

Л.Ю. Ильченко\*<sup>1,2</sup>, Л.И. Мельникова<sup>1</sup>, М.В. Журавлева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>— Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная медико-санитарная часть № 165» Федерального медико-биологического агентства России, Центр диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

<sup>3</sup>— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, г. Москва

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОРНИТИНА АСПАРТАТА (ГЕПА-МЕРЦ) И ПРОБИОТИКА БИОФЛОРУМ ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

L.Yu. Ilchenko\*<sup>1,2</sup>, L.I. Melnikova<sup>1</sup>, M.V. Zhuravleva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>— The Central Medical Unit No. 165 of the Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

<sup>3</sup>— First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

## EXPERIENCE OF ORNITHINE ASPARTATE (HEPA-MERZ) AND PROBIOTICS BIOFLORUM FORTE IN THE TREATMENT OF NON-SEVERE FORMS OF ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

### Резюме

**Цель:** оценить эффективность и переносимость препарата орнитин аспартат (Гепат-Мерц), пробиотика Биофлорум Форте и их комбинации при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с алкогольной (АЖБП) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). **Материалы и методы.** Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 30 амбулаторных и стационарных пациентов с диагнозом стеатоза, стеатогепатита. Анализировали клиническую симптоматику, функциональное состояние печени. С помощью анкет (Сетки LeGo и постинтоксикационного алкогольного синдрома) устанавливали наличие хронической алкогольной интоксикации. Тест связи чисел использовали для характеристики когнитивной функции, а также обнаружения минимальной печеночной энцефалопатии. Качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику для пациентов с хроническими заболеваниями печени — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire). Продолжительность терапии составила 4 недели. **Результаты:** все три схемы лечения продемонстрировали терапевтическую эффективность: улучшение клинической картины, восстановление функций печени и результатов когнитивной функции. При комбинированной терапии получено также достоверное улучшение КЖ пациентов. Показана безопасность и хорошая переносимость применяемых средств, нежелательных явлений зарегистрировано не было. **Заключение:** полученные результаты позволяют рекомендовать использование орнитина аспартата (Гепат-Мерц) как в качестве монотерапии так и в составе комплексной терапии стеатоза, стеатогепатита с пробиотиком Биофлорум Форте у пациентов с АЖБП и НАЖБП.

**Ключевые слова:** стеатоз, стеатогепатит, орнитин аспартат, пробиотик Биофлорум Форте.

## Abstract

**Aim:** to evaluate the efficacy and tolerability of ornithine aspartate, probiotic Bioflorum Forte and their combination with steatosis and steatohepatitis in patients with alcohol and non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** An open, randomized, comparative clinical study, which included 30 outpatients and inpatients with a diagnosis of steatosis, steatohepatitis. We analyzed the clinical symptoms, functional state of the liver. With the help of questionnaires (Grids LeGo and post intoxication alcohol syndrome) have established the presence of chronic alcohol intoxication. Test transmissions of numbers used to characterize the cognitive function, as well as detection of minimal hepatic encephalopathy. Quality of life was assessed by questionnaire for patients with chronic liver disease — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire). The duration of treatment was 4 weeks. **Results:** all three treatment regimens have demonstrated therapeutic efficacy: clinical improvement, recovery of liver function and results in cognitive function. When combined therapy also produced a significant improvement in patients' quality of life. It is shown that the safety and tolerability of the means employed, adverse events were not reported. **Conclusion:** the results obtained allow us to recommend the use of ornithine aspartate (Hepa-Merz), both as monotherapy and as part of complex therapy of steatosis, steatohepatitis with probiotic Bioflorum Forte in patients with alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease

**Key words:** *steatosis, steatohepatitis, ornithine aspartate, probiotic Bioflorum Forte*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-5-45-52

