

## Подходы к лечению неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Жердева Н., Маньковский Б.

### Резюме

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в общей популяции колеблется в пределах 20-40 %. При этом в клинической практике сочетание этого заболевания и сахарного диабета 2 типа довольно частое – оно встречается в 50-80 %. В работе представлены результаты исследования комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа с добавлением L-орнитина-L-аспартата.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, L-орнитин-L-аспартат, фетуин А

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – первичное заболевание печени, формируемое избыточным накоплением жиров в печени. В нормальной печени содержание жира не превышает 1,5 % от ее массы, и он не обнаруживается при обычном гистологическом исследовании. Мелкие капли жира в гепатоцитах начинают выявляться при световой микроскопии, если его количество возрастает до 2-3 %, что расценивается как патологическое состояние – жировая инфильтрация (стеатоз) печени [1]. Распространенность НАЖБП в общей популяции колеблется в пределах от 20 до 40 % [2, 3]. Известно, что именно НАЖБП является одной из основных причин хронического синдрома цитолиза и самым распространенным заболеванием печени в популяции во всем мире [4]. Инсулинорезистентность (ИР) присутствует у 66-83 % пациентов с НАЖБП, поэтому в клинической практике очень часто встре-

чается сочетание сахарного диабета (СД) 2 типа и НАЖБП. Частота НАЖБП среди пациентов с СД 2 типа, по данным различных исследований, составляет 50-80 % [5].

Развитие СД часто сопровождается висцеральным ожирением, при котором увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), при этом формируется стеатоз печени. В условиях ИР увеличивается липолиз в жировой ткани, а избыток СЖК поступает в печень. Как следствие, количество жирных кислот в гепатоцитах резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита. Это связано в значительной степени с тем, что функциональная способность митохондрий истощается, активируется микросомальное окисление липидов в системе цитохрома, что приводит к образованию активных форм кислорода и повышению продукции провоспалительных цитокинов с формированием воспаления в печени, что приводит к гибели гепатоцитов [6]. Дальнейшие этапы формирования патологии печени, а именно фиброз и цирроз, зависят от сохраняющихся факторов

Жердева Н., *доцент, к. мед. н.*  
Маньковский Б., *д. мед. н., проф.,*  
*член-корреспондент НАМН Украины*

*Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П. Л. Шупика,  
кафедра диabetологии*

формирования стеатоза и отсутствия эффективной фармакотерапии. Сочетание СД 2 типа и ожирения увеличивает риск развития НАЖБП: при проведении пункционной биопсии у пациентов, ранее не наблюдавшихся по поводу заболевания печени, среди лиц с ожирением и СД 2 типа стеатоз печени был обнаружен в 100 % случаев, в 50 % – стеатогепатит, в 19 % – цирроз печени [7]. Риск смерти от заболевания печени для пациентов с СД 2 типа и НАЖБП в 22 раза выше, по сравнению с увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета в 2-3 раза. Пациенты с СД 2 типа и НАЖБП, по сравнению с пациентами с СД 2 типа без признаков поражения печени, имеют более выраженные метаболические нарушения, включая больший объем висцеральной жировой ткани и степень ИР, более выраженную дислипидемию и более высокий уровень маркеров воспаления – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), что тесно связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД 2 типа [8]. Также у пациентов с висцеральным ожирением происходит усиленная выработка гликопротеина фетуина А, который в свою очередь приводит к усилению ИР. Ингибирующий эффект фетуина А опосредован в случае инсулина связыванием его с рецептором инсулина и блокадой последнего, а в случае трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) – связыванием фетуина-А с молекулой TGF- $\beta$ . Образовавшийся комплекс не распознаёт рецепторы TGF- $\beta$ . Этим можно частично объяснить, почему с высоким уровнем фетуина-А связана резистентность к инсулину у некоторых пациентов с СД 2 типа, что приводит к замыканию патологического круга и прогрессированию НАЖБП [9].

Изучению патогенеза НАЖБП у пациентов с СД и методам коррекции посвящено немало работ, где в основном изучались показатели уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, данных ультразвукового исследования печени, КТ печени, биопсии и применялись различные гепатопротекто-

