

Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой

В. А. Черанева, В. Г. Грачев, Э. М. Петрова

Резюме. Целью данной работы было выявление доступных в рутинной практике маркеров наличия гипераммониемии (ГАМ) и оценка эффективности орнитина в коррекции ГАМ и ее клинических проявлений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на доцирротической стадии.

У амбулаторных пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза печени проведена оценка печеночных тестов, степени фиброза по шкале FIB-4, гепатогенной слабости (ГС) по визуальной аналоговой шкале, уровня аммиака крови, определены корреляционные связи между этими показателями. После 4-недельного курса терапии орнитином в дозе 15 г/сутки перорально у части пациентов проведена оценка динамики аммониемии и ГС.

Включен 41 пациент, средний возраст 46 ± 10 лет. Среднее значение ГС составило $5,36 \pm 1,38$ балла с оценкой 5 баллов и выше у 70% пациентов. Уровень аммиака крови составил в среднем $108 \pm 53,3$ мкмоль/л. ГАМ с уровнем аммиака > 60 мкмоль/л отмечена у 36 пациентов (87,8%). При корреляционном анализе выявлена значимая прямая связь между уровнем аммониемии и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) ($p = 0,418$, $p = 0,017$), а также между аммониемией и ГС ($p = 0,358$, $p = 0,047$). Терапия орнитином у 17 пациентов сопровождалась значимым снижением аммониемии (с $141,5 \pm 54,9$ до $98,5 \pm 47,2$ мкмоль/л, $p = 0,0001$) и ГС (с $5,64 \pm 1,39$ до $4,14 \pm 1,70$ балла, $p = 0,014$).

Установлено, что у пациентов с начальными стадиями НАЖБП выявляется высокая распространенность ГАМ. Степень ГС и уровень ГГТП отражают выраженность и могут использоваться в качестве маркеров этого нарушения. Терапия орнитином позволяет эффективно снизить уровень аммониемии и улучшить клиническую симптоматику у пациентов с НАЖБП.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет растущую проблему здравоохранения, что обусловлено как увеличением ее распространенности, так и связанным с ней риском развития сердечно-сосудистых осложнений, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы. Ключевым моментом, свидетельствующим о значимом увеличении риска печеночных осложнений, является развитие фиброза печени с переходом неалкогольного стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1, 2]. В то же время в реальной клинической практике диагностика фиброза печени на ранних этапах его развития затруднена, поскольку проведение биопсии печени на доцирротических стадиях НАЖБП в целом не рекомендовано, а доступность информативных неинвазивных методов диагностики ограничена. Данные о влиянии медикаментозной терапии, используемой в лечении НАЖБП, на развитие и прогрессирование фиброза печени требуют дальнейшего уточнения.

Значение нарушения утилизации аммиака в развитии печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени хорошо известно, однако гипераммониемия (ГАМ) может наблюдаться и на ранних стадиях поражения печени. В ряде исследований показано, что аммиак не только является нейротоксином, но и оказывает прямое гепатотоксическое и профиброгенное действие, а также играет важную роль в патогенезе саркопении [3, 4]. При НАЖБП, еще на стадии стеатоза, аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, снижает клеточный метаболизм, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы, усиливает пролиферацию звездчатых клеток и способствует таким образом активации процессов фиброза и нарушению внутрипеченочной гемодинамики [5].

ГАМ играет ведущую роль в развитии характерных для заболеваний печени неврологических нарушений, которые на ранних стадиях, в том числе и на доцирротической стадии НАЖБП, могут проявляться так называемой гепатогенной слабостью (ГС) — постоянным чувством слабости и усталости, которое мешает необходимым и желаемым действиям и вызывает беспокойство пациентов [6, 7]. Помимо развития проявлений такой «центральной» слабости увеличение уровня аммиака может приводить и к снижению работоспособности скелетных мышц с появлением «периферической» слабости [4].

Для коррекции ГАМ при заболеваниях печени применяется L-орнитин-L-аспартат (орнитин), который, участвуя в орнитинном цикле Кребса, активирует работу цикла, что обеспечивает снижение аммониемии и детоксикационное действие [8]. Эффективность терапии орнитином показана у пациентов с НАЖБП, поэтому раннее выявление и коррекция ГАМ рассматриваются как перспективный метод предупреждения прогрессирования НАЖБП [9–11]. В то же время прямые методы диагностики ГАМ пока не получили широкого распространения в клинической практике.