1H-MPC — протонная магнитно-резонансная спектроскопия, АЖБП — алкогольная жировая болезнь печени, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, ВГН — верхняя граница нормы, ГТПП — гаммаглутамилтрансфераза, ГЦК — гепатоцеллюлярный рак, КЖ — качество жизни, МПЭ — минимальная печеночная энцефалопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НЯ — нежелательные явления, ПАС — постинтоксикационный алкогольный синдром, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СЖК — свободные жирные кислоты, ТСЧ — тест связи чисел, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация, ХЗП — хронические заболевания печени, ЩФ — щелочная фосфатаза

## Введение

В этиологическом спектре хронических заболеваний печени (ХЗП) неалкогольная (НАЖБП) и алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП) занимают одно из ведущих мест, а из-за широты распространенности ожирения НАЖБП рассматривается как неинфекционная эпидемия [16].

Причиной развития НАЖБП может быть избыточная калорийность пищи и малоподвижный образ жизни. Характерно повышенное накопление жира в печени (более чем в 5% гепатоцитов), что обусловлено у большинства пациентов феноменом инсулинорезистентности [18]. С другой стороны, развитие стеатоза и стеатогепатита генетически детерминировано. Так, высокое содержание триглицеридов в печени и наличие факторов риска неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) выявляют у «носителей» полиморфизмов генов PNPLA3 I148M [22] и TM6SF2 E167K [15].

Диагноз НАЖБП требует исключения вторичных причин, а также уточнения характера потребления алкоголя (гепатотоксические дозы алкоголя составляют более 30 г в сутки у мужчин и 20 г — у женщин) [21]. Вместе с тем выделяют когорту пациентов с наличием метаболических нарушений, употребляющих алкоголь в умеренном количестве, которые предрасположены к НАЖБП. Сочетание данных этиологических факторов приводит к формированию стеатогепатита смешанного генеза. Следует подчеркнуть, что в этих случаях наличие метаболического синдрома (МС) ускоряет развитие и прогрессирование НАСГ в большей степени, чем

потребление алкоголя в умеренных дозах [9]. Кроме того потребление избытка жиров в сочетании с дефицитом белков характерно для питания лиц, злоупотребляющих алкоголем, и может являться дополнительным фактором риска ожирения печени и прогрессирования АЖБП.

В клинической практике диагностика стеатоза/стеатогепатита нередко затруднена. Наличие стеатоза может быть выявлено при скрининге по данным УЗИ печени. Наиболее эффективными шкалами оценки стеатоза являются FLI (индекс жировой болезни печени), SteatoTest® и шкала оценки содержания жира при НАЖБП [13]. В условиях клинических и экспериментальных исследований объем фракции жира в печени может быть определен с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC) или селективной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако высокая стоимость методов ограничивает возможность их широкого применения.

Нередко для подтверждения диагноза стеатогепатита требуется проведение биопсии печени, которая позволяет выявить сочетание стеатоза с баллонной дистрофией и лобулярным воспалением [8]. Наблюдается значительное сходство морфологической картины стеатогепатита у пациентов с НАЖБП и АЖБП.

Важным критерием прогрессирования заболевания является выраженность фиброза, который может быть достоверно оценен при фиброэластометрии и определении сывороточных маркеров.

Установлена значительная однотипность патофизиологических механизмов жировой болезни алкогольной и неалкогольной этиологии, а патоморфоз включает стеатоз (жировую дистрофию), стеатогепатит, цирроз и в ряде случаев — гепатоцеллюлярный рак (ГЦК), что определяет разный прогноз.

Медикаментозную терапию рекомендуется назначать при прогрессирующем течении стеатогепатита [11, 12]. Задачами лечения является: элиминация этиологических и триггерных факторов; выведение токсических метаболитов; предотвращение накопления свободных жирных кислот (СЖК); ингибирование оксидантного стресса, воспаления и фиброза в ткани печени; восстановление функционального состояния печени; уменьшение эндотоксемии; улучшение качества жизни и др.

