

Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

Харьковский национальный
медицинский университет

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

Резюме

Досліджували системні ефекти тривалого дотримання пацієнтами з ожирінням та неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) гіпокалорійної дієти та впливу препарату Ларнамін із гепатопротекторною, анаболічною, дезінтоксикаційною активністю на переносимість гіпокалорійних дієт протягом 6 місяців. Було обстежено 52 чоловіків середнього віку (45-59 років), хворих на ожиріння з ознаками метаболічного синдрому, в яких діагностували НАЖХП. До групи А увійшло 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, тригліцеридів, мікроальбуміну в сечі. Проводилось ультразвукове дослідження нирок, печінки, жовчного міхура, щитоподібної залози, товщини вісцерального жиру, периперитонеального жиру, підшкірного жиру. Динаміка жирового компартамента тіла оцінювалась за допомогою антропометричної ліпідометрії — вимірювання товщини шкірно-жирових складок у стандартних індикаторних зонах. Розраховували за антропометричними даними відносну м'язову масу тіла.

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

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

Ключові слова

Ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпокалорійна дієта, зниження маси тіла.

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 «пара-

доксе 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 чувствительно-

© Л.В. Журавлева, Т.А. Моисеенко

сти 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 [21-23].

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 процент пациентов, которым удается длительное время соблюдать рекомендованную гипокалорийную диету и придерживаться высокого уровня физической активности для «борьбы с ожирением», невысок. Данное обстоятельство наглядно доказывает — технология коррекции избыточного веса на 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 последствия гиперкатаболизма белка у быстро худеющих пациентов можно с помощью препаратов, корректирующих 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 применяются 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 г. было проведено четыре крупные рандомизированные плацебо-контролируемые 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 на 10 кг, снижением изначально повышенного по сравнению с нормальным значением уровня 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 — изучить системные эффекты длительного (6 месяцев) применения пре-

парата 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. Харьков.

В группу обследованных были включены 52 мужчины 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 индивидуальном 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) с вычислением показателя НОМА-IR, кортизола (ИФА-набор фирмы «Алкор Био», Санкт-Петербург), тиреотропного гормона (ТТГ) иммунолюминесцентным методом (тест-система BRAHMS 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 передне-внутренней 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 обхваты плеча, предплечья, бедра и голени с последующим расчетом абсолютной мышечной массы тела по формуле ($M=L \times r^2 \times k$, где М — масса мышечной ткани; L — длина тела в см; r — среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра, голени; k — константа) и относительной мышечной массы $ОММ=M$ (масса тела) / $рост \times 100\%$ [37].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Excel Microsoft.

Результаты и их обсуждение

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

ным 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 — 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

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 ^{а)}
КЖС задней поверхности плеча (мм)	19,24±0,92	17,32±3,15	21,13±1,02	10,23±0,8 ^{а)}
КЖС передней поверхности предплечья (мм)	11,15±0,34	9,23±2,11	13,07±0,46	5,12±0,28 ^{а)}
КЖС под нижним углом лопатки (мм)	33,11±2,18	27,88±4,35	35,56±2,87	11,13±0,7 ^{аб); н)}
КЖС на передней поверхности живота (мм)	54,15±2,64	47,58±3,94	57,09±2,55	12,52±1,1 ^{аб); н)}
КЖС переднезадней поверхности бедра (мм)	29,54±2,11	24,11±3,67	23,98±2,54	16,02±1,5 ^{аб); н)}
КЖС заднебоковой поверхности голени (мм)	15,76±1,97	12,43±2,54	14,92±2,19	9,91±0,81
Сумма КЖС (мм)	±	±	±	±
Эхоскопическая липидометрия				
Толщина ПЖ (мм)	48,73±12,48	40,38±19,22	51,18±11,1	20,13±4,32 ^{аб); н)}
Толщина ВЖ (мм)	72,32±7,24	69,83±10,15	74,05±9,41	45,11±5,17 ^{аб); н)}
Толщина ППЖ (мм)	37,43±9,14	34,92±14,45	39,11±8,06	15,62±4,32 ^{аб); н)}

Примечания: ^{а)} — 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.

большое клиническое и прогностическое значение имеет достоверное уменьшение интраабдоминальных жировых отложений — висцерального жира и перинефрального жира.

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 ягодичи, 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 энерготрат — 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, образованием «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 ягодичи	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 ^{аб); н)}

Примечания: ^{а)} — 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.

Інша ситуація складається по результатам 6-місячної терапії у пацієнтів групи В: відсутність стигми атрофії скелетних м'язів, шкіри і її придатків, достаточна толерантність к фізическим нагрузкам дозволяє споводувати рекомундуемий високий рівень фізическої активності. Следує оtmетити відсутність негатиwних косметических ефектoв потери веса — сухости шкіри, ломкости волос, провисання кожних складок, пастозности периферических тканий. Об'єктивний характер произошедших изменений в состоянии белкового баланса подтверждает достоверный рост относительной массы мышечных тканей в группе В.

