

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84

Влияние терапии препаратом L-орнитин-L-аспартат на уровень гипераммониемии и результаты теста связывания чисел у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Кизова Е. А.¹, Потехина Ю. П.²¹ ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Россия² ГБОУВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Россия

Effect of L-ornithine-L-aspartate therapy on the hyperammonemia level and results of the number connection test of patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease

E. A. Kizova¹, Yu. P. Potekhina²¹ City Clinical Hospital № 13 of Avtozavodsky region of Nizhny Novgorod, Russia;² Privolzhsky research medical university, Russia

Для цитирования: Кизова Е. А., Потехина Ю. П. Влияние терапии препаратом L-орнитин-L-аспартат на уровень гипераммониемии и результаты теста связывания чисел у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;169(9): 80–84. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84

For citation: Kizova E. A., Potekhina Yu. P. Effect of L-ornithine-L-aspartate therapy on the hyperammonemia level and results of the number connection test of patients suffering from nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;169(9): 80–84. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-80-84

✉ **Corresponding author:****Потехина Юлия Павловна**
Yuliya P. Potekhina
newtmed@gmail.com**Кизова Елена Анатольевна**, заведующий гастроэнтерологическим отделением, к.м.н.**Потехина Юлия Павловна**, профессор кафедры нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова, профессор, д.м.н.
Elena A. Kizova, Head of the Gastroenterology Department, Ph.D.Yuliya P. Potekhina, Department of Normal Physiology n.a. N.Yu. Belenkov, Professor, D.Sci.; *Scopus Author ID: 55318321700*,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8674-5633>

Резюме

Цель исследования. Изучить уровень гипераммониемии и время выполнения теста связывания чисел (ТСЧ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на доцирротической стадии и влияние приема L-орнитин-L-аспартата (LOLA) на эти показатели, а также корреляционные связи ТСЧ с биохимическими показателями.

Материалы и методы: обследовано 103 пациента с НАЖБП. Исследовали уровень гипераммониемии и другие биохимические показатели крови, проводили ТСЧ до и после лечения с использованием препарата LOLA.

Результаты. НАЖБП в большинстве случаев сопровождается повышением уровня аммиака в крови, что может приводить к появлению и нарастанию явлений печеночной энцефалопатии (ПЭ), ухудшению результатов ТСЧ. Лечение препаратом LOLA снижает уровень гипераммониемии ($p < 0,001$) и уменьшает время выполнения ТСЧ ($p < 0,001$). Результат ТСЧ коррелирует только с уровнем холестерина ($r = 0,45$, $p < 0,05$), с другими биохимическими показателями, в том числе с уровнем гипераммониемии, корреляционных связей не обнаружено. ТСЧ не является специфичным для ПЭ, но может использоваться для контроля результатов лечения пациентов с НАЖБП, в том числе препаратом LOLA.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гипераммониемия, тест связывания чисел, L-орнитин-L-аспартат, печеночная энцефалопатия

Summary

The aim was to study the hyperammonemia level and the duration of implementation of the number connection test (NCT) for patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the pre-cirrhosis stage, including effect of the oral administration of L-ornithine-L-aspartate (LOLA) on these indices, and NCT correlation with body chemistry values.

Material and methods: the research covered 103 patients with NAFLD to study the hyperammonemia level and other relevant blood chemistry values; we performed NCT before and after the LOLA treatment.

Results. In the majority of cases NAFLD is associated with elevated blood ammonia values which may cause onset and progression of the hepatic encephalopathy, and degradation of NCT results. LOLA therapy decreases the hyperammonemia level ($p < 0,001$) and shortens duration of NCT implementation ($p < 0,001$). NCT results are correlated with the cholesterol level ($r = 0,45$, $p < 0,05$); correlation with other body chemistry values, including the hyperammonemia level, was not identified. NCT is not specific for the hepatic encephalopathy, however it may be used to monitor results of the treatment of NAFLD patients, including by means of LOLA.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, hyperammonemia, number connection test, L-ornithine-L-aspartate, hepatic encephalopathy

Гипераммониемия – повышение содержания аммиака в крови вследствие нарушения реакций его обезвреживания. Аммиак – это один из конечных продуктов обмена азотсодержащих веществ, являясь составляющей фракцией остаточного азота сыворотки крови. При концентрациях, превышающих норму (25–40 мкмоль/л), он оказывает токсическое действие на организм. Основной источник аммиака – азот пищевого белка, образующийся в ходе реакций дезаминирования аминокислот в печени [1]. Синтез мочевины – основной путь обезвреживания аммиака. Осуществляется в «орнитиновом цикле» (цикл Кребса–Гензеляйта), который в печени выполняет две функции: превращение азота аминокислот в мочевины, которая экскретируется и предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом аммиака, а также синтез аргинина и пополнение его фонда в организме [2]. Таким образом, печень – основной источник аммиака и главное место его обезвреживания.