При наличии нетяжелых форм болезни рекомендуется модификация образа жизни: комплексный подход, сочетающий низкокалорийную диету и систематические аэробные нагрузки в случаях НАЖБП [12]; полная абстиненция и нутритивная коррекция при АЖБП [11]. Применение лекарственных средств имеет ограниченный характер. Однако это положение, на наш взгляд, является спорным, поскольку отсутствуют данные о естественном течении стеатоза и стеатогепатита с нормальным уровнем аминотрансфераз и минимальным фиброзом. Какой прогноз заболевания у этих пациентов? Следует ли проводить лечение у пациентов с умеренным стеатозом, начальными проявлениями стеатогепатита с целью профилактики прогрессирования заболевания?

Нами получен опыт терапии нетяжелых форм алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, наблюдавшихся в трех медицинских учреждениях г. Москвы — ФГБУЗ «ЦМСЧ № 165» ФМБА России, ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 23 им. «Медсантруд» ДЗМ».

**Цель исследования:** оценить эффективность и переносимость препарата орнитин аспартат (Гепамерц, MERZ PHARMA GmbH & Co, Германия), пробиотика Биофлорум Форте (Chr. Hansen, Дания; ЗАО «Форте Фармасьютикал», Российская Федерация) и их комбинации при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени.

**Задачи исследования:** оценить гепатопротективный эффект и влияние на качество жизни каждого из лекарственных средств, а также их комбинации; исследовать переносимость терапии по наличию нежелательных явлений (НЯ) и результатам лабораторного обследования.

## Дизайн исследования

В 2011 г. проведено многоцентровое (три клинических базы) открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование, в которое были включены 30 амбулаторных и стационарных пациентов (преобладали женщины) в возрасте 22-59 (44±11) лет с диагнозом стеатоза, стеатогепатита.

Пациенты с заболеваниями печени вирусной этиологии, болезнями накопления и аутоиммунного генеза, декомпенсацией функционального состояния печени, тяжелой сопутствующей патологией, а также больные, получавшие гепатопротективные препараты на момент скрининга, не включались в исследование.

Диагноз стеатоза/стеатогепатита устанавливался на основании клинических проявлений — наличия метаболических нарушений, признаков хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), изменений биохимического анализа крови (БАК) в случаях стеатогепатита, УЗИ печени, данных морфологического исследования ткани печени и/или фиброэластометрии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и разрешение на публикацию полученных результатов. Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУЗ «ЦМСЧ № 165» ФМБА России.

Согласно поставленной цели пациенты были рандомизированы в 3 группы, по 10 пациентов каждая. В I группе пациенты получали препарат орнитин аспартат (Гепамерц 3,0 г) в гранулах, предварительно растворив их в воде, 3 раза в сутки; во II группе — пробиотик Биофлорум Форте по 1 капсуле (180 мг/сут.), содержащей не менее  $4 \times 10^9$  живых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium*; в III группе — комбинацию Гепамерц и Биофлорум Форте в тех же дозах, что и при монотерапии. Продолжительность лечения составила 4 недели (27±3 сут.).

Врачи-исследователи характеризовали терапевтическую эффективность как очень хорошую, хорошую, среднюю и плохую. Для этого (на старте и по завершению исследования) анализировали следующие параметры: клиническую симптоматику, функциональное состояние печени, выполнение ТСЧ, качество жизни.

Выраженность астенического (слабость, нарушение сна, снижение общей активности), диспепсического (горечь и сухость во рту, тошнота и др.) и болевого (тяжесть, боли в правом подреберье) синдромов оценивалась по трехбалльной шкале. Отсутствие симптомов соответствовало 0, незначительные проявления — 1 баллу, умеренные проявления — 2 баллам, выраженная симптоматика — 3 баллам.

# КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО, ЧТО ПРИ НАЖБП ПОВЫШЕН УРОВЕНЬ АММИАКА\*.

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



## Гепа-Мерц®

УМНЫЙ ПОМОЩНИК ДЛЯ ПЕЧЕНИ

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



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

[WWW.HEPA-MERZ.RU](http://WWW.HEPA-MERZ.RU) РЕКЛАМА, ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ.  
Пер. удостоверение в РФ: П № 015093/01 от 22.03.2007

\*Е. А. Агеева, С. А. Алексеевко «Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии»

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

С помощью анкет (Сетки LeGo и постинтоксикационного алкогольного синдрома — ПАС) устанавливали наличие ХАИ [5].