Одною из причин частого отказа от продолжения споводования гипокалорийных диет являются негатиwные емоциональные и поведенческие изменения, появляющиеся на их фоне (табл. 3). «Вышли» из программы диетических ограничений вследствие нежелания споводувати и далее рекомундуемий стиль питания в группе А 12 пацієнтів, в группе В — только 1 пацієнт.

В группе А пацієнтів, споводующих гипокалорийную диету без фармакологической защиты, доминируют процессы протеолиза, особенно мышечных тканей, с появлением признаков нарушения азотистого баланса — совокупности симптомов, обусловленных токсическим воздействием избытка азотсодержащих метаболитов на ЦНС. Данный симптомокомплекс практически идентичен клинической картине латентной фазы печеночной энцефалопатии, поэтому целесообразно применить термин «*энцефалопатия голодания*». Характерна общая слабость, общее недомогание, негатиwизм, снижение мотивации, снижение физической и ин-

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

теллектуальной работоспособности, неудовлетворенность сном. У многих пацієнтів появляются неясные нелокализованные головные боли, ощущение тяжести, «неясности» головы, чувство «общего дискомфорта».

Типично нарушение пищевого поведения — 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 пацієнтів 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 определенный нефротоксический эффект или, во всяком случае,

Таблица 4. Гормонально-метаболические показатели крови больных ожирением и НАЖБП (M±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/сут)	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); а-в)}
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); а-в)}
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); а-в)}
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); а-в)}
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); а-в)}
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); а-в)}
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); а-в)}
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 ^{а-в)}

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; ^{а-в)} — разница достоверна (p<0,05) при сравнении результатов терапии между подгруппами А и В.

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 худеющих.

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 гипоальбуминемия 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 придерживаться высокого уровня 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.

Список использованной литературы

1. Yach D., Suckler D., Brownell K. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes // *Nat. Med.* — 2006. — V. 12. — P. 62-66.
2. Runge C.F. Economic consequences of the obese // *Diabetes.* — 2007. — V. 56. — P. 2668-2672.
3. Friedenberg F.K., Xanthopoulos M., Foster G.D. et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — V. 103. — P. 2111.
4. Fogarty A.W., Glancy C., Jones S. et al. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — V. 87. — P. 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. — V. 20. — P. 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. — V. 8. — P. 581-588.
7. Oliveros H., Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // *Obesity.* — 2008. — V. 16. — P. 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. — V. 30. — P. 1418-1424.

9. Dossett L.A., Heffernan D., Lightfoot M. et al. Obesity and pulmonary complications in critically injured adults // *Chest*. — 2008. — V. 134. — P. 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. — V. 103. — P. 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. — V. 50. — P. 752-759.
12. Oliveros H., Villamor E. Obesity and mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis // *Obesity*. — 2008. — V. 16. — P. 515-521.
13. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease. The HUNT Study // *Arch. Intern. Med.* — 2008. — V. 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. — V. 36. — P. 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. — V. 250. — P. 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. — V. 33. — P. 1876-1891.
17. Reid C.L., Campbell I.T., Little R.A. Muscle wasting and energy balance in critical illness // *Clin. Nutr.* — 2004. — V. 23. — P. 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. — V. 288. — P. 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. — V. 23. — P. 449-59.
20. Geukers V.G., Oudshoorn J.H., Taminiu J.A. et al. Short-term protein intake and stimulation of protein synthesis in stunted children with cystic fibrosis // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — V. 81. — P. 605-10.
21. Te Braake F.W., van den Akker C.H., Wattimena D.J. et al. Amino acid administration to premature infants directly after birth // *J. Pediatr.* — 2005. — V. 147. — P. 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. — V. 152. — P. 63-7.
23. Van den Akker C.H., te Braake F.W., Wattimena D.J. et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants // *Pediatr Res.* — 2006. — V. 59. — P. 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. — V. 88. — P. 950-958.
25. Dickerson R.N., Boschert K.J., Kudsk K.A. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients // *Nutrition*. — 2002. — V. 18. — P. 241-246.
26. Dickerson R.N. Hypocaloric feeding of obese patients in the intensive care unit // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. — 2005. — V. 8. — P. 189-196.
27. 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. — V. 152. — P. 63-7.
28. Van den Akker C.H., te Braake F.W., Wattimena D.J. et al. Effects of early amino acid administration on leucine and glucose kinetics in premature infants // *Pediatr Res.* — 2006. — V. 59. — P. 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. — V. 37 (3). — P. 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. — V. 14. — P. 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. — V. 21 (7). — P. 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. — V. 46 (3). — P. 24107.
33. Грюнрайфф 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 // *Гастроентерологія*. — 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., Землянична О.В., Тяжелова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа; клиника, диагностика, терапия // *Терапія*. — 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.

Надійшла до редакції 02.03.2016

LARNAMIN — «MAINTENANCE DRUG» IN OBESE PATIENTS AT THE STAGE OF WEIGHT LOSS

L.V. Zhuravlyova, T.A. Moiseyenko

Summary

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.