Гипераммониемия развивается в организме человека, прежде всего (90% случаев), при хронических заболеваниях печени (ХЗП). При стеатозе и циррозе печени происходит уменьшение синтеза мочевины и глутамата [3]. В последние годы было показано, что содержание аммиака в крови повышается при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на доцирротической стадии [4] и активирует звездчатые клетки печени (ЗКП), стимулируя развитие фиброза [5].

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – спектр нервно-психических расстройств на фоне острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [6]. Несмотря на то, что у пациентов с малой ПЭ не наблюдаются объективно измеряемые клинические симптомы, нарушения сознания, тем не менее, она оказывает негативное воздействие на рутинные действия, такие как вождение автомобиля, и, таким образом, способствуют снижению качества жизни пациента [7]. В диагностике

малой ПЭ наиболее часто используют психометрическую оценочную шкалу печеночной энцефалопатии (ПШПЭ). Шкала включает пять рукописных тестов – тест связывания чисел версий А и В (ТСЧ), тест обведения пунктирных фигур, тест число-символ и тест копирования линий [8]. Несмотря на высокую точность ПШПЭ в диагностике малой ПЭ, проведение этого теста требует большого количества времени и требует участия квалифицированного специалиста для тестирования, наблюдений и анализа результатов. Между результатами ТСЧ и оценкой по ПШПЭ у пациентов с циррозом печени (вне зависимости от наличия ПЭ) наблюдалась обратная зависимость. ТСЧ является простым в использовании инструментом для скрининга на предмет малой ПЭ, обладающий хорошей диагностической мощностью для обнаружения когнитивных нарушений у пациентов с циррозом печени. Несмотря на высокую чувствительность ТСЧ в диагностике малой ПЭ, тест не специфичен для этой патологии [9].

У пациентов с ХЗП и сопутствующими когнитивными нарушениями уровень аммиака в крови выше, чем у таких пациентов без когнитивных нарушений [10]. Гипераммониемия встречается у больных с ХЗП на доцирротической стадии и сопровождается увеличением времени выполнения ТСЧ (более 40 сек.). Лечение пероральной формой препарата L-орнитин-L-аспартат (LOLA) в течение 4 недель приводит к снижению уровня аммиака в крови и улучшению показателей ТСЧ. Данные о целесообразности раннего выявления гипераммониемии и ее коррекции LOLA представляют интерес для дальнейшего проведения исследований с целью изучения возможностей профилактики развития и прогрессирования ПЭ [4].

Цель исследования: изучить уровень гипераммониемии и время выполнения ТСЧ у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии и влияние приема L-орнитин-L-аспартата на эти показатели, а также корреляционные связи ТСЧ с биохимическими показателями.

Материалы и методы исследования

На базе гастроэнтерологического отделения ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода проведено обследование 103 пациентов (50 женщин и 53 мужчины) с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени. Возраст

пациентов варьировал от 18 до 60 лет, медиана 52 года. Критерии включения в исследование: больные с НАЖБП в возрасте от 18 до 60 лет с признаками стеатоза печени (по данным УЗИ) и фиброзом 0–1–2 по Metavir (по результатам эластографии печени).

Критерии исключения больных из исследования:

1. наличие у пациентов алкогольного, вирусного, лекарственного, аутоиммунного и генетического заболевания печени,
2. наличие признаков цирроза печени,
3. пациенты с почечной, сердечной и дыхательной недостаточностью.

До начала лечения всем пациентам проводился стандартный рукописный ТСЧ, определялось время его проведения в секундах по двум замерам. Каждому больному определялся уровень аммиака в крови с помощью компактного анализатора крови на аммиак Pocketchem BA (PA-4140, Aikray, Япония), исследовались биохимические показатели крови: активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ), билирубин, холестерин и триглицериды, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) в кг/м².

Всем пациентам кроме комплексной терапии, включающей рекомендации по питанию, физической нагрузке и лечению сопутствующих заболеваний, назначался препарат L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) 3 г 3 раза в день в течение 4 недель. У 53 пациентов показатели уровня аммиака в крови и ТСЧ определялись повторно после проведенного курса лечения.

Обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Так как распределение в выборках отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Определяли медианы, нижнюю и верхнюю квартили. Различия в показателях до и после лечения оценивали методом Вилкоксона. Коэффициент корреляции вычислялся методом Спирмена. Выбранный уровень статистической значимости составлял 5% (p<0,05) [11].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты биохимических исследований плазмы крови у пациентов с НАЖБП представлены в Таблице 1. В обследуемой группе пациентов нормальное содержание аммиака в крови наблюдались только у 12 человек (11,7%), нормальные показатели ТСЧ – у 37 человек (35,9%), нормальные показатели ТСЧ и аммиака – у 6 человек (5,8%). У остальных эти показатели были выше нормы. У 88% пациентов определялся ИМТ более 25 кг/м² (избыточный вес и ожирение), гиперлипидемия была выявлена у 46% больных, а повышение активности трансаминаз – у 24,3% пациентов. Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с НАЖБП наблюдались гипергаммониемия (88,3%) и признаки метаболического синдрома.

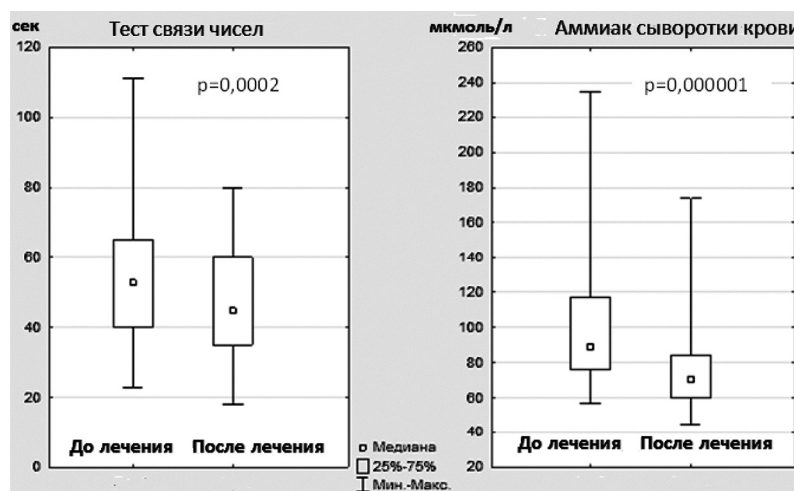
Корреляционный анализ показал, что ТСЧ коррелирует только с уровнем холестерина (r=0,45, p<0,05). С другими биохимическими показателями, в том числе с уровнем гипергаммониемии, а также с ИМТ и возрастом корреляционных связей ТСЧ не выявлено. Гиперлипидемия и стеатоз – компоненты метаболического синдрома. Выявлена высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [12]. Возможно, у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии начальные признаки

Таблица 1
Биохимические показатели крови пациентов с НАЖБП до лечения (n=103)

	Медиана	25 квартиль	75 квартиль	Нормальные показатели
Холестерин, ммоль/л	5,91	5,03	6,33*	0–5,2
Триглицериды, ммоль/л	1,57	1,06	2,91*	0,44–2,3
АсАТ, Ед/л	25,95	20,65	38,75	0–40
АлАТ, Ед/л	45	36	60*	0–45
ТСЧ, сек	45*	36	60*	до 40
Аммиак, мкмоль/л	98*	68*	120*	до 54

Примечание:
* – показатели, превышающие норму.

Рисунок 1.
Сравнение показателей ТСЧ и гипергаммониемии у пациентов с НАЖБП до и после лечения (n=53).



энцефалопатии могут быть обусловлены не только токсическим поражением центральной нервной системы (ЦНС) вследствие гипераммониемии, но имеют и дисциркуляторный компонент вследствие гиперлипидемии и более ранних проявлений атеросклероза. НАЖБП – «предиктор» сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявляются у пациентов с НАЖБП: 57,8% против 37,5% у больных без этой патологии ($p=0,02$), а риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП выше в 1,85 раза ($p<0,001$) [14]. Следовательно, ТСЧ не является специфичным для ПЭ и не подходит для ее выявления. Большой разброс этого показателя у обследованной группы пациентов может свидетельствовать о том, что на результаты ТСЧ большое влияние оказывает исходный уровень когнитивных функций, образование и характер трудовой деятельности.

После курса лечения препаратом L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) у пациентов содержание

аммиака в крови и время, затраченное на выполнение ТСЧ, статистически значимо снижались (Рис. 1).