Тест связи чисел (ТСЧ, норма до 40 с) использовали для характеристики когнитивной функции, а также обнаружения минимальной печеночной энцефалопатии (МПЭ).

Качество жизни (КЖ) оценивали по опроснику для пациентов с ХЗП — CLDQ (The chronic liver disease questionnaire) [10, 24].

Переносимость и безопасность проводимой терапии изучалась на основании физикального осмотра, анализа жизненно важных показателей, данных лабораторных тестов — клинического анализа крови и мочи, биохимии крови (аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина, общего белка, альбумина, глюкозы, протромбина, креатинина, мочевины, липидов крови), КЖ.

Полученные результаты анализировали с использованием непараметрических методов программы Statistica 6.1. Статистическая значимость показателей была определена как  $p < 0,05$ . Оценивали следующие параметры: число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). При анализе двух зависимых групп по количественному признаку использовали критерии знаков и Вилкоксона; при сравнении трех независимых групп по количественному признаку применяли критерий Краскела-Уоллиса и медианный тест.

## Результаты исследования и обсуждение

Пациенты, включенные в исследование, во всех трех группах были сопоставимы и достоверно не различались по основным характеристикам (табл. 1). Данные биохимического исследования свидетельствовали о низкой степени активности по показателям цитолиза и холестаза, фиброз не превышал 1 ст.

У 11 из 30 обследованных пациентов ранее были диагностированы артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, по поводу которых они получали эналаприл, гликлазид, левотироксий натрия. Гиперхолестеринемия (до 6,7 ммоль/л) выявлена

**Таблица 1.** Данные обследования пациентов на старте терапии (M±SD)**Table 1.** Data examination of patients at the start of therapy (M±SD)

Показатели/ Indicators	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group	ρ
Возраст, годы/ Age, years	45±12,2	44,4±11,2	43,2±10,6	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg / m <sup>2</sup>	32,7±5,3	30,6±5,7	33,0±7,0	>0,05
Артериальное давление, мм рт. ст./ Arterial blood pressure, mmHg. Art.	133±9,2 / 86,9±4,3	123,5±10,8 / 82±7,5	126,0±8,4 / 81,5±7,5	>0,05
Сетка LeGo, баллы/ Grid LeGo, points	4,2±1,7	4,4±2,7	3,3±1,7	>0,05
ПАС, баллы/ post intoxication Alcohol Syndrome points	9,2±4,5	9,8±6,6	8,2±4,0	>0,05
CLDQ, баллы/ CLDQ, points	142,7±21,2	143,9±26,7	145,9±26,2	>0,05

Примечание: ρ — критерий Краскелла–Уоллиса

**Таблица 2.** Динамика ИМТ у обследованных пациентов (M±SD)**Table 2.** Dynamics of BMI in patients studied (M ± SD)

ИМТ, кг/м <sup>2</sup> /BMI, kg / m <sup>2</sup>	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group
До терапии/Before therapy	32,7±5,3	30,6±5,7	33,0±7,0
После терапии/After the treatment	31,7±6,0*	29,8±5,9*	32,3±6,8

Примечание: \* — ρ<0,05 (критерий Вилкоксона)

у 5 больных. Гипохолестеринемическая терапия ранее не проводилась.

