

УДК 616 – 056.52 – 085 – 06:616.36 – 085.244

Ларнамин – «препарат сопровождения» у больных ожирением на этапе снижения массы тела

Журавлева Л.В., Моисеенко Т.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра внутренней медицины № 3

Ожирение является глобальной проблемой здравоохранения и ассоциируется с разнообразными медицинскими, социальными и экономическими проблемами [1,2].

Ожирение негативно влияет на здоровье и увеличивает риск неблагоприятных событий, развития ряда хронических, в том числе, сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых видов рака и сахарного диабета [3-11].

Однако в последних масштабных мета-анализах пришли к выводу, что индекс массы тела (ИМТ) не является независимым фактором риска смертельных исходов [12, 13]. Оказалось, что умеренно выраженное ожирение может оказывать протективное действие на течение тяжелых заболеваний [14]. Существует даже гипотеза о "парадоксе ожирения" - умеренное увеличение ИМТ дает преимущество для выживания человека. Механизм феномена неизвестен – возможно, избыток жировой ткани действует как резервуар энергии, гормонов и противовоспалительных медиаторов, что превышает негативные физиологические последствия ожирения. Одним из возможных протекторных механизмов при ожирении является относительно большая масса мышечной ткани [15].

Отличительной чертой метаболических процессов у всех тяжелобольных, независимо от ИМТ является катаболизм мышечных белков - после 1 недели в отделении интенсивной терапии пациент теряет до 10-20% массы скелетных мышц [16, 17]. Одновременно с потерей мышечной массы у тяжелобольных развивается нарушение чувствительности тканей к инсулину [18] и нарушение усвоения глюкозы тканями [19].

Стимуляция анаболических процессов требует повышенного потребления белка в комплексе с адекватным энергетическим обеспечением [20]. Существуют многочисленные исследования по стимуляции синтеза белка и коррекции белкового баланса с помощью введения комбинаций аминокислот [21, 22, 23].

При этом важным условием является принцип гипокалорийности питания пациентов с ожирением, поскольку избыток калорийности приведет к трансформации белков в жировую ткань [24]. Низкокалорийное питание с высоким содержанием белка является предпочтительным вариантом для пациентов с ожирением, поскольку способствует окислению эндогенных жиров [25, 26]. Повышенное потребление белка способствует анаболизму

белка, но может привести к увеличению окисления аминокислот с образованием мочевины [27, 28].

Пожилым пациентам с тяжелым ожирением требуется более высокое содержание белка в гипокалорийной диете для достижения анаболической направленности метаболизма, чем более молодым пациентам – 2 г белка в сутки на кг идеального веса тела. Но почечная дисфункция ограничивает количество белка, которое может быть безопасно усвоено пациентами с ожирением, и уровень азота мочевины в сыворотке крови повышается. Высокий риск развития азотемии является единственным негативным результатом низкокалорийной высокопротеиновой диеты у пожилых больных с ожирением [29].

Однако даже при хорошей мотивации часть пациентов, которым удается длительное время соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности для «борьбы с ожирением», остается не такой уж значительной. Данное обстоятельство наглядно доказывает – технология коррекции избыточного веса не является идеальной, и, возможно, требует фармакологической «сопровождающей» терапии.

Одна из наиболее очевидных «слабых» сторон гипокалорийного рациона – невозможность получить активацию липолиза без активации в той или иной степени протеолиза со всеми вытекающими последствиями. Теоретически устранить последствий гиперкатаболизма белка у быстро худеющих пациентов можно с помощью препаратов, корригирующих последствия отрицательного баланса азота, и использовать именно их в качестве «препаратов сопровождения» для пациентов, соблюдающих гипокалорийные высокопротеиновые диеты на фоне значительных физических нагрузок.

С 60-х годов прошлого века в медицинской практике активно применяется и хорошо изучены препараты, содержащие L-орнитин-L-аспартат (LOLA), который является стабильной солью двух природных незаменимых L-аминокислот: орнитина и аспарагиновой кислоты. Обе аминокислоты играют ключевую роль в детоксикации аммиака и пролина, а также в биосинтезе полиаминов, необходимых для образования ДНК, репликации клеток и стимулирующих регенерацию печени [30].

В период с 1993 по 2000 годы было проведено четыре крупные рандомизированные плацебоконтролируемые двойные слепые клинические исследования, посвященные анализу эффективности использования LOLA в лечении печеночной энцефалопатии [31]. Доказана возможность с помощью LOLA уменьшить гипераммониемию у пациентов с печеночной энцефалопатией по сравнению с пациентами в группе плацебо [32].

По результатам двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в 250 медицинских центрах Германии, основанного на результатах лечения 1167 пациентов с циррозами, жировой дистрофией печени и хроническими гепатитами была доказана высокая эффективность и

хорошая переносимость LOLA при хронических заболеваниях печени. Препарат LOLA улучшил состояние пациентов с жировой дистрофией печени (снижение АЛТ, АСТ и ЩФ приблизительно на 50 %). Минимальная эффективная пероральная суточная доза LOLA, используемая в этом исследовании, составляет 9 г [33].

