

# Гипераммониемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением: механизмы ассоциации, частота выявления и возможности коррекции

С.А. Кожевникова, Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

## Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – проблема мирового масштаба. Для нее характерна коморбидность. Среди многочисленной сопутствующей патологии рассматривается ожирение, общие патогенетические факторы с которым обуславливают более тяжелое течение ХОБЛ. Ожирение – сложное метаболическое состояние, влияющее на многие физиологические системы, в частности, возникает метаболическое поражение печени, развивающееся по типу неалкогольной жировой болезни. У пациентов с разными стадиями неалкогольной жировой болезни печени снижается детоксикационная функция – превращение токсичного аммиака в мочевины. Аммиак начинает воздействовать на весь организм в целом.

**Цель исследования.** Выявить частоту гипераммониемии у пациентов с ХОБЛ и ожирением, проанализировать степень ее влияния на течение ХОБЛ и качество жизни больных, оценить возможность коррекции гипераммониемии L-орнитин L-аспаратом (LOLA).

**Материалы и методы.** Исследование включало 50 пациентов с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2), группа D вне обострения, «фенотип с частыми обострениями», ожирение центрального типа. На первом этапе оценивали течение ХОБЛ, использовали специфические оценочные тесты (mMRC, CCQ, CAT, SGRQ, SF-36), проводили биохимический анализ крови, выявляли гипераммониемию на аппарате Pocket Chem BA PA-4140, проводили тест связи чисел (ТСЧ). На втором этапе исследования всем пациентам назначали курс лечения препаратом LOLA и через 4 нед сравнивали оцениваемые параметры в динамике.

**Результаты.** Через 4 нед сравнительный анализ показал достоверную положительную динамику субъективной оценки общей слабости, двух шкал опросника SGRQ, всех шкал опросника SF-36, а также достоверное снижение уровня аммиака на 18,26 мкмоль/л, нормальное значение ТСЧ.

**Заключение.** Выявление гипераммониемии у пациентов с ХОБЛ и ожирением и ее коррекция препаратами LOLA с целью уменьшения токсического действия аммиака на органы и системы у данной категории пациентов представляются рациональными.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, гипераммониемия, L-орнитин L-аспарат, качество жизни.

*Для цитирования:* Кожевникова С.А., Трибунцева Л.В., Будневский А.В. Гипераммониемия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ожирением: механизмы ассоциации, частота выявления и возможности коррекции. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562

## Hyperammonaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity: association mechanisms, detection rate and correction

S.A. Kozhevnikova, L.V. Tribuntseva, A.V. Budnevsky

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a world-wide problem. It is characterized by comorbidity. Among the numerous comorbidity obesity is considered. The common pathogenetic factors cause the more severe course of COPD. Obesity is a complex metabolic condition affecting many physiological systems, in particular, the metabolic liver affection is developing in the type of non-alcoholic liver disease. In patients with different stages of non-alcoholic liver disease detoxification function is reduced. Toxic ammonia does not convert in urea. Ammonia begins to affect the whole organism.

**Aim.** To identify the frequency of hyperammonemia in patients with COPD and obesity, to analyze the degree of its influence on the COPD course and the quality of patients life, to assess the possibility of hyperammonemia correction with L-ornithine L-aspartate (LOLA).

**Materials and methods.** The study included 50 patients with non-acute COPD (GOLD 2), Group D, «phenotype with frequent exacerbations», central-type obesity. At the 1st stage of the investigation, COPD course was evaluated, specific evaluation tests (mMRC, CCQ, CAT, SGRQ, SF-36) were used, the biochemical blood test was performed, hyperammonemia was detected on a Pocket Chem BA PA-4140, and Number Connecting Test was performed. In the 2<sup>nd</sup> stage of the investigation, all patients were prescribed a course of treatment with LOLA and after 4 weeks the estimated parameters were compared in dynamics.

**Results.** After 4 weeks, comparative analysis showed reliable positive dynamics of subjective assessment of weakness, 2 scales of SGRQ questionnaire, all scales of SF-36 questionnaire, as well as reliable reduction of ammonia level by 18.26 µmol/l, normal value of Number Connecting Test.

**Conclusion.** Detection of hyperammonemia in patients with COPD and obesity and its correction with LOLA seems rational in order to reduce toxic effects of ammonia on organs and systems in this category of patients.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, obesity, hyperammonaemia, L-ornithine L-aspartate, quality of life.