У 2-3 пациентов из каждой группы при заполнении анкет (Сетка LeGo и ПАС) были получены результаты, не исключавшие злоупотребление алкоголем в гепатотоксических дозах. Известно, что 7 и более положительных признаков при объективной оценке физических симптомов в Сетке LeGo (врачом) и более пятнадцати положительных ответов в анкете ПАС (пациента) свидетельствуют о возможности ХАИ [5]. При анализе в целом по группам не выявили статистических различий в обобщенных данных, а в связи с небольшим количеством пациентов с ХАИ, полагали, что их выделение в отдельную группу нецелесообразно, особенно с учетом основной цели (оценка эффективности терапии при стеатозе и стеатогепатите у пациентов с АЖБП и НАЖБП). Кроме того, в связи с наличием небольшого числа пациентов со стеатозом нами были объединены результаты обследования больных со стеатогепатитом с невысокой степенью активности и низким уровнем фиброза печени. При этом нами не исключается возможность суммарного отрицательного влияния на печень у пациентов с метаболическими нарушениями при систематическом употреблении алкоголя в умеренных дозах, что может способствовать развитию стеатогепатита смешанной этиологии.

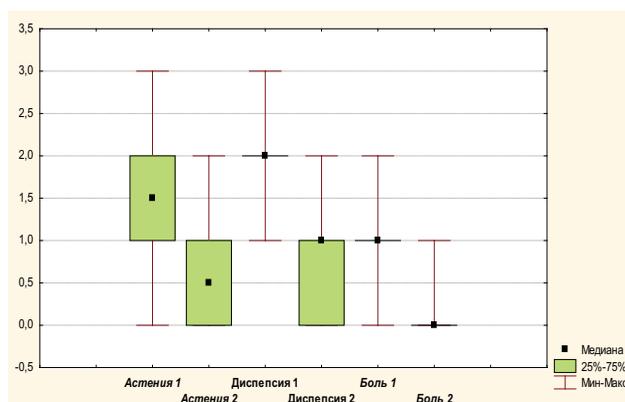
Всем пациентам проводилось физикальное обследование, оценка массы тела, ИМТ (табл. 2) и окружности талии на старте терапии и после ее завершения.

У пациентов всех групп наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела после проведения терапии. У пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепат-Мерц) и пробиотик Биофлорум Фор-

те, отмечено достоверное снижение ИМТ. Следует подчеркнуть, что этому могла способствовать также приверженность пациентов к исследованию — выполнение рекомендаций лечащих врачей по соблюдению диеты.

Показатели окружности талии существенно не менялись ни в одной из групп.

При анализе клинической симптоматики после четырехнедельного курса терапии у пациентов во всех группах (рис. 1, 2, 3) отмечалась положительная динамика (ρ<0,05, критерий Вилкоксона).



**Рисунок 1.** Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепат-Мерц) (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)

**Figure 1.** Dynamics of clinical symptoms (points) in patients treated with ornithine aspartate (Hepa-Merz) (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)

Так у пациентов, принимавших орнитин аспартат (Гепа-Мерц) (I группа), количество баллов (Me), характеризующих астенический синдром на старте терапии составило 1,5 баллов (интерквартильный размах — от 1,0 балла до 2,0 баллов), после ее завершения — 0,5 баллов (интерквартильный размах от 0 до 1,0 балла),  $p=0,045$ ; диспепсический синдром: до терапии — 2,0 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1,0 балл (интерквартильный размах — от 0 до 1,0 балла),  $p=0,008$ ; болевой синдром: до терапии — 1,0 балл (интерквартильный размах — в пределах 1 балла), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах в пределах 0),  $p=0,04$ .

Во II группе у пациентов, получавших пробиотик Биофлорум Форте, интенсивность астенического синдрома (Me) составила 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 1 балла до 2 баллов),  $p=0,03$ ; диспепсического синдрома: до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла),  $p=0,008$ ; болевого синдрома: до терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 1 балла до 2 баллов), после терапии — 0 (интерквартильный размах — в пределах 0),  $p=0,01$ .

У пациентов, получавших комбинированную терапию, также отмечалась статистически достоверное улучшение клинической симптоматики (рис. 3).