Снижение уровня аммиака является патогенетически обоснованным подходом к лечению ХЗП, позволяющим не только снижать проявления ПЭ, но и уменьшать активацию ЗКП, улучшать печеночный кровоток и препятствовать развитию и прогрессированию фиброза печени [5]. Эффективность LOLA основывается, прежде всего, на его аммиакопонижающих свойствах. У пациентов с ХЗП аммиачная интоксикация снижается на фоне его приема на 80% [15], следовательно, значительно снижается токсические влияния на ЦНС.

Основываясь на полученных результатах, можно утверждать, что ТСЧ может использоваться для контроля результатов лечения пациентов с НАЖБП, в том числе препаратом LOLA. ТСЧ не требует дополнительных затрат на оборудование и работу медперсонала, и может проводиться в домашних условиях.

Заключение

1. У подавляющего большинства пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии наблюдалась гипераммониемия (88,3%).
2. ТСЧ в нашем исследовании коррелирует только с уровнем холестерина ($r=0,45$, $p<0,05$). С другими биохимическими показателями, в том числе с уровнем гипераммониемии, а также с ИМТ и возрастом корреляционных связей ТСЧ не выявлено.
3. У пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии начальные признаки энцефалопатии могут быть обусловлены не только токсическим поражением ЦНС вследствие гипераммониемии, но имеют и дисциркуляторный компонент

- вследствие гиперлипидемии и более ранних проявлений атеросклероза.
4. ТСЧ не является специфичным только для ПЭ и не является объективным методом для ее выявления.
 5. Прием препарата L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) 3г 3 раза в сутки в течение 1 месяца статистически значимо снижает уровень аммиака в сыворотке крови ($p<0,001$), улучшает время выполнения ТСЧ ($p<0,001$) у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии.
 6. ТСЧ может использоваться для контроля результатов лечения пациентов с НАЖБП, в том числе препаратом LOLA.

Литература | References

1. Levitt D.G., Levitt M. D. A model of blood- ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018, № 11, pp. 193–215.
2. Damink S.W., Jalan R., Redhead D. N., et al. Interorgan ammonia and amino- acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology.* 2002, Vol. 36, № 5, pp. 1163–1171.
3. Плотникова Е.Ю., Сухих А. С. Различные варианты гипераммониемии в клинической практике // Медицинский совет. Гастроэнтерология. – 2018. № 14. – С. 34–42.
Plotnikova E. Yu., Sukhikh A. S. Different types of hyperammonemia in clinical practice. Meditsinsky sovet (Medical Council). Gastroenterology. 2018, №14, pp. 34–42. (in Russ.)
4. Агеева Е.А., Алексеенко С. А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 6. – С. 24–26.
Ageyeva Ye. A., Alekseyenko S. A. Application of the oral "L-ornithine-L-aspartate" at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage. Clinical prospects of gastroenterology, hepatology. 2015, №6, pp. 24–26. (In Russ.)
5. Jalan R., DeChiara F., Balasubramanian V., et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cell and is target for therapy of portal hypertension. *J. Hepatology.* 2016, Vol.64, № 4, pp. 823–833.
6. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease // 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014, № 60, pp. 715–735.
7. Bajaj J. S. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life // *World J Gastroenterol.* 2008, № 14, pp. 3609–3615.
8. Weissenborn K., Ennen J. C., Schomerus H., et al. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2001, № 34, pp. 768–773.
9. Wuensch T.; Ruether D. F., Zöllner C., et al. Performance characterization of a novel electronic number connection test to detect minimal hepatic

- encephalopathy in cirrhotic patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017, Vol. 29, № 4, pp. 456–463.
10. *Felipo V, Urios A, Montesinos E, et al.* Contribution of hyperammonemia and inflammatory factors to cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2012, Vol. 27, № 1, pp. 51–58.
 11. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package; scientific and educational edition. М.: MediaSfera; 2002: 312 p. (In Russ.).
 12. *Драпкина О. М., Ивашкин В. Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. – 2014. – Том 24, № 4. – С. 32–38.
 - Drapkina O. M., Ivashkin V. T.* Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver diseases in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREGL 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014, Vol. 24, №4, pp. 32–38. (In Russ.)
 13. *Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007, № 13, pp. 1579–1584.
 14. *Ramilli S, Pretolani S, Muscari A, et al.* Carotid lesions in out patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009, Vol. 15, № 38, pp. 4770–4774.
 15. *Грюнграйфф К., Ламберт-Бауманн Й.* Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастро-ентерологія*, 2008, № 2, С. 59–67.
Grungrayff K., Lambert-Baumann Yo. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver diseases. *Modern gastroenterology*. 2008, № 2, pp. 59–67. (In Russ.)