Использование LOLA у 47 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и метаболическим синдромом (первые 5 суток по 10 г препарата парентерально, затем до 6 месяцев по 9 г/сут перорально) сопровождалось уменьшением массы тела у 78 % пациентов в среднем по 10 кг, снижением изначально повышенный по сравнению с нормальным значением уровнем трансфераз, коррекцией показателей липидного обмена [34].

Использование препарата LOLA у 48 больных с НАЖБП в течение 4 недель перорально в дозе 3 г 3 раза в сутки привело к улучшению когнитивных функций ЦНС, а именно памяти и внимания, т.е. снижению явлений латентной печеночной энцефалопатии, а также к статистически достоверному снижению средних уровней трансаминаз на 50 % [35].

Применение LOLA у пациентов с СД 2-го типа и сопутствующей НАЖБП (вначале внутривенно по 2 ампулы в течение 10 суток, а затем — перорально по 3 г 3 раза в сутки через 1 час после еды в течение 4 недель) сопровождалось снижением показателей липидного обмена (холестерин, β -липопротеиды, триглицериды, билирубин) на 20 %, снижением гликемии натощак и постпрандиальной гликемии на 20 % от исходного уровня [36].

Препарат LOLA Ларнамин (Фармак, Украина) присутствует на рынке с 2012 г.

Цель исследования. Исследование системных эффектов длительного (6 месяцев) применения препарата LOLA (Ларнамина, Фармак) с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью у пациентов с ожирением и НАЖБП на фоне гипокалорийной диеты.

Материалы и методы. Исследование проводили на базе поликлинического, эндокринологического, гастроэнтерологического, кардиологического отделений КЗОЗ «Областная клиническая больница – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова.

В группу обследованных были включены 52 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома по критериям IDF (2005), у которых диагностировали НАЖБП. Исключались больные с перенесенными ранее вирусными гепатитами и алкоголизмом, тяжелыми заболеваниями мочевыводящих путей и почек, органическими заболеваниями щитовидной железы. Контрольная группа состояла из 14 здоровых мужчин аналогичной возрастной категории.

Всем пациентам была назначена гипокалорийная диета (на 10-15% ниже оптимального калоража) с высоким содержанием белков (1,5 г/кг веса) и высокий уровень физической активности. При наличии показаний

назначались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в индивидуально подобранной дозе [30].

Группы А и В формировались произвольным образом. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа больных В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат ларнамин саше в дозе 9 г в сутки.

Пациенты вели дневники самонаблюдения, где фиксировали количество приемов пищи, их основные характеристики, динамику веса и другие доступные для самоконтроля клинические показатели. Ежемесячно проводился плановый осмотр врача, курирующего программу. По завершении 6-месячной амбулаторной терапии больные обеих групп проходили контрольное детальное обследование, дизайн которого полностью повторял объем стартового обследования.

Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина (ИФА-набор фирмы Diagnostic System Laboratories, США) с вычислением показателя НОМА-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био» С.Петербург), тиреотропного гормона (ТТГ) иммунолюминисцентным методом (тест-система BRANMS от Henning Berlin GMBH, Германия).

Определение уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП проводилось энзиматическим методом с помощью биохимического анализатора «Stat fax 1904 plus» и тест наборов фирмы «Bio Merieux» (Франция). Для определения содержания триглицеридов (ТГ) использовали тест-систему «Sentinel» (Италия). Глюкозу крови определяли глюкозооксидазным методом. Для диагностики микроальбуминурии (МАУ) в моче использовали иммуноферментный метод определения "Micral-Test" фирмы "Boehringer Mannheim" (Австрия).

Ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной железы дополнялось исследованием жировой ткани с изменением толщины висцерального жира (ТВЖ – расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота), толщины периперитонеального жира (ТППЖ – расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени), толщины подкожного жира (ТПЖ – расстояние между жиром и кожей).

Антропометрические исследования проводились с целью косвенной оценки состояния жировой и мышечной ткани. Измерялась с помощью калипера толщина кожно-жировой складки в индикаторных зонах (на передней поверхности плеча, на задней поверхности плеча, на передней поверхности предплечья, под нижним углом лопатки, на передней поверхности живота, на передневнутренней поверхности бедра, на заднебоковой поверхности голени) с последующим вычислением их суммы. Определялась окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Для косвенной оценки степени развития мышечной системы измерялись объемы плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле ($M=L \times r^2 \times k$, где M – масса мышечной ткани, L – длина тела в см; r – среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени; k - константа, равная 0,5) и относительной мышечной массы $ОММ=M(\text{масса тела})/\text{рост} \times 100\%$, [37].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

Результаты.

