



¹ Городская
клиническая
поликлиника № 3
Минздрава
Хабаровского края

² Дальневосточный
государственный
медицинский
университет
Минздрава России

Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата (LOLA) при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии

Е.А. Агеева¹, С.А. Алексеенко²

Адрес для переписки: Елена Афанасьевна Агеева, ageevae2004@yandex.ru

Цель – оценить эффективность пероральной формы LOLA при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы. Обследованы 37 пациентов с хроническими заболеваниями печени с гипераммониемией, 1–2-й стадией фиброза. Первый курс лечения LOLA в суточной дозе 9 г продолжался четыре недели. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом до и после первого курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев. Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения LOLA в суточной дозе 9 г по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев с контролем уровня аммиака в крови через три месяца от начала лечения.

Результаты. У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л, у 37 пациентов с гипераммониемией исходно был повышен до $56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л ($p_1 < 0,01$). После первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$). Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранялся в пределах нормы у 25 пациентов. У 12 (32,4%) больных выявлена гипераммониемия – $46,2 \pm 2,4$ мкмоль/л. При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака в крови снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p_4 < 0,001$).

Выводы. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, у 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения эффективно снижает уровень аммиака в крови.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, гипераммониемия, L-орнитин-L-аспартат

Введение

Центральная роль в метаболизме аммиака принадлежит печени. У пациентов с хроническими заболеваниями печени нередко отмечается гипераммониемия в отсутствие клинических признаков печеночной энцефалопатии [1]. Получены экспериментальные данные о стимулирующем влиянии гипераммониемии на

звездчатые клетки печени человека, что может способствовать прогрессированию портальной гипертензии и фиброза печени [2]. Пероральная форма LOLA снижает уровень аммиака в крови [3–9].

Целью данной работы стала оценка эффективности пероральной формы LOLA при гипераммониемии у больных хроническими заболева-

ниями печени на доцирротической стадии.

Материал и методы исследования

Нами были обследованы 37 пациентов (11 мужчин и 26 женщин, средний возраст $42,5 \pm 6,8$ года) с хроническими заболеваниями печени (16 больных – с хроническим вирусным гепатитом С, 21 – с жи-



ровой болезнью печени) с гипераммониемией, минимальной степенью активности, I или II стадией фиброза (по данным эластометрии), находившихся на лечении в поликлинике № 3 г. Хабаровска. Длительность первого курса лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки составила четыре недели. Концентрацию ионов аммиака в венозной крови определяли энзиматическим методом (BIOLABO REAGENTS, Франция) (норма 11–35 мкмоль/л) до и после курса лечения. Группу сравнения составили 17 практически здоровых добровольцев, у которых определяли уровень аммиака в крови.

Через шесть месяцев после первого курса лечения LOLA у всех 37 пациентов исследовали уровень аммиака в крови. У больных с вновь выявленной гипераммониемией провели второй курс лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев. Контрольное определение уровня аммиака в крови проводили через три месяца от начала второго курса лечения LOLA.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета программ Microsoft Office 2013 (Excel) и Biostat-2000. Достоверность разности двух средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. В случае повторных измерений использовали парный критерий. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($\bar{x} \pm m\bar{x}$).

Результаты исследования и их обсуждение

У 17 практически здоровых лиц уровень аммиака в крови составил $24,0 \pm 2,5$ мкмоль/л (в пределах нормы). У 37 пациентов с гипераммониемией он был исходно повышен до $56,1 \pm 6,2$ мкмоль/л (различия показателей аммониемии между группами статистически достоверны, $p_1 < 0,01$). После четырехнедельного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови у 37 пациентов с гипераммониемией достоверно снизился до $34,7 \pm 4,2$ мкмоль/л ($p_2 < 0,01$) (рис. 1).

Полученные результаты подтверждают возможность развития гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии, что согласуется с данными других авторов [10, 11].

Подтверждена эффективность пероральной формы LOLA 3 г три раза в день в течение четырех недель.

Через шесть месяцев после проведенного первого курса лечения LOLA уровень аммиака в крови сохранился в пределах нормы у 25 пациентов.

