

Применение L-орнитина-L-аспартата у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени



Е.И. Сас

Е.И. Сас, д.м.н., проф. второй кафедры терапии усовершенствования врачей^{1,2}

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Use of L-ornithine-L-aspartate in patients with non-alcoholic fatty liver disease

E.I. Sas

Military Medical Academy n. a. S. M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg State Pediatric University; Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье рассмотрены комплексные механизмы терапии неалкогольной жировой болезни печени, роль влияния L-орнитина-L-аспартата на уровень гормона роста человека при физических нагрузках различной интенсивности, стрессах, утомлениях, приеме алкоголя и нарушениях сна. Приведены результаты исследования клинической эффективности препарата L-орнитина-L-аспартата у 96 больных неалкогольным стеатогепатитом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, L-орнитин-L-аспартат, физические нагрузки, гормон роста человека, стресс, утомление.

Summary

Complex mechanisms of therapy of non-alcoholic fatty liver disease, the role of L-ornithine-L-aspartate in the level of human growth hormone, with physical loads of various intensity, stress, fatigue, alcohol intake and sleep disorders are considered in the article. The results of the study of clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in 96 patients with non-alcoholic steatohepatitis are presented.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, L-ornithine-L-aspartate, physical loads, human growth hormone, stress, fatigue.

Модификация образа жизни большинства населения, наблюдаемая последние десятилетия, сопровождается неотъемлемым воздействием на организм человека радиационных, токсических, климатических, поведенческих и других факторов. Анализ питания показал, что подавляющее большинство людей потребляют много жиров, и содержание их в суточном рационе превышает 40% при норме не более 25% [1]. Кроме того, резко снизилось потребление пищевых волокон, содержание которых в суточном рационе должно достигать 40–50 г, в то время как современный человек потребляет не более 15–20 г. Рафинированные углеводы, потребляемые как с продуктами питания, так и со сладкими газированными напитками, превысили таковые на два порядка по сравнению с началом XX века. Следует отметить прогрессирующую гиподинамию у населения и, как следствие, необходимость снижать калорийность пищи, в то время как потребность в эссенциальных (не синтезируемых в организме человека) компонентах

(таких как витамины, микроэлементы, незаменимые аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты) осталась прежней. Результатом вышеперечисленных изменений явился прогрессирующий рост случаев ожирения, сахарного диабета, нарушений липидного обмена, лежащих в основе развития метаболического синдрома (МС) [2].

Социально-экономическую значимость болезней, ассоциированных с МС трудно переоценить. Так, в мире умирает более 17 млн больных с заболеваниями системы органов кровообращения, а в структуре общей смертности удельный вес этих болезней составляет 56%. В России, по данным государственного доклада о состоянии здоровья населения, в последние годы неуклонно возрастают показатели общей заболеваемости болезнями органов кровообращения, достигнувшие в 2014 году 194,7 случая на 100 тысяч человек [3].

Таким образом, в настоящее время актуализировалась основная проблема современной клинической медицины: совершенствование под-

ходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с МС и предшествующих развитию сердечно-сосудистой патологии. В основе данной категории заболеваний лежат, как правило, первичное формирование нарушений углеводного обмена (инсулинорезистентность) и дислипидемии атерогенного профиля. Наиболее ранними клиническими эквивалентами в этих условиях являются неалкогольный стеатогепатоз (СГ) и стеатогепатит (НАСГ). Предполагается, что развитие дистрофических, воспалительно-некротических и фибротических изменений печени закономерно связано с нарушением процессов перекисного окисления липидов и жировым повреждением гепатоцитов [4, 5].

Основополагающим элементом комплексной терапии НАСГ является модификация образа жизни: расширение двигательной активности и гипохолестериновая диета (снижается содержание жира в молоке, ограничивается прием яиц, употребление печени, икры, красного мяса и т. п.), увеличение доли пищевых

волокон [6, 7]. Актуальным вопросом до настоящего времени является медикаментозная терапия НЖБП. Одной из причин отсутствия рекомендаций в данном направлении являются разнонаправленные нарушения у пациентов с данным заболеванием (у некоторых пациентов на первый план выходят нарушения углеводного обмена — сахарный диабет и т.д., у других — нарушения липидного обмена ит.д.). В этой связи поиск препаратов, оказывающих положительное действие на основные патогенетические звенья НЖБП как в виде монотерапии, так и в составе комплексной терапии, остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии.