Соблюдение гипокалорийной диеты пациентами с ожирением в течение 6 месяцев сопровождается рядом клинических феноменов.

Целью всех программ коррекции веса является изменение структуры тела пациента – снижение количества жировой ткани, особенно абдоминальной локализации, и увеличение количества мышечной ткани.

Динамика жирового компартамента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии – измерения калипером толщины кожно-жировых складок (КЖС) в стандартных индикаторных зонах. Данный метод позволяет получать непосредственную количественную информацию о состоянии жировой ткани недорогим, безболезненным и простым способом. В упрощенном варианте метод доступен и самим пациентам, что позволяет создать дополнительный мотивационный фактор в «борьбе с жиром» и использовать толщину КЖС как метод самоконтроля больного за эффективностью процесса снижения веса.

В группе А не удалось достичь достоверного уменьшения показателей КЖС в группе – разброс показателей в группе был очень значительным, индивидуальные «достижения» по уменьшению жировых депо на периферии в группе в целом позволяют говорить лишь о тенденции к уменьшению жировых отложений (табл.1). Иная ситуация в группе В: снижение величин КЖС в результате терапии было достоверно практически во всех индикаторных точках. Разница между группами была достоверной для точек, имеющих наиболее важное клиническое значение – на передней поверхности живота и под нижним углом лопатки.

Анализ эхоскопических показателей выявляет тенденцию к снижению показателей толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ с выраженным разбросом данных в группе по истечении 6-месячного интервала. В группе В удалось достичь достоверного уменьшения показателей толщины ПЖ, ВЖ, ППЖ и внутри группы до и после лечения, и между группами А и В. Особенно большое клиническое и прогностическое значение имеет достоверное уменьшение интраабдоминальных жировых отложений – висцерального жира и перинефрального жира.

Таблица 1. - Состояние жировой ткани у больных ожирением с НАЖБП в динамике лечения

| Клинические показатели | Группа А, n=27 | | Группа В, n=25 | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Антропометрическая липидометрия | | | | |
| Масса тела (кг) | 101,3± 3,4 | 95,6± 5,2 | 104,8± 3,4 | 85,1± 4,2 |
| ИМТ (кг/м ²) | 33,9± 1,01 | 30,1± 1,12 | 34,9± 1,18 | 26,5± 1,07 |
| ОТ (см) | 112,5± 4,8 | 105,5± 6,8 | 115,9± 4,1 | 89,5± 3,6 |
| ОБ (см) | 108,6± 3,9 | 101,4± 5,6 | 109,9± 4,5 | 92,3± 2,1 |
| КЖС передней поверхности плеча (мм) | 17,24± 0,92 | 15,54± 2,11 | 18,32± 1,07 | 6,11± 0,4 ^{л)} |
| КЖС задней поверхности плеча (мм) | 19,24± 0,92 | 17,32± 3,15 | 21,13± 1,02 | 10,23± 0,8 ^{л)} |
| КЖС передней поверхности предплечья (мм) | 11,15± 0,34 | 9,23± 2,11 | 13,07± 0,46 | 5,12± 0,28 ^{л)} |
| КЖС под нижним углом лопатки (мм) | 33,11± 2,18 | 27,88± 4,35 | 35,56± 2,87 | 11,13± 0,7 ^{ab) л)} |
| КЖС на передней поверхности живота (мм) | 54,15± 2,64 | 47,58± 3,94 | 57,09± 2,55 | 12,52± 1,1 ^{ab) л)} |
| КЖС передневнутренней поверхности бедра (мм) | 29,54± 2,11 | 24,11± 3,67 | 23,98± 2,54 | 16,02± 1,5 ^{ab) л)} |
| КЖС заднебоковой поверхности голени (мм) | 15,76± 1,97 | 12,43± 2,54 | 14,92± 2,19 | 9,91± 0,81 |
| Сумма КЖС (мм) | ± | ± | ± | ± |
| Эхосоноскопическая липидометрия | | | | |
| Толщина ПЖ (мм) | 48,73± 12,48 | 40,38± 19,22 | 51,18± 11,15 | 20,13± 4,32 ^{ab) л)} |
| Толщина ВЖ (мм) | 72,32± 7,24 | 69,83± 10,15 | 74,05± 9,41 | 45,11± 5,17 ^{ab) л)} |
| Толщина ППЖ (мм) | 37,43± 9,14 | 34,92± 14,45 | 39,11± 8,06 | 15,62± 4,32 ^{ab) л)} |

Примечания: л) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения. в каждой подгруппе;

ab) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

Важнейшим объектом мониторинга была мышечная ткань и другие маркеры состояния белкового баланса у больных ожирением в динамике лечения (табл.2). В группе А на фоне гипокалорийной диеты у большинства пациентов наблюдаются атрофия височной мышцы, атрофия мышц в области

