем устранения причины заболевания — ожирения. Немаловажным фактором был и финансовый — дешевле меньше есть, чем оплачивать последствия обжорства.

Пожалуй, самым драматическим результатом исследования были эхоскопические и биохимические доказательства того, что на фоне длительной гипокалорийной диеты «без сопровождения» признаки НАЖБП не только не исчезают, но и усугубляются (табл. 2). У больных группы А после 6-месячного курса гипокалорийной диетотерапии эхоскопические признаки НАЖБП сохранились — только ограничение калоража не обладает гепатопротекторным действием, во всяком случае, на уровне эхоскопических показателей. Иные результаты контрольных эхоскопий в группе В: размеры печени и в сагиттальной, и вертикальной плоскости достоверно уменьшались относительно исходных значений и становились неотличимы от контрольной группы. Практически у всех пациентов группы В исчезал основной эхоскопический признак НАЖБП — диффузное повышение эхогенности паренхимы печени. Таким образом, гипокалорийная диета в сочетании с гепатопротекторным «сопровождением» Ларнамина позволяет

**Таблица 2. Показатели эхоскопии печени больных ожирением и НАЖБП (M±m) в динамике лечения**

Показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Переднезадний размер по lin.medialis	15,5±1,3 <sup>к)</sup>	14,3±0,9 <sup>к)</sup>	16,5±1,1 <sup>к)</sup>	11,2±0,9 <sup>ab); n)</sup>
Переднезадний размер по lin. medioclavicularis	6,6±0,7	6,2±0,5	6,9±0,8 <sup>к)</sup>	5,5±0,4
Нижневерхний размер по lin.medialis	18,4±1,3 <sup>к)</sup>	18,6±0,5 <sup>к)</sup>	18,8±1,1 <sup>к)</sup>	14,2±0,4 <sup>ab); n)</sup>
Нижневерхний размер по lin. medioclavicularis	14,8±0,5 <sup>к)</sup>	15,2±0,4 <sup>к)</sup>	14,3±0,4 <sup>к)</sup>	10,3±0,4 <sup>ab); n)</sup>
Контуры ровные, четкие	27	27	25	25
Подвижность при дыхании пропорциональная	27	27	25	25
Эхогенность диффузно повышена	27	25	25	1
Структура диффузно-неоднородная	27	25	25	1

Примечания: <sup>к)</sup> — разница достоверна (p<0,05) при сравнении с показателями контрольной группы;

<sup>n)</sup> — разница достоверна (p<0,05) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

<sup>ab)</sup> — разница достоверна (p<0,05) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

решить задачу коррекции эхоскопических изменений печени.

Анализировали состояние биохимических маркеров состояния печени и метаболического статуса пациентов в целом (табл. 3). Исходно у пациентов обеих групп наблюдалось незначительное, но достоверное повышение уровня АЛТ и тенденция к повышению содержания в сыворотке АСТ. На фоне продолжительной гипокалорийной диеты содержание АЛТ в сыворотке имело тенденцию к росту, тогда как в группе А уровень показателя достиг контрольных значений. Таким образом, ожирение в сочетании с НАЖБП сопровождается цитолитическими процессами, и гипокалорийное питание не устраняет этот феномен. Блокирует цитолиз длительный прием гепатопротектора.

До начала терапии все пациенты имели признаки вовлеченности в патологический процесс дуктулярного эпителия и холесекреторных структур в виде достоверного повышения уровня ГГТП. Данный лабораторный феномен оставался неизменным в группе А. Уровень ГГТП достоверно снижался у пациентов группы В, хотя и продол-