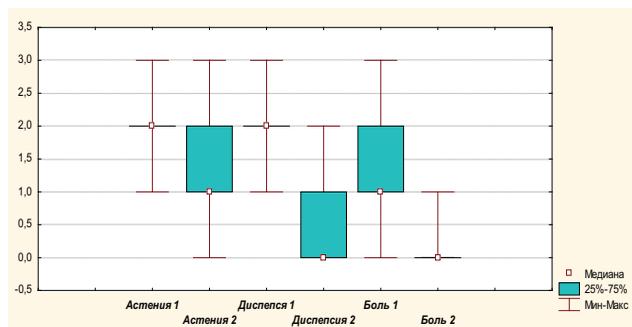
Количество баллов (Me), характеризующих астенический синдром, составило до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — от 0 до 2 баллов), после завершения терапии — 2 балла (интерквартильный

размах — от 0 до 1 балла),  $p=0,02$ ; диспепсический синдром: до терапии — 2 балла (интерквартильный размах — в пределах 2 баллов), после завершения терапии — 1 балл (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла),  $p=0,008$ ; болевой синдром: до терапии — 1 балл (интерквартильный размах — в пределах 1 балла), после завершения терапии — 0 (интерквартильный размах — от 0 до 1 балла),  $p=0,01$ .

У всех пациентов в динамике исследовали лабораторные тесты (клинический анализ крови и мочи, биохимия крови). У 6 пациентов зарегистрировано повышение активностей АЛТ, АСТ, ГГТП, не превышавшие 1,5 — 1,8 верхней границы нормы (ВГН) на старте терапии, и снижение значений до ВГН после ее завершения. Отмечена также нормализация уровня холестерина.

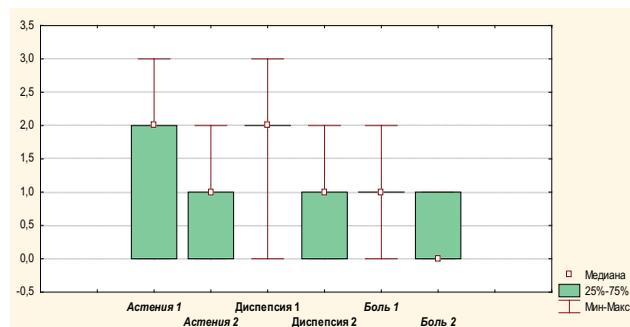
Эффективность применения орнитина аспартата (Гепа-Мерц) при стеатозах и стеатогепатитах была ранее продемонстрирована в ряде клинических исследований [6, 7, 14]. Препарат обладает гепатопротективными свойствами, к которым относятся: повышение энергетического ресурса митохондрий гепатоцитов, анаболический эффект (увеличение синтеза белка), уменьшение дистрофии гепатоцитов, повышение их устойчивости к повреждающим агентам (включая активные формы кислорода), мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие.

В нашем исследовании выбор препарата сравнения — пробиотика (во II и III группах) является патогенетически обоснованным и обусловлен наличием у него свойств, направленных на восстановление нормальной микрофлоры, уменьшение эндотоксемии, улучшение обмена холестерина.



**Рисунок 2.** Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших пробиотик Биофлорум Форте (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)

**Figure 2.** Dynamics of clinical symptoms (points) in patients receiving the probiotic-shih Bioflorum Forte (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)



**Рисунок 3.** Динамика клинической симптоматики (баллы) у пациентов, получавших орнитин аспартат (Гепа-Мерц) и пробиотик Биофлорум Форте (1 – показатель на старте терапии, 2 – показатель после завершения терапии)

**Figure 3.** Dynamics of clinical symptoms (points) in patients treated with ornithine aspartate (Hepa-Merz) and probiotic Bioflorum Forte (1 – figure at the start of therapy, 2 – component after completion of therapy)

Таблица 3. ТСЧ и анкета КЖ (CLDQ) в динамике ( $M \pm SD$ , баллы)Table 3. Test connection numbers and quality of life questionnaire (CLDQ) in the dynamics of ( $M \pm SD$ , points)