ягодицы, атрофия мышц бедра с функциональными ограничениями – затруднениями при подъеме по лестнице вверх. Для пациентов данной группы типична невозможность выполнять физические упражнения в назначенном объеме с достаточно высоким уровнем энергозатрат – феномен снижения толерантности к физическим нагрузкам. Характерна выраженная мышечная слабость и одышка при умеренных физических нагрузках, которые ранее переносились удовлетворительно. Иногда (8 больных) наблюдается феномен сфинктерной несостоятельности – учащенные императивные позывы на мочеиспускание, запоры с увеличением продолжительности акта дефекации. Появляются отеки и пастозность нижних конечностей (19 пациентов). Потеря жировой и мышечной ткани в сочетании с обеднением коллагенового каркаса дермы и подкожной клетчатки сопровождается провисанием кожных складок на передней поверхности живота, образование «крыловидной» складки в области трицепса. Кроме того, у больных группы А снижается относительная масса мышечной ткани. Таким образом, гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности.

Таблица 2. – Выраженность маркеров белковой недостаточности у больных ожирением в динамике лечения

| Клинические показатели | Группа А, n=27 | | Группа В, n=25 | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Мышечная слабость | 4 | 27 | 6 | 3 |
| Атрофия височной мышцы | 5 | 22 | 5 | 0 |
| Атрофия мышц в области ягодиц | 3 | 18 | 4 | 2 |
| Атрофия мышц бедра | 4 | 24 | 2 | 0 |
| Затруднения при подъеме по лестнице вверх | 14 | 28 | 12 | 3 |
| Отказ от физических упражнений | 3 | 19 | 5 | 1 |
| Провисание кожных складок | 2 | 27 | 3 | 0 |
| Сухость кожи | 11 | 27 | 7 | 2 |
| Ломкость волос | 6 | 24 | 7 | 5 |
| Пастозность конечностей | 5 | 19 | 7 | 2 |
| ОММ% | 30,14± 2,09 | 29,05± 2,77 | 31,43± 1,44 | 42,37± 1,05 ^{ab) л)} |

Примечания:

л) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения. в каждой подгруппе;

аб) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

Иная ситуация складывается по результатам 6-месячной терапии у пациентов группы В: отсутствуют стигмы атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, достаточная толерантность к физическим нагрузкам позволяет соблюдать рекомендуемый высокий уровень физической активности. Следует отметить отсутствие негативных косметических эффектов потери веса – сухости кожи, ломкости волос, провисания кожных складок, пастозности периферических тканей. Объективный характер произошедших изменений в состоянии белкового баланса подтверждает достоверный рост относительной массы мышечных тканей в группе В.

Одной из причин частого отказа от продолжения соблюдения гипокалорийных диет являются негативные эмоциональные и поведенческие изменения, появляющиеся на их фоне (табл. 3). «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания соблюдать и далее рекомендуемый стиль питания в группе А 12 пациентов, в группе В – только 1 пациент.

Таблица 3. – Эмоциональные и поведенческие особенности больных ожирением в динамике лечения

| Клинические показатели | Группа А, n=27 | | Группа В, n=25 | |
|---|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Общая слабость | 5 | 22 | 7 | 1 |
| Эмоциональный негативизм | 4 | 19 | 5 | 2 |
| Снижение мотивации | 6 | 25 | 8 | 2 |
| Снижение физической работоспособности | 7 | 25 | 5 | 1 |
| Снижение интеллектуальной работоспособности | 4 | 15 | 6 | 3 |
| Неудовлетворенность сном | 6 | 21 | 3 | 0 |
| Головные боли | 5 | 11 | 8 | 3 |
| Общий дискомфорт | 7 | 24 | 9 | 1 |
| Приступы чувства голода | 4 | 18 | 5 | 2 |
| Эпизоды гиперфагии | 10 | 21 | 12 | 2 |
| Отвращение к диетическим продуктам | 9 | 22 | 15 | 3 |
| Навязчивое желание нарушить диету | 8 | 16 | 9 | 1 |

| | | | | |
|------------------|--|----|--|---|
| «Отказ» от диеты | | 12 | | 1 |
|------------------|--|----|--|---|

В группе А пациентов, соблюдающих гипокалорийную диету без фармакологической защиты, доминируют процессы протеолиза, особенно мышечных тканей, с появлением признаков нарушения азотистого баланса – появлением совокупности симптомов, обусловленных токсическим воздействием избытка азотсодержащих метаболитов на ЦНС. Данный симптомокомплекс практически идентичен клинической картине латентной фазы печеночной энцефалопатии, в этой ситуации возможно применить термин *«энцефалопатия голодания»*. Характерна общая слабость, общее недомогание, негативизм, снижение мотивации, снижение физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном. У многих пациентов появляются неясные нелокализованные головные боли, ощущение тяжести, «неясности» головы, чувство «общего дискомфорта».