**Таблица 3. Гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением и НАЖБП ( $M \pm m$ ) в динамике лечения**

Показатели		Больные ожирением и НАЖБП, n=52	
		Группа А, n=27	Группа В, n=25
АЛТ (ммоль/л)	До лечения	0,87 ± 0,08 <sup>к)</sup>	0,94 ± 0,09 <sup>к)</sup>
	После лечения	0,96 ± 0,15 <sup>к)</sup>	0,46 ± 0,04 <sup>л); аб)</sup>
АСТ (ммоль/л)	До лечения	0,55 ± 0,08	0,58 ± 0,08
	После лечения	0,67 ± 0,07	0,42 ± 0,04
ГГТП (ЕД/л)	До лечения	54,8 ± 2,8 <sup>к)</sup>	52,6 ± 3,1 <sup>к)</sup>
	После лечения	55,2 ± 2,4 <sup>к)</sup>	31,1 ± 0,8 <sup>л); аб)</sup>
СРП (мг/л)	До лечения	6,79 ± 1,1 <sup>к)</sup>	6,99 ± 0,9 <sup>к)</sup>
	После лечения	6,34 ± 0,8 <sup>к)</sup>	2,6 ± 0,9 <sup>к); л); аб)</sup>
Альбумины (%)	До лечения	40,1 ± 2,1 <sup>к)</sup>	41,4 ± 2,3 <sup>к)</sup>
	После лечения	42,2 ± 1,9 <sup>к)</sup>	59,6 ± 0,64 <sup>л); аб)</sup>
МАУ (мг/сут)	До лечения	112,3 ± 2,6 <sup>к)</sup>	109,2 ± 2,9 <sup>к)</sup>
	После лечения	166,5 ± 4,2 <sup>к); л)</sup>	43,3 ± 2,8 <sup>л); аб)</sup>
НОМА-IR	До лечения	4,11 ± 0,32 <sup>к)</sup>	4,25 ± 0,21 <sup>к)</sup>
	После лечения	3,75 ± 0,61 <sup>к)</sup>	2,12 ± 0,31 <sup>л); аб)</sup>
Кортизол (нмоль/л)	До лечения	512,3 ± 6,4 <sup>к)</sup>	510,6 ± 7,0 <sup>к)</sup>
	После лечения	489,6 ± 9,6 <sup>к)</sup>	407,7 ± 4,4 <sup>л); аб)</sup>
ТГ (ммоль/л)	До лечения	2,38 ± 0,21 <sup>к)</sup>	2,41 ± 0,28 <sup>к)</sup>
	После лечения	2,21 ± 0,15 <sup>к)</sup>	1,29 ± 0,13 <sup>л); аб)</sup>
ХС (ммоль/л)	До лечения	6,79 ± 0,18 <sup>к)</sup>	6,81 ± 0,2 <sup>к)</sup>
	После лечения	6,35 ± 0,21 <sup>к)</sup>	5,21 ± 0,37 <sup>л); аб)</sup>
ХС ЛПНП (ммоль/л)	До лечения	4,88 ± 0,29 <sup>к)</sup>	4,95 ± 0,23 <sup>к)</sup>
	После лечения	4,96 ± 0,21 <sup>к)</sup>	3,18 ± 0,21 <sup>к)</sup>
ХС ЛПВП (ммоль/л)	До лечения	1,09 ± 0,04 <sup>к)</sup>	1,10 ± 0,05 <sup>к)</sup>
	После лечения	1,12 ± 0,06 <sup>к)</sup>	1,75 ± 0,09 <sup>аб)</sup>

Примечания: <sup>к)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении с показателями контрольной группы;

<sup>л)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении до и после лечения в каждой подгруппе;

<sup>аб)</sup> — разница достоверна ( $p < 0,05$ ) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

жал оставаться несколько выше контрольных значений. Причиной стойкости холестатического компонента является сочетание НАЖБП с разнообразными нарушениями состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей, что является предметом отдельного исследования.

Еще один выявленный у больных ожирением и НАЖБП биохимический сдвиг — повышение уровня СРП. Данный биохимический симптом не позволяет определить локализацию воспалительного процесса — стеатогепатит, холецистит, сосудистая система, глобальное системное воспаление как проявление метаболического синдрома, но в любом случае этот феномен имеет прогностически неблагоприятное значение. У пациентов группы А наблюдалась лишь тенденция к уменьшению уровня СРП, тогда как в группе В имело место достоверное уменьшение показателя.

Гипоальбуминемия у больных ожирением и НАЖБП скорее всего имеет многокомпонентный генез: это и снижение протеосинтетической функции печени, и синдром белковой недостаточности у лиц с ожирением, повышенная экскреция микроальбумина с мочой. В группе А гипоальбуминемия остается практически неизменной, в группе В происходит достоверный возврат к нормоальбуминемии. Нормализация данного показателя позволяет не только предполагать улучшение синтетической функции гепатоцитов, но и констатировать определенную коррекцию нутритивного статуса. Примечательно, что в финале терапии в группе В произошли важнейшие структурные изменения в теле пациентов — увеличился показатель относительной массы мышечной ткани со всеми вытекающими метаболическими и прогностическими последствиями (табл. 1).

К началу терапии пациенты группы А и В имели клинические и лабораторные признаки инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR превышал контрольные значения. К концу курса терапии у больных группы А чувствительность тканей к инсулину достоверно не улучшилась, а у пациентов группы В индекс НОМА-IR достиг контрольных значений. Косвенно об устранении (или существенном уменьшении) феномена инсулинорезистентности говорит устранение реактивной гиперкортизолемии, имевшей место на старте исследований в обеих группах.