Основная функция L-орнитина-L-аспартата — снижение уровня аммиака в организме. Действие препарата связано с его участием в орнитинном цикле мочевинообразования (нормализует работу цикла, восстанавливая активность ферментов клеток печени: орнитин-карбамоилтрансферазы и карбамоил-фосфатсинтетазы). Его вторичный эффект, как правило, необоснованно крайне мало используемый в практике — стимуляция выработки соматотропного гормона. Однако необходимо сразу конкретизировать данный механизм: он носит исключительно физиологический механизм. Собственно, в этом его сильные и слабые стороны. С одной стороны, мы не сможем навредить организму, поскольку сработают те же физиологические механизмы отрицательной обратной связи. С другой стороны, мы должны разобрать и учесть все остальные необходимые условия стимуляции выброса соматотропного гормона. Глубокий ночной сон является необходимым условием выработки СТГ: как только человек засыпает, уровень СТГ в крови сразу повышается, особенно в первые два часа сна (но при наличии в структуре сна глубоких фаз). Одна из основных функций СТГ — жиросмещающая: расщепление подкожной жировой клетчатки и поступление в кровь СЖК и триглицеридов. Естественно, при этом замедляются катаболические (кроме жировой ткани)

и усиливаются анаболические процессы в организме. Однако основной функцией СТГ является поддержание уровня глюкозы: на уровень глюкозы крови СТГ оказывает влияние, противоположное действию инсулина, т.е. повышает уровень глюкозы в крови. Закономерно, что прием высокоуглеводной и высокожировой пищи приводит к снижению уровня СТГ. Однако основное действие СТГ — стимуляция линейного роста: СТГ ускоряет рост костей и мягких тканей, действуя через инсулиновые факторы роста, ускоряет синтез белка, обеспечивая положительные азотистый и фосфорный балансы. Вследствие этого референтные значения для СТГ принципиально изменяются в зависимости от возраста: в период новорожденности — исходно высокие концентрации СТГ с последующим снижением (1–7 дней: 1,18–27; 8–15 дней: 0,69–17,3; 1–3 года: 0,43–2,4 нг/мл). В дальнейшем отмечаются два физиологических пика повышения уровня СТГ с последующей стабилизацией с 19 лет на уровне 0,97–4,70 нг/мл, поскольку СТГ проявляет в основном метаболические эффекты: липолитический, гипергликемический и анаболический. В свете последних данных об эндокринной активности скелетной мускулатуры и ее положительном эффекте на течение воспалительных изменений в печени анаболический эффект приобретает принципиально значимый эффект [7]. С другой стороны, становится необходимо проследить все факторы как способствующие повышению уровня СТГ, так и препятствующие данному эффекту. Так, к стимулирующим факторам будут относиться:

- соматолиберин;
- грелин (гормон, выделяющийся P/D1-клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка при длительном отсутствии пищи);
- сон;
- физические упражнения;
- употребление определенных аминокислот (аргинин, орнитин);
- эстрогены (у женщин базальный уровень гормона роста обычно чуть выше, чем у мужчин);
- гипогликемия;

- глюкокортикоиды (при краткосрочном воздействии при длительном стрессе уровень СТГ падает);
- тиреоидные гормоны (гипертиреоз всегда сопровождается повышенным уровнем СТГ и наоборот).

Таким образом, мы видим, что использование орнитина и (или) аргинина будет приводить к физиологической стимуляции и повышению уровня СТГ. Данный эффект уже давно использовался в спортивной медицине [8]. Преимущество данной методики в том, что увеличение дозы орнитина (20 г и более) не приводит к значимым гормональным изменениям, поскольку стимуляция носит физиологический эффект. Однако можно сразу же определить и все состояния, при которых использование орнитина не окажет значимого эффекта: сахарный диабет (декомпенсированный или субкомпенсированный); гипотиреоз; ночной прием пищи (особенно высокожировой или высокоуглеводной).

Предполагается, что действие орнитина реализуется через блокаду секреции ингибитора гормона роста соматостатина. Он также значительно повышает эффективность релизинг-гормона гормона роста, что также объясняет зависимость эффекта от факторов, негативно оказывающих влияние на выделение СТГ [9].