Типично нарушено пищевое поведение – утренняя анорексия в сочетании с вечерней гиперфагией. Наблюдается отвращение к рекомендуемым диетическим блюдам, особенно постному мясу, постной рыбе. Многие отмечают навязчивое желание выйти из режима пищевых ограничений с употреблением сладких, мучных, жирных блюд.

Изучались некоторые гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением в динамике лечения (табл.4). Прежде всего следует отметить внимание на превышающие норму уровни микроальбумина в моче у пациентов с ожирением и НАЖБП без сопутствующих заболеваний почек и мочевыводящих путей, что можно трактовать как раннее проявление ангиопатических феноменов метаболического синдрома. Еще большее впечатление производит разнонаправленная динамика показателя в сравниваемых группах в результате терапии. В группе А показатель МАУ достоверно увеличивается по истечении 6-месячного срока – гипокалорийная диета в сочетании с белковой недостаточностью оказывает определённый нефротоксический эффект, или, во всяком случае, не предотвращает нефротоксический сценарий прогрессирования МС. Между тем в группе А показатель микроальбумина мочи возвращается к нормоальбуминурии – ларнамин обеспечивает нефропротективное действие на фоне активации катаболических процессов у худющих.

Таблица 4 - Гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением и НАЖБП ($M \pm m$) в динамике лечения

| Показатели | | Больные ожирением и НАЖБП, n=52 | |
|-------------------|---------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Подгруппа А, n=27 | Подгруппа В, n=25 |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| МАУ (мг/сутки) | До лечения | 112,3± 2,6 ^{к)} | 109,2± 2,9 ^{к)} |
| | После лечения | 166,5± 4,2 ^{к) л)} | 43,3± 2,8 ^{л); a-b)} |

| | | | |
|--------------------|---------------|-------------------------|--------------------------------|
| Альбумины (%) | До лечения | 40,1 ±2,1 ^{к)} | 41,4 ±2,3 ^{к)} |
| | После лечения | 42,2 ±1,9 ^{к)} | 59,6 ±0,64 ^{л); a-b)} |
| НОМА-IR | До лечения | 4,11±0,32 ^{к)} | 4,25±0,21 ^{к)} |
| | После лечения | 3,75±0,61 ^{к)} | 2,12±0,31 ^{л); a-b)} |
| Кортизол (нмоль/л) | До лечения | 512,3±6,4 ^{к)} | 510,6±7,0 ^{к)} |
| | После лечения | 489,6±9,6 ^{к)} | 407,7±4,4 ^{л); a-b)} |
| ТТГ (нмоль/л) | До лечения | 9,21±0,32 ^{к)} | 8,79±0,59 ^{к)} |
| | После лечения | 8,03±0,45 ^{к)} | 3,23±0,31 ^{л); a-b)} |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------------------|---------------|--------------------------|-------------------------------|
| ТГ (ммоль/л). | До лечения | 2,38±0,21 ^{к)} | 2,41±0,28 ^{к)} |
| | После лечения | 2,21±0,15 ^{к)} | 1,29±0,13 ^{л); a-b)} |
| ХС (ммоль/л) | До лечения | 6,79±0,18 ^{к)} | 6,81±0,2 ^{к)} |
| | После лечения | 6,35±0,21 ^{к);} | 5,21±0,37 ^{л); a-b)} |
| ХС ЛПНП (ммоль/л) | До лечения | 4,88±0,29 ^{к)} | 4,95±0,23 ^{к)} |
| | После лечения | 4,96±0,21 ^{к);} | 3,18±0,21 ^{к);} |
| ХС ЛПВП (ммоль/л) | До лечения | 1,09±0,04 ^{к)} | 1,10±0,05 ^{к)} |
| | После лечения | 1,12±0,06 ^{к);} | 1,75±0,09 ^{a-b)} |

Примечания:

к) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы;

л) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении до и после лечения. в каждой подгруппе;

ab) - разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

Исходно в обеих группах уровень альбумина сыворотки крови был снижен – синдром белковой недостаточности обусловлен и ожирением, и поражением печени, и неизвестной продолжительностью МАУ. В группе А гипольбуминемия остается практически неизменной, в группе В происходит достоверный возврат к нормоальбуминемии, что можно считать важным моментом коррекции нутритивного статуса. Анализ уровня альбумина в сыворотке крови подтверждает активацию процессов протеосинтеза на фоне длительной терапии ларнамином.

К началу терапии пациенты группы А и В имели клинические и лабораторные признаки инсулинорезистентности - индекс НОМА-IR превышал контрольные значения. К концу терапии у больных группы А чувствительность тканей к инсулину достоверно не улучшилась, а у пациентов группы В индекс НОМА-IR достиг контрольных значений. Косвенно об устранении (или существенном уменьшении) феномена инсулинорезистентности говорит устранение реактивной гиперкортизолемии, имевшей место на старте исследований в обеих группах.