Анализ влияния гипокалорийной диеты «соло» и в комбинации с Ларнамином на липидный баланс затруднен тем обстоятельством, что часть пациентов принимала те или иные гиполлипидемические препараты. Поэтому можно говорить только о тенденциях. Так, в группе В (в отличие от группы А) наблюдалось устранение гиперлипидемии и дислипидемии: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений.

Длительная гипокалорийная диета у больных ожирением с НАЖБП сопровождается сохранением разнообразных метаболических нарушений — активацией цитолиза, холестаза, системным воспалением, инсулинорезистентностью, гипобальбуминемией, гипер- и дислипидемией, микроальбуминурией. Неконтролируемая активация катаболических процессов, особенно протеолитических, сопровождается появлением совокупности симптомов, обусловленных токсическим воздействием избытка азотсодержащих метаболитов на ЦНС (табл. 4). Данный симптомокомплекс практически идентичен клинической картине латентной фазы печеночной энцефалопатии, поэтому целесообразно применить термин «энцефалопатия

**Таблица 4. Клинические проявления «энцефалопатии голодания» у больных ожирением и НАЖБП в динамике лечения**

Клинические показатели	Группа А, n=27		Группа В, n=25	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общая слабость	5	22	7	1
Эмоциональный негативизм	4	19	5	2
Снижение мотивации	6	25	8	2
Снижение физической работоспособности	7	25	5	1
Снижение интеллектуальной работоспособности	4	15	6	3
Неудовлетворенность сном	6	21	3	0
Головные боли	5	11	8	3
Общий дискомфорт	7	24	9	1
Приступы чувства голода	4	18	5	2
Эпизоды гиперфагии	10	21	12	2
Отвращение к диетическим продуктам	9	22	15	3
Навязчивое желание нарушить диету	8	16	9	1
«Отказ» от диеты		12		1

**голодания».** Характерна общая слабость, общее недомогание, негативизм, снижение мотивации, снижение физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном. У многих пациентов появляются неясные нелокализованные головные боли, ощущение тяжести, «неясности» головы, чувство «общего дискомфорта».

Типично нарушение пищевого поведения — утренняя анорексия в сочетании с вечерней гиперфагией. Наблюдается отвращение к рекомендуемым диетическим блюдам, особенно постному мясу, постной рыбе. Многие отмечают навязчивое желание выйти из режима пищевых ограничений с употреблением сладких, мучных, жирных блюд. «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания соблюдать и далее рекомендуемый стиль питания в группе А 12 пациентов, в группе В — только 1 пациент.

### Выводы

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается сохранением проявлений НАЖБП и разнообразных метаболических нарушений, развитием «энцефалопатии голодания».

Лечение Ларнамином на фоне пролонгированного применения гипокалорийной диеты обеспечивает корректирующее действие на ряд метаболических и гормональных показателей и имеет многовекторное клиническое действие: корректирует ряд неврологических и трофологических симптомов, оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, миопротективный).

Использование Ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

### Список использованной литературы

1. Fan J., Farrell G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 204-210.
2. Fabbrini E., Sullivan S., Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — P. 679-689.
3. Ito O., Muroya Y., Mori N., Nagasaka M., Kanazawa M., Kohzaki M. Poster 232: Improvement of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Diet and Physical Exercise // *A Case Report. Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2007. — Vol. 88 (9). — P. E76.
4. Targher G., Bellis A., Fornengo P., Ciaravella F., Pichiri I., Perin P. et al. Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42 (5). — P. 331-340.
5. Kantartzis K., Thamer C., Peter A. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1281-1288.
6. St George A., Bauman A., Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 68-76.
7. Chen S., Liu C., Li S., Huang H., Tsai C., Jou H. Effects of Therapeutic Lifestyle Program on Ultrasound-diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of the Chinese Medical Association.* — 2008. — Vol. 71 (11). — P. 551-558.
8. Tilg H., Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 148-155.
9. Suzuki A., Lindor K., St Saver J., Lymp J., Mendes F., Muto A., Okada T., Angulo P. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease // *Journal of Hepatology.* — 2005. — Vol. 43 (6). — P. 1060-1066.
10. Saris W., Blair S., van Baak M. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement // *Obes. Rev.* — 2003. — Vol. 4. — P. 101-114.
11. Cox K., Burke V., Morton A. Independent and additive effects of energy restriction and exercise on glucose and insulin concentrations in sedentary overweight men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 308-316.