Закономерно целью нашего исследования стало изучение клинической эффективности и безопасности L-орнитина-L-аспартата у больных неалкогольным стеатогепатозом (НАСГ).

В состав анализируемой выборки было привлечено 96 больных НАСГ, средний возраст которых составил $44,6 \pm 11,4$ года. Соотношение мужчин и женщин среди больных НАСГ было 45,8 и 54,2 % (44 и 52 человека соответственно). Средний возраст мужчин составил $45,1 \pm 11,4$ года, женщин — $41,1 \pm 12,1$ года.

Всем больным в динамике было проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включающее:

- оценку выраженности клинических проявлений болевого абдо-

минального и диспептического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность);

- определение биохимических показателей крови (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутаминтранспептидаза (ГГТП), амилаза, глюкоза, калий, церулоплазмин, медь, железо, протромбин, α 1-антитрипсин, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин, С-пептид);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), коэффициент атерогенности (КА), триглицериды (ТГ);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости;
- оценку микробного пейзажа кала;
- определение маркеров вирусных гепатитов и выполнение ПЦР;
- осмотр нарколога на предмет исключения склонности к употреблению алкоголя;
- оценку уровня гормонов (глюкагон, кортизол, тестостерон, эстрадиол, соматотропный гормон (СТГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)).

В ходе проведения исследования пациенты были разделены на две группы. Программа лечения пациентов первой группы включала, помимо диетотерапии и модификации образа жизни, дополнительное назначение L-орнитина-L-аспартата («Гепат-Мерц», «Мерц Фарма» ГмбХ) 0,06–0,08 г/кг (3 г по 2–3 пакетика) на ночь сроком два месяца. Программа лечения группы сравнения заключалась в диетотерапии и модификации образа жизни. Все больные группы сравнения с выявленным СД второго типа и гипотиреозом исключались из исследования.

Важное практическое значение имела оценка коррекции выявлен-

Таблица 1
Динамика уровней АЛТ (Е/л), АСТ (Е/л) и общего билирубина (мкмоль/л) у больных НАСГ в ходе лечения, $n \pm m$

День исследования	Группа I НАСГ $n = 44$	Группа II НАСГ $n = 52$
АЛТ до лечения	$65,5 \pm 14,4$	$63,1 \pm 16,8$
АЛТ через 1 месяц	$41,2 \pm 6,4$	$53,0 \pm 9,3$
АЛТ через 2 месяца	$30,3 \pm 7,3^*$	$58,4 \pm 6,3$
АСТ до лечения	$51,2 \pm 11,2$	$50,2 \pm 8,2$
АСТ через 1 месяц	$34,2 \pm 4,2^*$	$47,1 \pm 6,1$
АСТ через 2 месяца	$25,4 \pm 6,6^*$	$38,1 \pm 6,9$
Билирубин до лечения	$29,7 \pm 6,3$	$30,1 \pm 5,9$
Билирубин через 1 месяц	$19,6 \pm 5,4$	$17,4 \pm 5,4$
Билирубин через 2 месяца	$14,2 \pm 4,2$	$16,7 \pm 7,3$

Примечание: * — различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 2
Показатели липидограммы (ммоль/л) у больных НАСГ в зависимости от вида проводимой терапии, $n \pm m$

День исследования	Группа I НАСГ $n = 44$	Группа II НАСГ $n = 52$
ОХС, до лечения	$8,5 \pm 1,1$	$8,4 \pm 1,2$
ОХС, 1 месяц	$7,5 \pm 1,2$	$8,1 \pm 0,9$
ОХС, 2 месяца	$6,5 \pm 1,1^*$	$7,9 \pm 0,7$
ЛПВП, до лечения	$0,9 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$
ЛПВП, 1 месяц	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$
ЛПВП, 2 месяца	$1,1 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,3$
ЛПНП, до лечения	$6,1 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,5$
ЛПНП, 1 месяц	$5,1 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,4$
ЛПНП, 2 месяца	$4,9 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,7$
ТГ, до лечения	$2,9 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,8$
ТГ, 1 месяц	$1,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,4$
ТГ, 2 месяца	$1,1 \pm 0,3^*$	$1,6 \pm 0,3$
КА, до лечения	$6,2 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,6$
КА, 1 месяц	$5,1 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,4$
КА, 2 месяца	$4,3 \pm 0,3^*$	$4,9 \pm 0,3$

Примечание: * — различия с группой сравнения статистически достоверны ($p < 0,05$).