Целями нашего исследования были выявление доступных в рутинной практике клинических и лабораторных маркеров, позволяющих предположить наличие ГАМ, и оценка эффективности орнитина аспартата в коррекции ГАМ и ее клинических проявлений у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены пациенты с НАЖБП в стадии стеатоза печени, обратившиеся амбулаторно на консультацию гастроэнтеролога в ООО МО «Новая больница» Екатеринбурга. Диагностика НАЖБП проводилась в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [12] на основании анамнеза и лабораторно-инструментальных данных, включая сведения об отсутствии злоупотребления алкоголем по результатам анкетирования (опросник AUDIT), данные иммунологических исследований, позволяющие исключить хронические заболевания печени другой этиологии (вирусные, аутоиммунные гепатиты), характерной ультразвуковой картины или изменений при компьютерной томографии.

Все пациенты получали рекомендации по коррекции образа жизни (соблюдение диеты, увеличение физической активности). В рамках комплексной терапии НАЖБП всем пациентам был проведен курс терапии орнитином (Гепамерц) в дозе 15 г/сутки перорально в течение 4 недель.

Оценка степени фиброза печени проводилась при включении пациентов в исследование неинвазивно, с использованием основанной на лабораторных биомаркерах шкалы FIB-4 [1].

Оценка ГС проводилась при включении пациентов в исследование и, у части пациентов, после завершения курса терапии орнитином с использованием 10-балльной визуальной аналоговой шкалы [7].

Для определения уровня аммиака крови использовался экспресс-тест с помощью портативного анализатора PocketChem BA PA 41-40 (ARKRAY, Япония), позволяющего определить уровень аммиака в цельной крови методом микродиффузии. Ионы аммиака из образца крови при нанесении на индикаторную полоску, пропитанную солью борной кислоты, переходят в газообразное состояние и, попадая на индикатор (бромкрезоловый зеленый), изменяют его цвет. Степень изменения цвета пропорциональна концентрации аммиака. Уровень аммиака определялся у всех пациентов при включении в исследование и у части пациентов — после завершения курса терапии орнитином. В качестве верхней границы нормального уровня аммиака крови было принято значение 60 мкмоль/л, повышение уровня аммиака 61–100 мкмоль/л соответствовало критериям легкой ГАМ, 101–200 мкмоль/л — ГАМ средней степени, более 200 мкмоль/л — выраженной ГАМ [8].

Для анализа полученных результатов использовалась программа обработки статистических данных IBM SPSS Statistics. Для количественных переменных вычисляли среднее значение с указанием стандартного отклонения, относительную частоту проявления признака в процентах. Для оценки динамических изменений использовался парный критерий Стьюдента. Для оценки корреляционных связей между показателями применялся метод ранговой корреляции по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включен 41 пациент с НАЖБП, из них 17 мужчин (41,5%) и 24 женщины (58,5%), средний возраст 46 ± 10 лет. Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Исходные характеристики пациентов		Таблица 1
Показатель/характеристика	Значение	
Возраст, лет, среднее $\pm$ СО	46 $\pm$ 10	
Женщины, n (%)	24 (59)	
Мужчины, n (%)	17 (41)	
ИМТ, кг/м ² , среднее $\pm$ СО	34,2 $\pm$ 6,7	
Ожирение, n (%)	30 (73,2)	
Окружность талии, см	105 $\pm$ 16	
Абдоминальное ожирение, n (%)	38 (92,7)	
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	9 (22,0)	
Глюкоза, ммоль/л	5,9 $\pm$ 1,3	
Общий холестерин, ммоль/л	5,72 $\pm$ 0,89	
Гиперхолестеринемия, n (%)	35 (86,4)	
Триглицериды, ммоль/л	2,11 $\pm$ 1,38	
Гипертриглицеридемия, n (%)	18 (43,9)	
АСТ, Ед/л	31 $\pm$ 29	
АЛТ, Ед/л	41,5 $\pm$ 34	
ГГТП, Ед/л	54,63 $\pm$ 54	
FIB-4	0,99 $\pm$ 0,60	

Как следует из табл. 1, у большинства включенных в исследование пациентов было отмечено ожирение как по критерию величины индекса массы тела (ИМТ), так и по критерию абдоминального ожирения (увеличение окружности талии). Также у большинства пациентов были выявлены признаки нарушения липидного обмена в виде гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии. Сахарный диабет 2 типа был выявлен в 22% случаев. Средние уровни гликемии, трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) на момент включения в исследование не превышали верхних границ нормальных значений. Повышение гликемии натощак было отмечено у 9 (22%), аланинаминотрансферазы (АЛТ) — у 13 (31,7%), аспартатаминотрансферазы (АСТ) — у 6 (14,6%) пациентов. В большинстве случаев повышение уровней трансаминаз было умеренным и превышало верхние границы нормальных значений менее чем в 2 раза.