У 12 (32,4%) больных выявлена гипераммониемия – $46,2 \pm 2,4$ мкмоль/л. Гипераммониемия является ведущим фактором развития и прогрессирования печеночной энцефалопатии и, возможно, существенным фактором прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени, исходя из полученных экспериментальных данных британских ученых [6, 9]. 12 больным с вновь выявленной гипераммониемией был проведен второй курс лечения LOLA в дозе 3 г перорально три раза в сутки по десять дней каждого месяца в течение трех месяцев.

При контрольном определении через три месяца от начала второго курса лечения LOLA уровень аммиака снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л ($p_4 < 0,001$) (рис. 2). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [8].

Таким образом, применение гипотаммониемических средств (LOLA) при хронических заболеваниях печени получает новое обоснование. Необходимо дальнейшее изучение клинического значения раннего выявления гипераммониемии, контроля уровня аммиака в крови в динамике и коррекции гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA с целью предупреждения прогрессирования портальной гипертензии и фиброза печени.

Выводы

1. Гипераммониемия встречается у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии.
2. Пероральная форма LOLA в разных вариантах курсового лечения (в течение четырех недель и по десять дней каждого месяца в течение

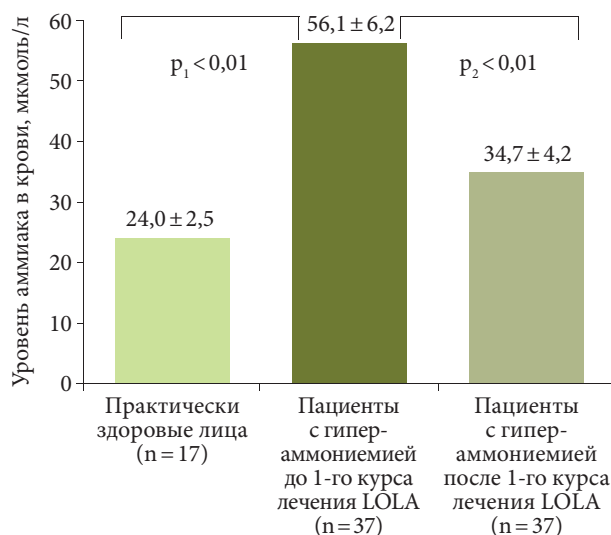


Рис. 1. Уровень аммиака в крови: первый курс лечения LOLA

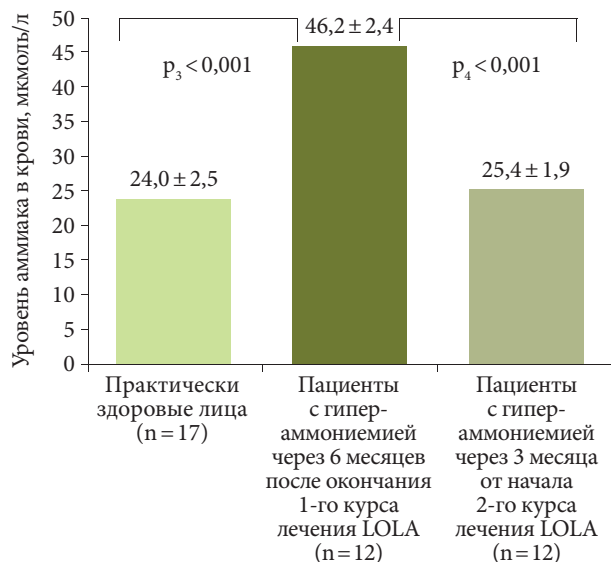


Рис. 2. Уровень аммиака в крови: контрольное определение

трех месяцев) эффективно снижает уровень аммиака в крови.

3. У 32,4% пациентов наблюдалось рецидивирующее течение гипераммониемии.