ных изменений у больных НЖБП в процессе лечения. Так, изучалась динамика трансаминаз и билирубина у пациентов с НЖБП в ходе терапии с использованием L-орнитина-L-аспартата (табл. 1).

Как следует из табл. 1, у больных НАСГ отмечалась умеренная тенденция к снижению активности АЛТ к концу первого месяца лечения в обеих группах, в то же время уровень АЛТ во второй группе через два месяца несколько возрастал. Между тем у пациентов с НАСГ были зарегистрированы

достоверные отличия между активностью АЛТ через два месяца, в первой группе этот показатель составил $30,3 \pm 7,3$ Е/л, а во второй — $58,4 \pm 6,3$ Е/л.

Однонаправленные изменения наблюдались в группах при анализе динамики уровня АСТ и билирубина. Так, в обеих группах на фоне проводимой терапии снижался уровень АСТ, однако в I группе снижение было более выраженным, и через два месяца у пациентов с НАСГ разница по сравнению со II группой приобретала достоверный характер ($p < 0,03$).

Параллельно изменениям углеводного обмена оценивалась динамика показателей липидограммы на фоне проводимого лечения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, уровень ОХС в I группе несколько снижался через один месяц, а к концу второго месяца в большинстве случаев достигал референтных величин, достоверно отличаясь от показателей пациентов II группы. Во II группе отмечалась незначительная тенденция к снижению уровня ОХС через один месяц, составив $8,1 \pm 0,9$ ммоль/л, с последующим продолжением этой динамики и к концу второго месяца, когда уровень ОХС достиг показателей $7,9 \pm 0,7$ ммоль/л. Аналогичные изменения были отмечены в динамике уровня ЛПНП и КА. В I группе у пациентов отмечалось снижение уровня ЛПНП с $6,1 \pm 0,6$, до $5,1 \pm 0,8$ ммоль/л на первый месяц и $4,9 \pm 0,5$ ммоль/л через два месяца. У пациентов II группы выявлялась та же самая динамика. Анализ изменения уровня ТГ, как одной из основных патогенетических характеристик НЖБП, в ходе лечения позволил установить достоверное снижение к концу второго месяца в опытной группе с НАСГ ($p < 0,04$). Таким образом, соблюдение диеты и модификация образа жизни сопровождались положительной динамикой в обеих группах, что еще раз указывает на необходимость соблюдения этих очень важных аспектов в терапии НЖБП. Однако целью нашего исследования было определение клинической эффективности и переносимости L-орнитина-L-аспартата. Поэтому двумя очень важными показателями в данном исследовании было определение переносимости препарата и влияние его на уровень СТГ. Исходно в исследование вошло 100 пациентов (из них 45 пациентов основной группы и 55 пациентов группы сравнения). Однако четыре пациента (в том числе один из основной группы) были исключены из исследования по причине нарушения диетических и режимных мероприятий. Из 45 пациентов основной группы (в том числе и выбывший из исследования пациент) не отмечали побочных реакций, которые стали бы

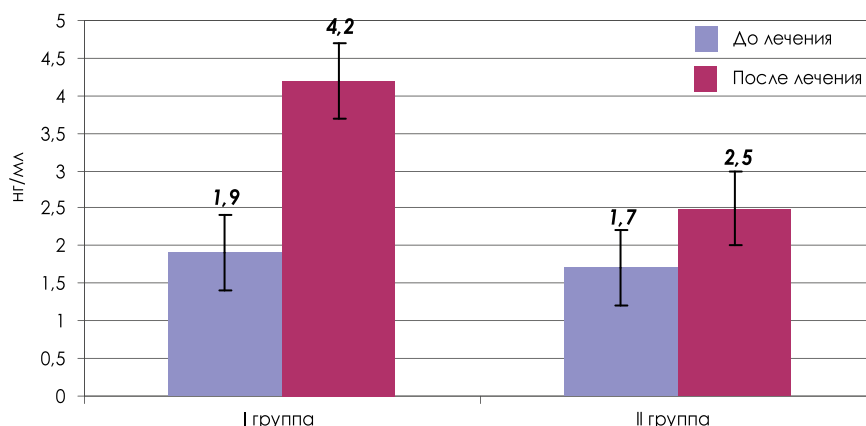


Рисунок 1. Изменение уровня СТГ в процессе лечения в обеих группах.