*For citation:* Kozhevnikova S.A., Tribuntseva L.V., Budnevsky A.V. Hyperammonaemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity: association mechanisms, detection rate and correction. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 55–60. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000562

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспаргатаминотрансфераза  
ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
ГТТ – гамма-глутамилтранспептидаза

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
КЖ – качество жизни  
ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха

ПЭ – печеночная энцефалопатия  
ТСЧ – тест связи чисел  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
САТ – тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test)  
ССQ – клинический опросник по ХОБЛ [Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire]  
LOLA – L-орнитин L-аспартат

mMRC – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (modified British Medical Research Council)  
SF-36 – валидизированный неспецифический общий краткий опросник оценки статуса здоровья (Short Form Medical Outcomes Study 36)  
SGRQ – Респираторный опросник больницы Святого Георгия (Saint George Respiratory Questionnaire hospital)

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – проблема мирового масштаба на сегодняшний день. ХОБЛ занимает 4-е место в мире в структуре причин смерти лиц в возрасте 40 лет и старше, к 2020 г. для нее прогнозируется 3-е место. Основным документом по менеджменту ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2019) – подчеркивает, что для ХОБЛ характерна коморбидность. Сопутствующая патология влияет на тяжесть течения ХОБЛ, качество жизни (КЖ) пациентов, характер прогрессирования, прогноз заболевания [1].

Среди многочисленной сопутствующей патологии рассматривается ожирение. На современном этапе доказаны сложные патогенетические связи между ХОБЛ и ожирением, что ассоциировано с феноменом взаимоотношения. Это служит фактором ограничения в замедлении прогрессирования и достижении стабильного течения ХОБЛ, отрицательно влияет на прогноз трудоспособности и жизни пациентов [2].

У пациентов с ХОБЛ общая распространенность ожирения составляет около 18,0%. На фоне ожирения в 20,0–34,0% случаев при легком течении заболевания и средней степени тяжести ХОБЛ увеличивается относительный риск смертности от всех причин по сравнению с пациентами с ХОБЛ с нормальной массой тела и сопоставимыми степенями тяжести заболевания [3].

При ХОБЛ ожирение – фактор, играющий не последнюю роль в обструкции дыхательных путей. В литературе описывают множество различных механизмов, связывающих ограничение скорости воздушного потока и ожирение: уменьшаются объем грудной клетки и эластичность легочной ткани, отмечается дисфункция бронхов среднего и мелкого калибра, наблюдается экспираторное ограничение скорости воздушного потока, снижается вентиляционная способность, повышается работа дыхания [4].

Общие патогенетические факторы ХОБЛ и ожирения обуславливают более тяжелое течение ХОБЛ, характеризующееся частыми обострениями, госпитализациями, выраженной клинической картиной, низкими значениями объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>), требующее приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [5].

Ожирение – сложное метаболическое состояние, влияющее на многие физиологические системы. В частности, при ожирении возникает метаболическое поражение печени, развивающееся по типу неалкогольной жировой болезни. На фоне ожирения в результате метаболических

нарушений печень, с одной стороны, начинает накапливать поступающие жиры, а с другой – начинает активно их синтезировать. Большое скопление жировых отложений в клетках печени приводит к высвобождению из жировой ткани свободных жирных кислот, провоцирующих воспаление с последующей гибелью клеток. В развитии заболевания выделяют последовательные стадии: стеатоз (жировой гепатоз), метаболический стеатогепатит, фиброз, цирроз [6].

Для стеатоза характерно повышенное содержание ненасыщенных (триглицериды) и насыщенных (свободных) жирных кислот, замедление транспорта из печени жиров с отложением их в тканях самого органа. Стеатоз протекает медленно (от нескольких месяцев до нескольких лет), не сопровождаясь дисфункцией печени. Для метаболического стеатогепатита характерны жировое перерождение тканей, развитие воспалительных процессов, подавление процессов распада и накопление липидов. В результате метаболических нарушений гепатоциты гибнут и впоследствии замещаются фиброзной тканью, развивается фиброз печени. У фиброзной ткани отсутствуют функции, свойственные гепатоцитам: участие во всех видах обмена, детоксикация. Цирроз – конечная стадия, при которой паренхиматозная ткань печени необратимо замещается фиброзной тканью [7].

Важно подчеркнуть: у большинства пациентов на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, 50–75% больных отмечают симптомы общей (хронической) усталости, недомогание, быструю утомляемость, снижение работоспособности, общую слабость.

Как уже подчеркивалось, у пациентов с разными стадиями неалкогольной жировой болезни печени снижается детоксикационная функция, в частности, превращение образующегося в результате белкового обмена токсичного аммиака в мочевины – малотоксичное вещество. Это приводит к активации альтернативных метаболических путей превращения токсичного аммиака в мышцах, астроцитах центральной нервной системы, что сопровождается развитием саркопении, нарушением нейротрансмиссии [8]. Токсичный аммиак воздействует не только на головной мозг, мышечную систему, но и на весь организм в целом, в частности, на клетки печени. Известно, что звездчатые клетки печени являются основными профиброгенными клетками органа и их активация – ключевой механизм фиброгенеза. В 2016 г. исследование английских авторов [9] показало, что аммиак, уровень которого повышен при хронических заболеваниях печени, участвует в активации звездчатых клеток печени. Гипераммониемия дозо- и времязависимо оказывает стимулирующее действие на звездчатые клетки печени, что ассоциировано с отрицательным влиянием на развитие и прогрессирование патологии печени.