Степень выраженности фиброза печени по оценке с помощью индекса FIB-4 была невысокой, у большинства пациентов (80%) отмечены значения индекса менее 1,45, ни в одном случае значения индекса FIB-4 не превышали 3,0.

Среднее значение ГС при балльной оценке по визуальной аналоговой шкале составило 5,36 $\pm$ 1,38 балла. ГС с оценкой 5 баллов и выше по 10-балльной визуально-аналоговой шкале была выявлена у 70% пациентов.

Уровень аммиака крови составил в среднем 108 $\pm$ 53,3 мкмоль/л. Повышение уровня аммиака более 60 мкмоль/л было отмечено у 36 пациентов (87,8%). Данные о частоте выявления ГАМ разной степени тяжести представлены на рис. 1. Как следует из рис. 1, более чем у 40% обследованных пациентов была выявлена ГАМ средней степени или выраженная ГАМ.



Для оценки связи между уровнем аммиака и клинико-демографическими данными, показателями, характеризующими наличие и степень выраженности ожирения, лабораторными показателями, определяемыми

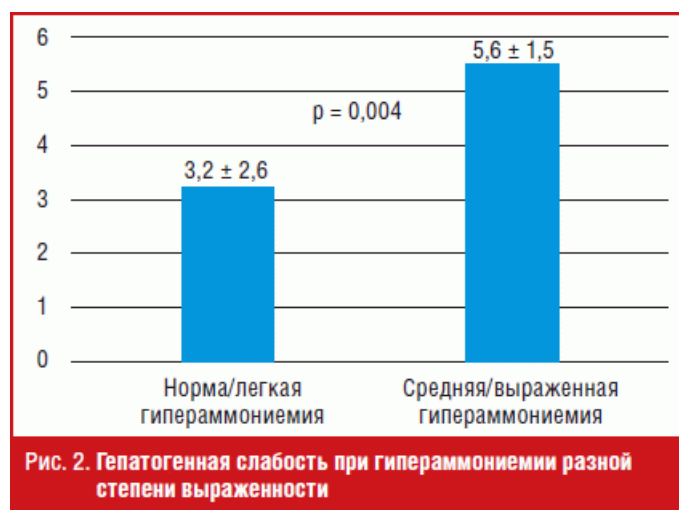
при рутинном обследовании пациентов, степенью выраженности ГС проведен корреляционный анализ, результаты которого представлены в табл. 2.

Таблица 2		
Результаты корреляционного анализа		
Признак/показатель	Связь с гипераммониемией	
	Коэффициент корреляции	p
Возраст	-0,313	0,047
Мужской пол	0,291	0,065
ИМТ	-0,238	0,145
Окружность талии	-0,087	0,604
Сахарный диабет 2 типа	0,014	0,935
АЛТ	0,265	0,09
АСТ	0,296	0,063
ГГТП	0,418	0,017
Глюкоза	-0,023	0,9
Общий холестерин	-0,02	0,9
Триглицериды	-0,27	0,28
Гепатогенная слабость	0,358	0,047

Таблица 3			
Динамика аммониемии и гепатогенной слабости на фоне терапии орнитином			
Показатель	Исходно	После терапии	p
Уровень аммиака крови, мкмоль/л	141,5 ± 54,9	98,5 ± 47,2	0,0001
Гепатогенная слабость, баллы	5,64 ± 1,39	4,14 ± 1,70	0,014

Как следует из табл. 2, была выявлена статистически значимая умеренно выраженная прямая корреляционная связь между уровнем аммониемии и уровнем ГГТП, а также между аммониемией и ГС. Обратная статистически значимая корреляционная связь средней силы отмечена между уровнем аммониемии и возрастом пациентов. Корреляции аммониемии с антропометрическими показателями, характеризующими наличие и степень выраженности ожирения, уровнями гликемии натощак, трансаминаз, общего холестерина, триглицеридов, наличием сахарного диабета 2 типа отмечено не было.