ры. В последнее время в качестве гепатопротектора активно применяется Орнитин. Известно, что L-орнитин-L-аспартат на протяжении многих лет успешно применяется при лечении заболеваний печени. Уже с 1960-1970-х годов показано, что препарат способствует снижению концентрации аммиака благодаря усилению синтеза мочевины (на 80 %) и глутамина [10, 11, 12], уменьшая проявления печеночной энцефалопатии [13, 14, 15]. На фоне приема L-орнитин-L-аспартата отмечается снижение печеночных энзимов, указывающих на воспалительную активность, увеличивается синтез протеинов [16]. В основе патологических изменений, возникающих при острой или хронической печеночной энцефалопатии, лежит гипотеза, согласно которой эндогенные нейротоксины и аминокислотный дисбаланс, возникающие в результате недостаточности гепатоцитов, приводят к отеку и функциональным нарушениям астроглии. Ведущая роль в этом процессе принадлежит увеличению содержания аммиака. Его токсическое воздействие приводит к нарушению проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушению функций ионных каналов и нейротрансмиссии, и, как следствие, снижается обеспечение нейронов макроэргическими соединениями [17]. В последние годы считают, что основной причиной развития печеночной недостаточности является печеночно-клеточная недостаточность, приводящая к аминокислотному дисбалансу и накоплению аммиака, т.е. к возникновению аммиачного эндотоксикоза. Гипераммониемия при болезнях печени связана со снижением в ней мочевины и глутамина. Аммониевые соединения (аммиак) в неионизированной форме проникают через гематоэнцефалический барьер, вовлекая в этот процесс ароматические аминокислоты, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина [18]. В исследованиях на животных показано, что предшествующее введение орнитин-аспартата предотвращает гипераммониемию, экспериментально вызванную применением эфирного наркоза [9, 18]. Рядом клиници-

стов было отмечено, что при остром токсическом поражении печени использование L-орнитин-L-аспартата приводило к стремительной нормализации клинико-лабораторных показателей, которую нельзя было объяснить только вышеуказанным фармакологическим действием препарата [9, 18]. Для утилизации аммиака наиболее перспективным является назначение препаратов на основе L-орнитина-L-аспартата. L-орнитин активизирует в перипортальных гепатоцитах орнитинкарбамоилтрансферазу и карбамоилфосфатсинтетазу – первый фермент цикла синтеза мочевины. L-орнитин и L-аспартат являются субстратами цикла синтеза и мочевины, и глутамина. Глутаминсинтетазная реакция активизируется под действием L-орнитина-L-аспартата не только в печени, но и в мышцах. Аспартат встраивается в цикл Кребса, т.е. увеличивает синтез макроэргов и снижает образование молочной кислоты, что, в свою очередь, уменьшает проницаемость ГЭБ для токсических веществ. Вместе с тем, в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии данного препарата на уровень фетуина А. Также не было исследований, посвященных изучению уровня фетуина А у пациентов с СД 2 типа с НАЖБП.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени до лечения и контрольной группы (данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение)

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (N=30)		Контрольная группа (N=5)	
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Возраст, лет	62,23	4,69	63,0	5,61
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,15	3,86	31,67	1,30
САД, мм рт.ст	145,90	17,40	140,40	2,19
ДАД, мм рт.ст.	82,20	7,49	79,60	3,28

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; \* – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом до лечения и контрольной группой (p<0,05).

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было изучение взаимосвязи между уровнем ИР и содержанием фетуина А в крови, а также оценка влияния препарата Ларнамин (Орнитин) на уровень фетуина А в качестве компонента комплексной терапии у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП.

## Материалы и методы

В исследование было включено 30 пациентов с СД 2 типа и НАЖБП (по данным первичной документации), а также 5 пациентов контрольной группы без СД. Длительность СД 2 типа составила  $9,6 \pm 4,97$  года. HbA1c –  $8,61 \pm 1,52$  % (данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение). На инсулинотерапии находилось 13 пациентов, 17 – на пероральных сахароснижающих препаратах. Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Статистически достоверной разницы между группами по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), уровню систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) не было.

Пациентам с СД 2 типа до и после курса лечения и пациентам контрольной группы определяли уровень АЛТ, АСТ, уровень ИР по индексу НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), уровень гликемии натощак, инсулина, уровень фетуина А, которые выполнялись в лаборатории Синлаб.

Всем пациентам был проведен курс лечения препаратом Ларнамин (ВАТ "Фармак", Киев, Украина), содержащим L-орнитина L-аспартат 500 мг, разводился на 500,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Вводился внутривенно капельно в течение 10 дней.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS-15.