Высокие уровни ТТГ описываются как феномен относительного гипотиреоза и пациентов с ожирением и отражают замедление окислительно-восстановительных процессов в их организме, а также наличие грубых метаболических нарушений в печени и мышцах. У пациентов группы А уровень ТТГ достоверно не изменился – процессы конверсии тиреоидных гормонов в печени и мышцах не изменились. Нормализация ТТГ у пациентов группы В обещает восстановление скорости окислительно-восстановительных процессов в тканях и защитит от возврата ожирения в будущем. Устранение относительного гипотиреоза в группе В сопровождается устранением гиперлипидемии и дислипидемии: содержание липидных фракций (ТГ, ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) достигало целевых для данного возраста значений. Однако гиполипидемический эффект комбинации ларнамина и гипокалорийной диеты нельзя считать доказанным, поскольку часть пациентов принимала те или иные гиполипидемические препараты.

Обсуждение. Даже при хорошей мотивации процент пациентов, которым удавалось длительно соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и высокий уровень физической активности, невысок. Традиционно к «отказникам» применяют психотерапевтические меры воздействия, направленные на эмоционально-волевую сферу пациентов с целью повысить мотивацию к снижению веса. Нередко эти меры включают использование негативной информации о возможных катастрофических последствиях ожирения – «информационный стресс» создает новую доминанту. Однако более гуманным способом преодоления проблемы отказа от пищевых ограничений может быть разработка методов медикаментозного сопровождения процесса коррекции веса, которые уменьшают негативные последствия гипокалорийных диет.

Гипокалорийная диета неминуемо сопровождается интенсивными катаболическими процессами. Одновременная редукция жирового и мышечного компартамента сопровождается симптомами эндогенной интоксикации. Интенсивный липолиз и интенсивный протеолиз вызывают метаболические и клинические отклонения. Для «переключения» метаболических процессов в направлении управляемого липолиза и протеосинтеза с замещением жировой ткани мышечной, необходим фармакологический регулятор с анаболическим эффектом.

Выводы.

Лечение больных ожирением с НАЖБП с применением ларнамина и гипокалорийной диеты имеет многовекторное клиническое действие: оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротективный).

Ларнамин обеспечивал корректирующее действие на ряд метаболических и гормональных показателей – уменьшает выраженность

инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией с относительным гипотиреозом.

Использование ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

1. Yach D., Suckler D., Brownel K. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes// *Nat Med.*-2006;12:62–66.

2. Runge C.F. Economic consequences of the obese. *Diabetes.* 2007;56:2668–2672.

3. Friedenberг F.K., Xanthopoulos M, Foster GD, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity// *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2111.

4. Fogarty AW, Glancy C, Jones S, et al. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y.// *Am J Clin Nutr.* 2008;87:30–35.

5. Yaegashi M., Zuriqat M., Noack S., et al. Outcome of morbid obesity in the intensive care unit// *J Intensive Care Med.* - 2005;20:147–154.

6. Smith R.L., Chong T.W., Hedrick T.L., et al. Does body mass index affect infection-related outcomes in the intensive care unit?// *Surg Infect.* - 2007;8:581–588.

7. Oliveros H., Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis// *Obesity.* - 2008;16:515–521.

8. Mishra D., Carrigan G., Brown j et al. Short-term weight change and the incidence of diabetes in the midlife// *Diabetes Care.*- 2007.- 30.- p.1418-1424.

9. Dossett L.A., Heffernan D., Lightfoot M., et al. Obesity and pulmonary complications in critically injured adults// *Chest.*- 2008;134:974–980.

10. Friedenberг F.K., Xanthopoulos M., Foster G.D., et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity// *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2111.

11. See R., Abdullah S., McGuire D. et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis the dallas Heart Study// *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2007.- 50.- P. 752-759.

12. Oliveros H , Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis// *Obesity.* 2008;16:515–521.

13. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease. The HUNT Study// *Arch. Intern. Med.*- 2008.- 168(8).- P.855-860/

14. Akkinusi M.E., Pineda L.A., El Sohl A.A. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis// *Crit Care Med.* - 2008;36:151–158.

15. Mullen J.T., Moorman D.W., Davenport D.L. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery// *Ann Surg.* 2009;250:166–172.