Степень ГС в объединенной группе пациентов с выраженной ГАМ и ГАМ средней степени была значимо большей по сравнению с объединенной группой пациентов с нормальным и незначительно повышенным уровнем аммиака в крови (рис. 2).



У 17 пациентов проведена оценка динамики уровня аммиака в крови и ГС на фоне 4-недельной терапии орнитином (табл. 3).

Как следует из табл. 3, на фоне терапии орнитином отмечено статистически значимое снижение уровня аммиака в крови и уменьшение ГС. В то же время нормализация уровня аммиака крови достигнута лишь у 5 пациентов (29%).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая сильная, но пограничная по статистической значимости связь между динамикой аммониемии на фоне терапии орнитином и динамикой ГС: 0,513, $p = 0,06$.

Обсуждение результатов

Нарушение обмена аммиака с повышением его уровня в крови характерно для заболеваний печени и может отмечаться на ранних доцирротических стадиях НАЖБП более чем у 70% пациентов [9]. У пациентов с НАЖБП, включенных в наше исследование, ГАМ была отмечена в 87,8% случаев, несмотря на отсутствие признаков выраженного фиброза по результатам неинвазивной оценки. При этом более чем в 40% случаев уровни аммиака крови соответствовали критериям выраженной ГАМ или ГАМ средней степени.

При проведении корреляционного анализа нами не было отмечено статистически значимой связи между уровнем аммониемии и показателями, характеризующими степень выраженности нарушений углеводного и липидного обмена, общего и висцерального ожирения, а также с уровнями печеночных трансаминаз. Таким образом, результаты рутинного обследования пациента с НАЖБП на стадии стеатоза не позволяют с достаточной уверенностью судить о наличии и степени выраженности ГАМ и соответственно сделать вывод о необходимости своевременной коррекции этого нарушения для предупреждения его негативного влияния на развитие и прогрессирование фиброза печени. В то же время нами выявлена статистически значимая корреляция между уровнями аммониемии и ГГТП. ГГТП традиционно рассматривается как вспомогательный по отношению к щелочной фосфатазе маркер холестаза. В то же время хорошо известно значение этого показателя как прогностического маркера при НАЖБП и других заболеваниях печени. ГГТП является компонентом ряда шкал для неинвазивной оценки степени стеатоза и фиброза печени при НАЖБП. Помимо участия в функционировании клеток желчных протоков, этот фермент также вовлечен в метаболизм глутатиона, обеспечивая перенос глутамильного фрагмента и сохранение цистеина для контроля окислительного стресса [13]. Соответственно, отмеченная связь между повышением уровня ГГТП и аммиака крови может быть отражением повышенного образования активных форм кислорода и нарастания окислительного стресса с последующей активацией фиброза на фоне ГАМ. Полученные данные позволяют рассматривать повышение уровня ГГТП в качестве непрямого маркера, свидетельствующего о нарушении обмена аммиака в печени и о необходимости целенаправленной коррекции этого нарушения.

В соответствии с данными эпидемиологического исследования распространенности симптома слабости среди работающего населения с ГС является наиболее часто встречающимся симптомом при НАЖБП, который при этом чаще всего заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью [14]. Распространенность ГС у лиц с хроническими заболеваниями печени варьирует, в зависимости от заболевания, от 20% до 60%. При НАЖБП она составляет, по разным оценкам, 50–85% [8, 15, 16]. Полученные нами данные также свидетельствуют о значительной распространенности ГС с высокой оценкой по 10-балльной визуальной аналоговой шкале у пациентов с НАЖБП уже на стадии стеатоза.

Нами отмечены достоверно более высокие значения балльной оценки ГС, превышающие в среднем 5 баллов у пациентов с ГАМ средней и высокой выраженности. Эти данные, а также наличие статистически значимой корреляции между уровнем аммониемии и выраженностью ГС согласуются с известными сведениями о роли ГАМ в патогенезе как центрального, так и периферического варианта этого симптома. Полученные результаты позволяют рассматривать ГС с оценкой 5 баллов и более в качестве простого клинического маркера, свидетельствующего о достаточно выраженном нарушении утилизации аммиака в печени и о необходимости коррекции этого нарушения как с целью улучшения самочувствия пациентов, так и для возможного снижения активности процессов фиброза.