## Результаты и обсуждение

У пациентов с СД 2 типа и НАЖБП отмечалось в 16,7 % случаев повышение уровня АЛТ, в 13,3 % – АСТ, индекс ИР (НОМА) был повышен в 90 % случаев и в 20,0 % случаев отмечалось повышение уровня Фетуи-

# Larnamin Ларнамін®

Фармак

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ,  
04080, Україна; тел.: +38 (044) 496 87 87  
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



## Коли печінці потрібне піклування

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛАРНАМІН®

**Склад:** Ампули: діюча речовина: 1 мл препарату містить L-орнітину-L-аспартату у перерахуванні на 100% речовину 500 мг, допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Саше: діюча речовина: 1 саше містить L-орнітину-L-аспартату у перерахуванні на 100% речовину – 3 г, допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсин, ароматизатор лимон, сахарин натрію, натрію цикламат, жовтий захід FCF (E 110), повідон, мальтит (E 965). Лікарська форма. Ампули. Концентрат для розчину для інфузій. Саше. Гранули для орального розчину. Основні фізико-хімічні властивості: суміш гранул різного розміру білого та оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпопротріні речовини. Гепатотропні препарати. Код АТС A05BA. Клінічні характеристики. Показання. Лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при широкій печінці) з симптомами гострої або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (промова, кома). Протипоказання. Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспартату. Тяжка ниркова недостатність (крієнін креатиніну вище 3 мг/100 мл розпадається як ориєнтована величина). Спосіб застосування та дози. Ампули. Якщо не призначено іншше, можна застосовувати до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводять до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин залежно від тяжкості стану. Перед введенням вміст ампул додають до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення Ларнамину становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування регламентується клінічним станом хворого. Саше. Вміст 1-2 саше Ларнамину розчинити і приймати до 3 разів на добу. Саше Ларнамину розчинити у великій кількості рідини (наприклад, у скляній воді або соку) і застосовувати під час або після прийому їжі. Тривалість лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. Діти. Досвід застосування дітям обмежений, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. Побічні реакції. Шлунково-кишкові розлади: нудота, блювання. З боку кислого-лужної системи: біль у суглобах. Зазначай ці симптоми є короткочасними і не потребують обов'язкового припинення лікування лікарським засобом. Вони зникають при зменшенні дози або швидкості введення препарату. Можливі алергічні реакції. Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. In vivo дія L-орнітину-L-аспартату зумовлена амінокислотами орнітином та аспаратом за допомогою двох ключових методів детоксикації аміаку: синтезу сечовини і синтезу глутаміну. Синтез сечовини відбувається в навоколпоральних гепатоцитах, де орнітин виступає як активатор двох ферментів: орнітину карбоаміотрансферази і карбоаміофосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається в навоколпозних гепатоцитах. Зокрема, за патологічних умов аспарат і дикарбоксилат, включачи продукти метаболізму орнітину, абсорбуються в клітинах і використовуються там для завування аміаку у формі глутаміну. Глутамат — це амінокислота, яка зв'язує аміак як за фізіологічних, так і за патологічних умов. Отримана амінокислота — глутамін — є не лише не токсичною формою для введення аміаку, але й активує взаємний цикл сечовини (внутрішкочітний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин і аспарат не лінують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що властивість L-орнітину-L-аспартату знизувати рівень аміаку зумовлена прискореним синтезом глутаміну. В окремих клінічних дослідженнях було показано це поліпшення відносно розгалуженого ланцюга амінокислот/ароматичних амінокислот. Фармакокінетика. Період напіввведення орнітину і аспарату короткий — 0,3-0,4 години. Незначна частина аспарату виводиться з сечею в незміненому вигляді. Упаковка. Ампули. По 10 мл в ампулі. По 5 або 10 ампул у паці. Саше. По 5 г в саше. По 10 або 30 саше у паці. Категорія відпуску. Ампули. За рецептом. Саше. Без рецепта. Р.Л. Ампули. № UA/13304/01/01. Саше. № UA/13304/02/01.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування.

**Таблица 2.** Характеристика изучаемых лабораторных показателей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа до лечения и контрольной группы (данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение)

Показатели	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (N=30)		Контрольная группа (N=5)	
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение
Гликемия плазмы натощак ммоль/л	9,95	2,54	4,98*	0,20
АЛТ, U/L	26,00	15,26	28,73	2,27
АСТ, U/L	26,31	11,30	25,21	6,87
Индекс НОМА	8,39	6,11	1,62*	0,92
Фетуин А, (α-2-HS гликопротеин), г/л (референтные значения 0,2-0,77)	0,62	0,10	0,45*	0,04

**Примечание:** АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; \* – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом до лечения и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

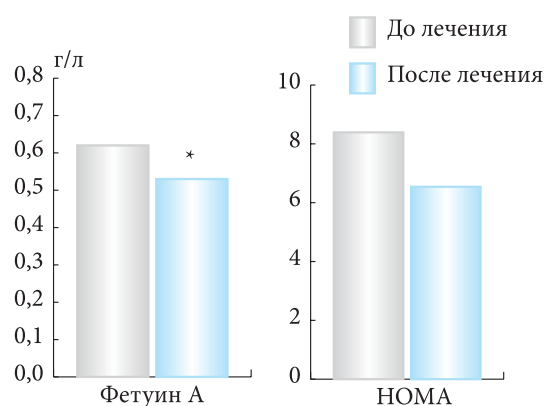
на А. У пациентов контрольной группы все показатели были в пределах нормальных значений. Также у пациентов с СД 2 типа, по сравнению с контрольной группой, отмечалось статистически достоверное увеличение уровня уровня индекса НОМА и фетуина А (табл. 2).