16. Stevens R.D., Dowdy D.W., Michaels R.K., et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review// *Intensive Care Med.* 2007;33:1876–1891.
17. Reid C.L., Campbell I.T., Little R.A. Muscle wasting and energy balance in critical illness// *Clin Nutr.*2004;23:273–280.
18. Sugita H., Kaneki M., Sugita M., et al. Burn injury impairs insulin-stimulated Akt/PKB activation in skeletal muscle// *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E585–91.
19. Vanhorebeek I., Langouche L. Molecular mechanisms behind clinical benefits of intensive insulin therapy during critical illness: glucose versus insulin.// *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23:449–59.
20. Geukers V.G., Oudshoorn J.H., Taminiou J.A., et al. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis// *Am J Clin Nutr.*2005;81:605–10.
21. te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth// *J Pediatr.* 2005;147:457–61.
22. Reynolds R.M., Bass K.D., Thureen P.J. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery// *J Pediatr.* 2008;152:63–7.
23. van den Akker CH, te Braake FW, Wattimena DJ, et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants// *Pediatr Res.* 2006;59:732–5.
24. Biolo G, Agostini F, Simunic B, et al. Positive energy balance is associated with accelerated muscle atrophy and increased erythrocyte glutathione turnover during 5 wk of bed rest// *Am J Clin Nutr.*- 2008;88:950–958.
25. Dickerson R.N., Boschert K.J., Kudsk K.A. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients// *Nutrition.* 2002;18:241–246.
26. Dickerson RN. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit// *Curr Opin Nutr Metab Care.* 2005;8:189–196.
27. Reynolds RM, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery// *J Pediatr.* 2008;152:63–7.
28. van den Akker CH, te Braake FW, Wattimena DJ, et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants// *Pediatr Res.* 2006;59:732–5.
29. Dickerson R.N., Medling T.L., Smith A.C. Hypocaloric, high-protein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity// *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 May-Jun;37(3):342-51. doi: 10.1177/0148607112466894. Epub 2012 Nov 20.
30. Shioya A., Kuraisi K., Kakimoto M., Tamama Y. Pharmacological study of L-ornitin L-aspartate// *Jpn. J. Pharmacol.* 1964 Jun;14:201-14.

31. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W. et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial.// *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013 Jul;21(7):528-32. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013.

32. Soárez P.C., Oliveira A.C., Padovan J. A critical analysis of studies assessing L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy treatment.// *Arq Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;46(3):241-7.

33. Грюнграфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени// *Сучасна гастроентерологія*. - 2008. - № 2. - С. 59-67.

34. Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. Оценка L-орнитина- L-аспартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // *Гастроэнтерология*. - 2010. – С.1-12.

35. Бурков С.В., Арутюнов А.Г., Годунова С.А. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата в лечении неалкогольной жировой болезни печени // *Consilium Medicum Ukraina*. - 2010. - № 14.

36. Кравчук П.А., Земляничина О.В., Тяжелова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа; клиника, диагностика, терапия // *Терапия*. - 2012. - № 3-4 (1).- С.5-11.

37. Сергієнко Л.П. Спортивна метрологія: теорія і практичні аспекти: Підручник/ Л.П.Сергієнко// -К.:КНТ, 2010.-776 с.

Резюме

ЛАРНАМИН – «ПРЕПАРАТ СОПРОВОЖДЕНИЯ» У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПЕ СНИЖЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА

Журавлёва Л.В., Моисеенко Т.А.

Исследовали системные эффекты длительного соблюдения пациентами с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) гипокалорийной диеты и влияния препарата ларнамина с гепатопротекторной, анаболической, дезинтоксикационной активностью на переносимость гипокалорийных диет в течение длительного периода (6 месяцев). Обследовали 52 мужчин среднего возраста (45-59 лет), больных ожирением с признаками метаболического синдрома, у которых диагностировали НАЖБП. Группа А состояла из 27 пациентов, соблюдавших гипокалорийную диету. Группа больных В состояла из 25 пациентов, которые в течение 6 месяцев одновременно с соблюдением диетологических рекомендаций принимали перорально препарат ларнамин в виде саше в дозе 9 г в сутки. Программа обследования включала определение в сыворотке крови уровня инсулина, глюкозы (с вычислением показателя НОМА-IR), кортизола, тиреотропного гормона, общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, триглицеридов, микроальбумина в моче. Проводилось ультразвуковое исследование почек, печени, желчного пузыря, щитовидной

железы, толщины висцерального жира, периперитонеального жира, подкожного жира. Динамика жирового компартамента тела оценивалась с помощью антропометрической липидометрии – измерения толщины кожно-жировых складок в стандартных индикаторных зонах. Рассчитывали по антропометрическим данным относительную мышечную массу тела.

Длительная гипокалорийная диета у больных ожирением и НАЖБП сопровождается усугублением синдрома белковой недостаточности – снижается относительная масса мышечной ткани и переносимость физических нагрузок, появляются признаки атрофии скелетных мышц, кожи и ее придатков, развивается «энцефалопатия голодания» (слабость, недомогание, негативизм, снижение мотивации, физической и интеллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном). Сохраняется стойкая микроальбуминурия, гипоальбуминемия, повышение значений НОМА-IR, уровней кортизола, тиреотропного гормона, гипердислипидемия.