12. Kantartzis K., Thamer C., Peter A. High cardiorespiratory fitness is an independent predictor of the reduction in liver fat during a lifestyle intervention in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1281-1288.
13. St George A., Bauman A., Johnston A. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 68-76.
14. Chen S., Liu C., Li S., Huang H., Tsai C., Jou H. Effects of Therapeutic Lifestyle Program on Ultrasound-diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Journal of the Chinese Medical Association*. — 2008. — Vol. 71 (11). — P. 551-558.
15. Tilg H., Kaser A. Treatment strategies in nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 2. — P. 148-155.
16. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — P. 184.
17. Hickman I., Jonsson J., Prins J. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life // *Gut*. — 2004. — Vol. 53. — P. 413-419.
18. Browning J., Davis J., Saboorian M. A low-carbohydrate diet rapidly and dramatically reduces intrahepatic triglyceride content. *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 487-488.
19. Weaterbacka J., Lammi K., Hakkinen A. Dietary fat content modifies liver fat in overweight non-diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2804-2809.
20. Al-Jiffri O., Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Ashmawy E.M. Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver // *African. Health. Scitnces*. — 2013, Sep. — Vol. 13 (3). — P. 667-672.
21. Petersen K., Dufour S., Befroy D. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 603-608.
22. Diet, nutrition and cronic diseases. — World Health Organization. — Geneva, 2007. — P. 342.
23. Shioya A., Kuraishi K., Kukimoto M., Tamama Y. Pharmacological study on L-ornitine L-aspartate // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1964, Jun. — Vol. 14. — P. 201-14.
24. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y., Pang Z., Zhang Y.L., Gong L.B., Li Y.M., Chen S.H., Shi J.P. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. — 2013, Jul. — Vol. 21 (7). — P. 528-32. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013.
25. Soárez P.C., Oliveira A.C., Padovan J., Parise E.R., Ferraz M.B. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment. *Arq Gastroenterol.* — 2009, Jul-Sep. — Vol. 46 (3). — P. 241-7.
26. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастроентерологія*. — 2008. — № 2. — С. 59-67.
27. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К., Моисеенко Е.Е., Скалинская М.А., Казакова Е.А. Оценка L-орнитина-L-аспартата (Гепамерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // *Гастроэнтерология*. — 2010. — С. 1.
28. Бурков С.Г., Арутюнов А.Г., Годунова С.А., Гурова Н.Ю., Егорова Н.В., Должикова Т.А., Шиковная Ю.М. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum Ukraina*. — 2010. — № 14.
29. Кравчун Н.А., Земляничина О.В., Тяжелова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа; клиника, диагностика, терапия // *Терапія. Гастроентерологія*. — 2012. — № 3-4 (1).
30. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2008. — 141 с. 31. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти: Підручник / Л.П. Сергієнко. — К.: КНТ, 2010. — 776 с.

Надійшла до редакції 21.11.2015

## L-ORNITIN-L-ASPARTATE IN TREATMENT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN OBESE PATIENTS WITH SIGNS OF METABOLIC

L. Zhuravlyova, T. Moiseyenko

### Summary

The effects of long-term hypocaloric diet alone and in combination with L-ornitine-L-aspartate in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were studied. A total of 52 middle-aged men (45-59 years) were examined, all of them were obese with signs of metabolic syndrome and confirmed NAFLD. Group A consisted of 27 patients on hypocaloric diet. Group B consisted of 25 patients who met dietary recommendations for 6 months and in the same time had taken Larnamin® medication orally, sachets, dosage of 9 grams a day. The examination program included determination of serum levels of insulin, glucose (with the calculation of the HOMA-IR index), cortisol, liver function tests, lipid metabolism, C-reactive protein and microalbumin in the urine. An ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder was performed along with the calculation of visceral fat thickness, preperitoneal fat thickness, subcutaneous fat thickness. The dynamics of body fat component was assessed by anthropometric lipid measuring — evaluation of the skin fold thickness at the standard indicator zones. The relative lean body mass was calculated according to the anthropometric data.

Prolonged 6 months hypocaloric diet in obese patients was accompanied by preservation of NAFLD manifestations and development of «fasting encephalopathy», while maintaining a variety of metabolic disorders — signs of cytolysis, cholestasis, systemic inflammation, insulin resistance, hypoalbuminemia, hyper- and dyslipidemia, microalbuminuria. Treatment by larnamin against the backdrop of the prolonged use of a reduced-calorie diet provided a corrective action to a number of metabolic and hormonal parameters and had a multi-vector clinical effect: adjusted some neurological and trophological symptoms, provided a number of protective effect (neuro-, nephro-, hepato-, myoprotective), increased commitment of patients to dietary restrictions and physical exercises.

**Keywords:** L-ornitine-L-aspartate, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, hypocaloric diet.