Эффективность орнитина в коррекции ГАМ и ее проявлений у пациентов с заболеваниями печени хорошо известна [10, 11, 17–19]. У пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза нами отмечено статистически значимое снижение уровня аммиака в крови после терапии орнитином. Это снижение сопровождалось улучшением самочувствия пациентов с уменьшением выраженности ГС. Выявленная корреляция между степенью снижения уровня аммиака крови и уменьшением ГС в связи с небольшим числом наблюдавшихся в динамике пациентов находилась на границе статистической значимости. Тем не менее полученные данные могут рассматриваться в качестве дополнительного подтверждения патогенетической связи ГАМ с ГС, а также возможности улучшения качества жизни пациентов с НАЖБП с помощью целенаправленной коррекции ГАМ и ее ранних клинических проявлений. Следует отметить, что, при наличии существенного снижения уровня аммиака крови на фоне 4-недельной терапии орнитином, полная его нормализация была отмечена только у 29,4% наблюдавшихся в динамике пациентов. По нашему мнению, это свидетельствует о целесообразности более продолжительной терапии этим препаратом для получения дополнительного эффекта в отношении улучшения качества жизни и, возможно, торможения прогрессирования поражения печени у пациентов с НАЖБП.

С учетом полученных данных представляется целесообразным внедрение в практику обследования пациентов определения ГС как для комплексной оценки нарушения функции печени, так и с частной целью определения необходимости коррекции ГАМ.

Причины отмеченной в нашем исследовании обратной корреляции между возрастом пациентов и степенью

выраженности аммониемии представляются не вполне ясными. В то же время данные ряда крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии обратной ассоциации между возрастом и наличием НАСГ, что может быть долговременным следствием более благоприятного профиля факторов риска и менее агрессивного течения НАЖБП и связанных с ней осложнений у пациентов с этим заболеванием, которые благодаря этому и достигли пожилого возраста [15, 20, 21]. С этой точки зрения более низкий уровень аммониемии может отражать меньшую выраженность поражения печени и более низкий потенциал его прогрессирования у включенных в наше исследование пациентов, приближающихся к пожилому возрасту.

Ограничениями нашего исследования являются небольшое число включенных в него пациентов, отсутствие возможности дополнительной неинвазивной инструментальной верификации степени фиброза печени, относительно короткий период применения орнитина. Тем не менее полученные результаты позволили уточнить распространенность и степень выраженности ГАМ у пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза, значение нарушений обмена аммиака в формировании клинической картины НАЖБП, выявить простые, доступные в рутинной практике маркеры ГАМ и продемонстрировать возможность эффективной коррекции этого нарушения и связанных с ним проявлений при применении таргетной терапии.

Выводы

Несмотря на отсутствие признаков выраженного фиброза печени, ГАМ часто выявляется у пациентов с начальными стадиями НАЖБП. Степень ГС отражает выраженность ГАМ и, наряду с повышением уровня ГГТП, может использоваться в качестве маркера этого нарушения при отсутствии возможности прямого определения уровня аммиака. Терапия орнитином позволяет эффективно снизить уровень аммониемии и улучшить клиническую симптоматику у пациентов с НАЖБП. Для уточнения значения ГАМ и ее коррекции у пациентов с НАЖБП необходимо проведение более крупных исследований.