Соблюдение гипокалорийной диеты и одновременный прием саше ларнамина по 9 г/сутки оказывает ряд органотропных протекторных эффектов (нейро-, нефро-, гепато-, мио-, дерматопротективный). Ларнамин уменьшал выраженность инсулинорезистентности с вторичной гиперкортизолемией и относительным гипотиреозом. Использование ларнамина повышает приверженность пациентов к диетическим ограничениям и двигательным нагрузкам.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гипокалорийная диета, снижение веса

Резюме

ЛАРНАМІН – «ПРЕПАРАТ СУПРОВОДУ» У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ НА ЕТАПІ ЗНИЖЕННЯ МАСИ ТІЛА

Журавльова Л.В., Моїсеєнко Т.А.

Досліджували системні ефекти тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти та впливу препарату ларнамін з гепатопротекторною, анаболічною, дезінтоксикаційною активністю на переносимість гіпокалорійних дієт протягом 6 місяців. Обстежили 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, у яких діагностували НАЖХП. Група А містила 27 пацієнтів, які дотримувались гіпокалорійної дієти. Група В налічувала 25 пацієнтів, які протягом 6 місяців одночасно з дотриманням дієтологічних рекомендацій приймали перорально препарат ларнамін у вигляді саше в дозі 9 г на добу. Програма обстеження містила визначення в сироватці крові рівня інсуліну, глюкози (з обчислюванням показника НОМА-IR), кортизолу, тиреотропного гормону, загального холестерину (ХС), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ,

триглицеридів, мікроальбуміну в сечі. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартаменту тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії – вимірювання товщини шкірно-жирових складок в стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла.

Довготривала гіпокалорійна дієта у хворих на ожиріння та НАЖХП супроводжується наростанням синдрому білкової недостатності - знижується відносна маса м'язової тканини і переносимість фізичних навантажень, з'являються ознаки атрофії скелетних м'язів, шкіри та її придатків, розвивається «енцефалопатія голодування» (слабкість, втомленість, негативізм, зниження мотивації, фізичної і інтелектуальної працездатності, інсомнія). Зберігається стійка мікроальбумінурія, гіпоальбумінемія, підвищене значення НОМА-IR, рівнів кортизолу, тиреотропного гормону, гіпердисліпідемія.

Дотримання гіпокалорійної дієти і одночасний прийом саше ларнамину по 9 г/добу здійснює ряд органотропних протекторних ефектів (нейро-, нефро-, гепато-, міо-, дерматопротективний). Ларнамін зменшував вираженість інсулінорезистентності з вторинною гіперкортизолемією і відносним гіпотиреозом. Використання ларнамину підвищує схильність пацієнтів до дієтичних обмежень та фізичних навантажень.

Ключові слова: ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпокалорійна дієта, зниження маси тіла

Resume

LARNAMIN - "MAINTENANCE DRUG" IN OBESE PATIENTS AT THE STAGE OF WEIGHT LOSS

Zhuravlyova L.V., Moiseyenko T.A.

The systemic effects of long-term hypocaloric diet in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) were studied as well as the influence of Larnamin medication, which possesses hepatoprotective, anabolic, detoxification properties on toleration of hypocaloric diet for a long period (6 months). A total of 52 middle-aged men (45-59 years) were examined, all of them were obese with signs of metabolic syndrome and confirmed NAFLD. Group A consisted of 27 patients on hypocaloric diet. Group B consisted of 25 patients who met dietary recommendations for 6 months and in the same time had taken Larnamin medication orally, sachets, dosage of 9 grams a day. The examination program included determination of serum levels of insulin, glucose (with the calculation of the HOMA-IR index), cortisol, thyroid-stimulating hormone, total cholesterol (TC), HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and microalbumin in the urine. An ultrasonography of the kidneys, liver, gall bladder, thyroid gland was

performed along with the calculation of visceral fat thickness, preperitoneal fat thickness, subcutaneous fat thickness. The dynamics of body fat component was assessed by anthropometric lipid measuring – evaluation of the skinfold thickness at the standard indicator zones. The relative lean body mass was calculated according to the anthropometric data.

Prolonged hypocaloric diet in obese patients with NAFLD is accompanied by worsening of the protein deficiency syndrome – reduction of the relative weight of muscle tissue and physical exercise tolerance, signs of atrophy of skeletal muscles, skin and its derivatives, development of "fasting encephalopathy" (weakness, malaise, negativism, decreased motivation, impaired physical and mental work capacity, insomnia). Also a persistent microalbuminuria, hypoalbuminemia, dyslipidemia, increased values of HOMA-IR index were found in such patients as well as elevated levels of cortisol and thyroid-stimulating hormone.

Compliance with hypocaloric diet and simultaneous reception of the Larnamin sachets 9 g / day has a number of protective effects (neuro-, nephro-, hepato-, myocardio-, dermatoprotective). Larnamin reduces the severity of insulin resistance with secondary hypercortisolemia and relative hypothyroidism. The usage of Larnamin improves patients' adherence to dietary restrictions and physical exercise.

Keywords: obesity, nonalcoholic fatty liver disease, hypocaloric diet, weight loss