При определении влияния ИР, уровня HbA1c, длительности СД, уровня АЛТ и АСТ на уровень фетуина А, по данным корреляционного анализа не было выявлено статистически достоверных взаимосвязей.

После проведенного курса лечения Ларнамином отмечалось достоверное снижение уровня фетуина А, но не уровня ИР, хотя наблюдалась тенденция в сторону нормализации показателя (рис. 1).

## Литература

- Morrison Y. A. et al. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs // Am. J. Psychiatry. 2002. vol. 159, p. 655–657.
- Loria P, Lonardo A., Bellentani S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question // Nutrition Metabolism Cardiovascular Diseases. — 2007. — Vol. 17 (9). — P. 684–698.



**Рис. 1.** Динамика лабораторных показателей фетуина А (А) и индекса НОМА (Б) после проведенного курса лечения препаратом Ларнамин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени

**Примечание:** \* – статистически значимые различия показателей между пациентами с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени до лечения ( $p = 0,004$ ).

Возможно, это связано с коротким курсом лечения препаратом Ларнамин и необходимостью дальнейшего приема препарата в виде Ларнамин (саше) 5 г.

## Выводы

- У 20,0 % пациентов с СД 2 типа и НАЖБП определяется повышение уровня фетуина А.
- Не было обнаружено взаимосвязи между уровнем фетуина А в крови и уровнем компенсации СД, длительностью заболевания и уровнем ИР.
- После проведенного курса лечения препаратом Ларнамин было отмечено статистически значимое снижение уровня фетуина А, что может указывать на возможность применения этого препарата в лечении пациентов с СД 2 типа и НАЖБП.

3. Урбанович А.М. Неалкогольный стеатогепатит у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: сучасний погляд на проблему / А.М. Урбанович // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2009. — № 2 (20). — С. 38-42.
4. Mazza A., Fruci B., Garinis G.A. et al. The role of metformin in the management of NAFLD // *Experimental Diabetes Research*. — 2012. — Article ID—716404— P 13. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/716404>
5. Lazo M., Solga S., Horska A. et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33: 2156–2163.
6. Минушкин О.Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы // *Лечащий врач*. — 02/12. <http://www.lvrach.ru/2012/02/15435348/>
7. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137:1912–1933. [PubMed]
8. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012.
9. <http://biohimik.net/belki-ostroj-fazy-rol-v-vospalenii/fetuin-a-belok-ostroj-fazy-biologicheskaya-rol>
10. Gebhardt R., Beckers G., Gaunits F. et al. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithin-L-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1997. — Vol. 283. — P. 1–6.
11. Kircheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithin-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25. — P. 1351–1360.
12. Rees C.J., Oppong K., Mardin H.A. et al. Effect of L-ornithin-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial // *GUT*. — 2000. — Vol. 47. — P. 571–574.
13. Шипулин В.П., Чернявский В.В. Токсические гепатиты: как повысить эффективность лечения // *Новости медицины и фармации*. — 2010. — №348. — С. 25-29.
14. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. Ornithine-L-Aspartate in experimental portalsystemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action // *Metab. Brain Dis.* — 1998. — Vol. 13. — P. 147–157.
15. Stauch S., Kircheis G., Adier G. et al. Oral L-ornithin-L-aspartate therapy of chronic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 856–864.
16. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Мед. мир*. — 2001. — № 7–8.
17. Голубовская О.А., Шкурба А.В. Эффективность Орнитокса в комплексном лечении фульминантной печеночной недостаточности в клинике инфекционных болезней // *Сучасні інфекції*. — 2010. — № 2. — С. 10-13.
18. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver // *Eur. J. Biochem.* — 1983. — Vol. 133. — P. 269–274.

---

### Abstract

*Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population varies between 20-40 %. Combination of NAFLD and diabetes mellitus type 2 is frequent, it occurs in 50-80 %. Article represents the results of study of the complex therapy of NAFLD and diabetes type 2 with the addition of L-ornithine-L-aspartate.*

*Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes, insulin resistance, L-ornithine-L-aspartate, fetuin A*

---