Литература/References

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016; 64: 1388–1402.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. [Diagnostika i lecheniye nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni [Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease] Pod red. akademika RAN prof. V. T. Ivashkina. Moskva: ROPIP, 2015.]
3. Dasarathy S., Mookerjee R. P., Rackayova V., et al. Ammonia toxicity: from head to toe? // Metab Brain Dis. 2017; 32: 529–538.
4. Qiu J., Tsien C., Thapalaya S., et al. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis // Am J Physiol Endocrinology and Metabolism. 2012.
5. Ghallab A., Celliere G., Henkel S. G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases // Hepatology. 2016; 64: 860–871.
6. Wilkinson D. J., Smeeton N. J., et al. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link // Progressing Neurobiology. 2010; 20.
7. Gerber L. H., Weinstein A. A., Younossi Z. M. et al. Importance of fatigue and its measurement in chronic liver disease // World J Gastroenterol. 2019; 25.
8. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» / Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. [Rossiyskiy konsensus «Giperammoniyemii u vzroslykh» / Kollektiv ekspertov: Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseyenko i dr. [Russian consensus «Hyperammonemia in adults»] Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2019.]
9. Ильченко Л. Ю., Никитин И. Г. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? // The Russian Archives of Internal Medicine. 2018. № 3. [Ilchenko L. Yu., Nikitin I. G. Giperammoniyemiya u patsiyentov na dotsirroticheskoy stadii: klinicheskaya realnost? [Hyperammonemia in Pre Cirrhotic Patients: Clinical Reality?] The Russian Archives of Internal Medicine. 2018. № 3.]
10. Осипенко М. Ф., Редькина А. В. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гепамерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // Consilium Medicum. 2010; 1: 35–38. [Osipenko M. F., Redkina A. V. i dr. Otsenka L-ornitin-L-aspartata (Gepa-Merts) v kompleksnom lechenii nealkogolnogo steatogepatita [Evaluation of L-ornithine-L-aspartate (Hepa-Merz) in the complex treatment of non-alcoholic steatohepatitis] Consilium Medicum. 2010; 1: 35–38.]
11. Canbay A., Sowa J.-P. L-ornithine L-aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Published online: 31 January 2019.
12. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / Под ред. В. Т. Ивашкина, М. В. Маевской, Ч. С. Павлова. М., 2016. [Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association] Pod red. V. T. Ivashkina. M. V. Mayevskoy, Ch. S. Pavlova. M., 2016.]
13. Dominici S., Paolicchi A., Corti A., et al. Prooxidant reactions promoted by soluble and cell-bound g-glutamyltransferase activity // Meth Enzymol. 2005; 401: 483–500.

14. Kant I. J., Bültmann U., Schröer K. A., et al. An epidemiological approach to study fatigue in the working population: the Maastricht Cohort Study // *Occup. Environ. Med.* 2003.
15. Younossi Z. M., Stepanova M., Negro F., et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States // *Medicine (Baltimore)*. 2012; 91: 319–327.
16. Райхельсон К. Л., Кондрашина Э. А. Адemetионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор // *Терапевтический архив*. 2019; 02: 134–142. [Raykhelson K. L., Kondrashina E. A. Ademetionin v lechenii povyshennoy utomlyayemosti/slabosti pri zabolevaniyakh pecheni: sistematicheskiy obzor [Ademetionine in the treatment of fatigue / weakness in liver disease: a systematic review] *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 02: 134–142.]
17. Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29 (1): 24–30. [Battervort R. F., Kanbey A. Gepatoprotektsiya s ispolzovaniyem L-ornitina-L-aspartata pri nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni [Hepatoprotection with L-Ornithine-L-Aspartate in Non-alcoholic Fatty Liver Disease] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2019; 29 (1): 24–30.]
18. Ильченко Л. Ю., Мельникова Л. И., Журавлева М. В. Опыт применения орнитина аспартата и пробиотика Биофлорум форте в лечении нетяжелых форм алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени // *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 5: 45–52. [Ilchenko L. Yu., Melnikova L. I., Zhuravleva M. V. Opyt primeneniya ornitina aspartata i probiotika Bioflorum forte v lechenii netyazhelykh form alkogolnoy i nealkogolnoy zhirovoy bolezni pecheni [Experience of using ornithine aspartate and probiotic Bioflorum forte in the treatment of mild forms of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease] *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2016; 5: 45–52.]
19. Grungriff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease // *Med Welt*. 2001; 52: 219–226.
20. Koehler E. M., Schouten J. N., Hansen B. E., et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study // *J Hepatol*. 2012; 57: 1305–1311.
21. Foster T., Anania F. A., Li D., et al. The prevalence and clinical correlates of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in African Americans: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Dig Dis Sci*. 2013; 58: 2392–2398.

Э. М. Петрова*¹, кандидат медицинских наук

В. А. Черанева*

В. Г. Грачев**, кандидат медицинских наук

*** Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург, Россия**

**** ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия**

¹ Контактная информация: elina-leo@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.13.48.007

Гепатогенная слабость как клинический маркер гипераммониемии и эффективность ее коррекции у пациентов с доцирротическими стадиями неалкогольной жировой болезни печени/ Э. М. Петрова, В. А. Черанева, В. Г. Грачев
Для цитирования: *Лечащий врач* № 8/2020; Номера страниц в выпуске: 48-53

Теги: стеатоз, фиброз, клиническая практика, маркеры