Показатели/ Indicators	I группа/I Group	II группа/II Group	III группа/III Group
ТСЧ/ Test connection numbers			
До терапии/Before therapy	63,8±26,5	60,7±31,7	58,8±31,2
После терапии/After the treatment	51,7±21,3*	50,4±27,4*	47,6±24,8*
CLDQ			
До терапии/Before therapy	142,7±21,2	143,9±26,7	145,9±26,2
После терапии/After the treatment	144,3±53,3	164,6±27,5	171,7±27,7*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  — критерий Вилкоксона

При ХЗП изменения в микробиоте кишечника приводят к накоплению эндотоксинов, нарушению энтерогепатической циркуляции, что способствует, с одной стороны, нарушению функции печени (в частности, липидного обмена), развитию жировой инфильтрации и фиброза, а с другой — усугублению дисбиоза [3].

Для оценки эффективности проводимой терапии определялась быстрота познавательной деятельности с помощью ТСЧ и качество жизни (CLDQ) исходно и после проведенного лечения (табл. 3).

После четырехнедельного курса терапии у пациентов всех групп снизилось время выполнения ТСЧ ( $p < 0,05$ ), что отражает уменьшение проявлений МПЭ и улучшение когнитивных свойств.

В зависимости от характера повреждения печени в патогенезе ПЭ можно отметить некоторые различия. Однако аммиак, по-прежнему, рассматривается в качестве основной ее причины [20, 23]. Он обладает не только нейротоксическими, но и цитотоксическими свойствами, включая гепатотоксические эффекты. У пациентов с ХЗП нередко регистрируется повышенный уровень аммиака в крови в отсутствие клинических проявлений ПЭ [19].

Орнитин аспартат (Гепа-Мерц) способствует обезвреживанию аммиака в печени путем стимуляции нарушенного синтеза мочевины и глутамина, тем самым уменьшает признаки ПЭ. В одной из наших ранних работ (2005 г.) было показано уменьшение клинических проявлений ПЭ, снижение концентрации аммиака в крови, улучшение результатов выполнения ТСЧ и восприятия мерцаний (вызванных зрительных потенциалов — ВЗП) у больных хроническим вирусным гепатитом С, принимавших орнитин аспартат (Гепа-Мерц) в гранулах [4].

Кроме того в недавно проведенных исследованиях отечественных авторов было зарегистрировано повышение аммиака у пациентов на доцирротической стадии ХЗП и уменьшение гипераммониемии, улучшение когнитивных функций на фоне приема метаболитов орнитина [1, 2].

В группе пациентов, получавших пробиотик, также продемонстрировано улучшение когнитивных функций и уменьшение выполнения ТСЧ. Тем не менее, пробиотики не рекомендуются для лечения МПЭ. Так в Кокрановском обзоре представлен мета-анализ, включивший семь рандомизированных исследований по ПЭ. Показано, что применение пробиотиков не влияло на выживаемость пациентов и КЖ. Вместе с тем отмечено существенное снижение концентрации аммиака. Авторы пришли к заключению о необходимости проведения дальнейших рандомизированных клинических исследований [17].

Терапевтическую эффективность всех трех вариантов терапии оценивали по изменению КЖ с помощью опросника CLDQ, который включает 29 пунктов, характеризующих абдоминальные симптомы, усталость, системные проявления, активность, эмоциональное состояние и беспокойство. Ответ респондентов включает 7 возможных вариантов: от «постоянно» до «никогда». Чем выше суммарный показатель опросника, тем более высокий уровень КЖ у пациента [10, 24]. Достоверное улучшение КЖ получено в группе пациентов на комбинированной схеме лекарственных средств.

Эффективность терапии, оцененная врачами, определена как «хорошая» для всех трех вариантов терапии.

В ходе проведенного исследования во всех группах пациентов продемонстрирована хорошая переносимость и высокий профиль безопасности терапии. За время наблюдения НЯ зарегистрировано не было.