4. Раннее выявление гипераммониемии, контроль уровня аммиака в крови в динамике и коррекция уровня гипераммониемии повторными курсами лечения LOLA представляют интерес для дальнейшего изучения возможности предупреждения портальной гипертензии и фиброза печени у пациентов с диффузными заболеваниями печени на доцирротической стадии. ●



Литература

1. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 114. № 3. P. 188–193.
2. Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 4. P. 823–833.
3. 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. Vol. 60. № 2. P. 715–735.
4. Бацков С.С., Сухонос Ю.А. Эффективность лечения больных циррозом печени с печеночной энцефалопатией препаратом «L-орнитина L-аспарат» // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2015. № 1. С. 37–41.
5. Плотникова Е.Ю. Роль L-орнитина-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013. № 2. С. 41–49.
6. Шульпекова Ю.О., Федосына Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Опыт применения препарата «Гепа-Мерц» в лечении хронической печеночной энцефалопатии // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2005. № 6. С. 17–23.
7. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study // *Clin. Drug Investig.* 2011. Vol. 31. № 4. P. 213–220.
8. Stauch S., Kircheis G., Adler G. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* 1998. Vol. 28. № 5. P. 856–864.
9. Маевская М.В., Федосына Е.А. Лечение осложнений цирроза печени / под ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
10. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Уварова О.В., Мацевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? (предварительные результаты исследования «СМАРТ РАДАР») // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013. № 5. С. 3–8.
11. Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2012. № 6. С. 3–10.

Use of Oral L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) in the Treatment of Hyperammonemia in Patients with Chronic Liver Disease in the Pre-Cirrhotic Stage

Ye.A. Ageyeva¹, S.A. Alekseyenko²¹ City clinical polyclinic № 3 of the Ministry of Health of Khabarovsk Region² Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Yelena Afanasyevna Ageyeva, ageevae2004@yandex.ru

Study objective – to evaluate the efficacy of oral LOLA in the treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage.**Material and methods.** 37 patients with chronic liver disease with hyperammonemia and stage 1–2 hepatic fibrosis were studied. The first course of treatment with LOLA at a daily dose of 9 g lasted for 4 weeks. The concentration of ammonium ions in the venous blood was determined by enzymatic method before and after the first course of treatment. 17 apparently healthy volunteers were included in the experimental group. In 6 months after the first course of treatment with LOLA, all 37 patients were studied for serum ammonia levels. The second course of treatment with LOLA was conducted for the patients with newly detected hyperammonemia at the daily dose of 9 g for 10 days of each month during a period of 3 months with monitoring of serum ammonia levels in 3 months from the beginning of treatment.**Results.** Serum ammonia levels in 17 apparently healthy volunteers were $24.0 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$, while serum ammonia levels in 37 patients with hyperammonemia were elevated to $56.1 \pm 6.2 \mu\text{mol/l}$ ($p_1 < 0.01$) at the baseline. After the first course of treatment with LOLA, serum ammonia levels decreased to $34.7 \pm 4.2 \mu\text{mol/l}$ ($p_2 < 0.01$). In 6 months after the first course of treatment with LOLA, serum ammonia levels remained within normal limits in 25 patients. 12 (32.4%) patients had hyperammonemia – $46.2 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$, according to the control test in 3 months from the beginning of the second course of treatment with LOLA, serum ammonia levels lowered to $25.4 \pm 1.9 \mu\text{mol/l}$ ($p_4 < 0.001$).**Conclusions.** Hyperammonemia occurs in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage; in 32.4% of patients, relapsing episodes of hyperammonemia were observed. Oral LOLA in different variants of the course therapy effectively lowers serum ammonia levels.**Key words:** chronic liver disease, hyperammonemia, L-ornithine-L-aspartate

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАЖБП ПОВЫШЕН УРОВЕНЬ АММИАКА*.

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



Гепат-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

- 1 ОЧИЩАЕТ**
ОТ ТОКСИНОВ (АММИАКА)
- 2 ВОССТАНАВЛИВАЕТ**
ЭНЕРГИЮ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ
- 3 ВКЛЮЧАЕТ**
РАБОТУ ПЕЧЕНИ
- 4 УЛУЧШАЕТ**
ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



**ПОКАЗАН
ПРИ СТЕАТОЗАХ
И СТЕАТОГЕПАТИТАХ.
БЫСТРОЕ ДЕЙСТВИЕ.
КОРОТКИЙ КУРС.**

WWW.HEPA-MERZ.RU

РЕКЛАМА. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.
Рег. удостоверение в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

*Е. А. Агеева, С. А. Алексеенко
«Опыт применения пероральной формы
препарата «L-орнитин-L-аспартат» при
гипераммониемии у больных с хроничес-
кими заболеваниями печени на доцирро-
тической стадии»

**R. Jalan, F. De Chiara et al. J. Hepatology
2016 vol.64 p.823-833.