причиной отмены препарата. У трех пациентов было отмечено усиление изжоги (в анамнезе у пациентов была гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь), что потребовало дополнительного назначения альгината. Оценка изменений уровня СТГ у пациентов выявила однонаправленную динамику: соблюдение диетических рекомендаций и модификация образа жизни сопровождались увеличением уровня СТГ в обеих группах (рис. 1).

Дополнительное использование L-орнитина-L-аспартата позволило достиг более чем двухкратного увеличения уровня СТГ. Однако необходимо отметить несколько фактов: в начале исследования у большинства пациентов уровень СТГ находился на нижней границе нормы, диетические и режимные мероприятия, проводимые для лечения пациентов с НЖБП, параллельно являются факторами, стимулирующими повышение уровня СТГ (что, собственно, и продемонстрировали пациенты группы сравнения). Тем не менее использование L-орнитина-L-аспартата в основной группе позволило достичь достоверного повышения уровня СТГ с $1,9 \pm 1,1$ до $4,2 \pm 0,9$ нг/мл.

Вывод

Таким образом, применение препарата L-орнитина-L-аспартата («Гепат-Мерц») в составе комплексной терапии НАСГ способствовало не только нормализации биохимической активности, но и уменьшению атерогенных изменений фракций липопротеидов сыворотки крови. Важно, что эти изменения были со-

пряжены с достоверным повышением уровня соматотропного гормона ($p < 0,03$). Однако базовым в терапии неалкогольной жировой болезни печени является соблюдение диетических и режимных рекомендаций, которые могут как усиливать действие L-орнитина-L-аспартата, так и в значительной степени нивелировать его положительное действие в случае несоблюдения предписанных рекомендаций.

Список литературы

1. Thompson GR. The proving of the lipid hypothesis. *Current Opinion in Lipidology*. 10th Anniversary issue. 1999;10(3): 201–205.
2. Danik M. Martirosyan (Ed): *Functional Foods and Chronic Diseases: Science and Practice*. Food Science Publisher; 2011.
3. Адашева Т. В. Метаболический синдром — основы патогенетической терапии. *Леч. врач.* 2003; 10: 5–7.
4. Клинико-морфологическая диагностика хронических заболеваний печени в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Методические рекомендации по теме НИР 4.99.241.п. 12). СПб., 2000.
5. Лазебник А. Б. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер. арх.* 2003; 75 (8): 51–4.
6. Морозов И. А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 60–4.
7. Jorge C. Correia, Duarte M. S. Ferreira Inter-cellular: local and systemic actions of skeletal muscle PGC-1 α . *Trends in Endocrinology & Metabolism*. — 2015 26, S. 305–314.
8. Lambert MI, Hefer JA, Millar RP, Macfarlane PW. Failure of commercial oral amino acid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body-builders. *Int J Sport Nutr.* 1993. — Vol. 3. S298–305.
9. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition.* 2002. — Vol. 8. S657–661.



Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО АММИАК
ПОВЫШЕН НА ДОЦИРРОТИЧЕСКИХ СТАДИЯХ*.**

**АММИАК НЕГАТИВНО ВЛИЯЕТ НА КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
И СТИМУЛИРУЕТ РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА**.**



ОЧИЩАЕТ

ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)

ВОССТАНАВЛИВАЕТ

ЭНЕРГИЮ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ

ВКЛЮЧАЕТ

РАБОТУ ПЕЧЕНИ

УЛУЧШАЕТ

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рекомендован Научным обществом
гастроэнтерологов России при НАЖБП***

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

* Е. А. Агеева, С. А. Алексеев «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии». ** Звездчатые клетки печени отвечают за регуляцию кровотока (собственный печеночный автоматизм) и образование соединительной ткани при повреждении печени. R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology 2016 vol. 64 p. 823-833. *** «Рекомендации для терапевтов: неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение». Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г.
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ. РУ в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