## Заключение

Проведена сравнительная оценка эффективности орнитина аспартата (Гепа-Мерц), пробиотика Биофлорум Форте, а также их комбинации у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом в случаях АЖБП и НАЖБП. Все три схемы лечения продемонстрировали терапевтическую эффективность: улучшение клинической картины, восстановление функций печени и результатов когнитивной функции. При ком-

бинированной терапии получено также достоверное улучшение КЖ пациентов. Показана безопасность и хорошая переносимость применяемых средств, НЯ зарегистрировано не было.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование орнитина аспартата (Гепа-Мерц) как в качестве монотерапии, так и в составе комплексной терапии стеатоза, стеатогепатита с пробиотиком Биофлорум Форте у пациентов с АЖБП и НАЖБП.



### Список литературы/References:

1. 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. *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2015; 6: 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. *Clin. Prospekt. Gastroenterol. Gepatol.* 2015; 6: 24-26 [In Russian].
2. Богомолов П.О., Буевров А.О., Уварова О.В., Мацевич М.В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* 2015; 5: 3-8.  
Bogomolov P.O., Bueverov S.A., Uvarov O.V., Matsievich M.V. Hyperammonemia in patients with liver disease at dotsirroticheskoy stage: is it possible? *Promising clinical gastroenterology hepatology* 2015; 5: 3-8 [In Russian].
3. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. под ред. проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова. Спб.; Спецлит. 2007. 238 с.  
Tkachenko E.I., Suvorov A.N. *Intestinal dysbiosis. Diagnostic and treatment manual.* Spb.; SpecLit. 2007. 238 p [In Russian].
4. Ильченко Л.Ю., Шапошникова Н.А., Винницкая Е.В., Петраков А.В., Карлович Т.И. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гепатология.* 2005; 5: 4-9.  
Ilchenko L.Yu., Shaposhnikova N.A., Vinnytsia E.V., Petrakov A.V., Karlovic T.I. Early diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2005; 5: 4-9 [In Russian].
5. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. *Клин. фармакол. тер.* 2001; 1: 34-39.  
Ogurtcov P.P., Nuzhnyi V.P. Express-diagnostics (screening), chronic alcohol intoxication in patients with somatic profile. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2001; 1: 34-39 [In Russian].
6. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consillium Medicum. Гастроэнтерол.* 2010; 1: 35-38.  
Osipenko M.F., Redkina A.V., Bikbulatova E.K. et al. Evaluation of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of NASH. *Consilium Medicum Gastroenterol.* 2010; 1: 35-38 [In Russian].
7. Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л. Гепа-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Лекарства Украины.* 2011; 7: 64-70.  
Solovieva G.A., Kvachenyuk E.L. Hepa-Merz in the treatment of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Medications Ukraine.* 2011; 7: 64-70 [In Russian].
8. Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014; 60: 565-575.
9. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 12-17.
10. Häuser W., Schnur M., Steder-Neukamm U. et al. Validation of the German version of the chronic liver disease Questionnaire. *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 16: 599-606.
11. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J. Hepatol.* 2012; 57: 399-420.
12. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes. Facts.* 2016; 9: 65-90.
13. Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R. et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 40: 1209-1222.
14. Grungreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. *Med. Welt.* 2001; 52: 219-226.
15. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4309-4314.
16. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2014; 9: 126-133.
17. McGee R.G., Bakens A., Wiley K. et al. Probiotics for patients with hepatic encephalopathy (Review) *The Cochrane Library* 2011, Issue 11. (URL: <http://www.thecochranelibrary.com> (Дата обращения: 24.06.2016 г.).
18. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Practical Guide. ed. G.C. Farrell, A.J. McCullough, Ch.P. Day. Wiley-Blackwell. 2013. 324 p.
19. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 2003; 114: 188-193.
20. Parekh P.J., Balart L.A. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin. Liver Dis.* 2015; 19: 529-537.
21. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special Conference. *J. Hepatol.* 2010; 53: 372-384.
22. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010; 51: 1209-1217.
23. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American association of the study of liver diseases and the European association for the study of the liver. *Hepatology.* 2014; 60: 715-734.
24. Younossi Z.M., Guyatt G., Kiwi M. et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.* 1999; 45: 295-300.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 11.10.2016 г.