### Сведения об авторах:

Трибунцева Людмила Васильевна – к.м.н., доц. каф. терапевтических дисциплин ИДПО; ORCID: 0000-0002-3617-8578

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии, проректор по научно-инновационной деятельности; ORCID: 0000-0002-1171-2746

### Контактная информация:

Кожевникова Светлана Алексеевна – к.м.н., доц. каф. терапевтических дисциплин ИДПО; тел.: +7(919)236-05-89; e-mail: kozhevnikova\_s\_a@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9497-2916

Детоксикация аммиака происходит через синтез мочевины в «орнитинном цикле» (цикле Кребса–Гензельга) в перипортальных клетках печени при участии двух аминокислот, не входящих в состав белков, орнитина и цитруллина, и двух протеиногенных аминокислот – аргинина и аспарагиновой кислоты.

**Цель исследования.** Выявить частоту гипераммониемии у пациентов с ХОБЛ и ожирением, проанализировать степень влияния гипераммониемии на течение ХОБЛ и КЖ больных, оценить возможность коррекции гипераммониемии L-орнитин L-аспартат (LOLA) в форме для перорального приема у пациентов с ХОБЛ и ожирением.

## Материалы и методы

Исследование включало 50 пациентов с диагнозом ХОБЛ (GOLD 2), группа D вне обострения [32 мужчины (64,0%) и 18 женщин (36,0%), средний возраст – 56,7±0,75 года]. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали «фенотипу с частыми обострениями» – частые обострения (≥2 раз в год), требующие назначения антибактериальной терапии и/или ГКС. Диагноз ХОБЛ выставляли, опираясь на интегральную оценку симптомов, анамнез, объективный статус, данные спирометрии в соответствии с GOLD (2019). Группа D – «высокий риск», «больше симптомов» – определялась на основании интегральной оценки симптомов по шкале mMRC и/или САТ, спирометрической классификации по степени тяжести ограничения скорости воздушного потока, основанной на постбронходилатационном значении ОФВ<sub>1</sub> и количестве обострений за последние 12 мес, также в соответствии с GOLD (2019).

У всех пациентов, включенных в исследование, диагностировано «ожирение центрального типа», установленное, если отношение объема талии к объему бедер превышало 0,8 для женщин или 0,95 для мужчин, а также по результату расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле ИМТ = масса тела / рост<sup>2</sup>. Среднее значение ИМТ у пациентов, включенных в исследование, составило 33,23±1,24 кг/м<sup>2</sup>.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 40 и старше 60 лет, диагноз бронхиальная астма, ХОБЛ легкого и тяжелого течения (GOLD 1, GOLD 3), пациенты с сопутствующими тяжелыми заболеваниями, с осложнениями.

Медикаментозная терапия ХОБЛ у всех пациентов была стандартная: индивидуально подобранная терапия препаратами первой линии: длительно действующий антихолинергический препарат и/или длительнодействующий β<sub>2</sub>-агонист + иГКС. В качестве терапии второй линии рекомендовались индивидуально подобранные комбинации трех классов препаратов – иГКС / длительнодействующих β<sub>2</sub>-агонистов / длительнодействующих антихолинергических препаратов.

Первый этап исследования включал оценку клинических симптомов ХОБЛ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), тяжесть одышки оценивали модифицированным вопросником Британского медицинского исследовательского совета – modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea questionnaire, степень влияния симптомов ХОБЛ на здоровье оценивали клиническим опросником по ХОБЛ – Clinical Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) Questionnaire (CCQ), степень влияния ХОБЛ на КЖ пациентов оценивали тестом оценки ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT), КЖ пациентов оценивали Респираторным опросником больницы Святого Георгия – Saint George Respiratory Questionnaire hospital (SGRQ), валидизированным специали-

фическим общим кратким опросником оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36).

Также первый этап исследования включал выявление у всех пациентов гипераммониемии на аппарате Pocket Chem BA PA-4140 (Arkgray, Япония). Для измерения уровня аммиака в крови с помощью портативного прибора Pocket Chem BA PA-4140 бралась капля капиллярной крови из пальца, время получения результата составляло 200 с. Работа прибора основана на методе микродиффузии, а измерение изменения окраски тест-полоски основано на фотометрическом методе, калибровка в анализаторе выполнялась автоматически. Нормоаммониемия – допустимый нормальный уровень аммиака в крови – рассматривалась при значении не более 60 мкмоль/л.

Существует корреляция между повышенным уровнем аммиака в крови и печеночной энцефалопатией (ПЭ), определяемой по тесту связи чисел (ТСЧ). Первый этап исследования включал выполнение всеми пациентами ТСЧ для определения степени выраженности энцефалопатии, рассчитываемой по скорости выполнения теста. Время выполнения ТСЧ менее чем за 40 с говорит об отсутствии энцефалопатии, 40–60 с соответствуют латентной стадии ПЭ, 61–90 с – I–II стадии, 91–120 с – II стадии, 121–150 с – III стадии, более 150 с – IV стадии ПЭ.

Также первый этап исследования включал оценку активности печеночных ферментов, всем пациентам осуществлялся забор и биохимический анализ венозной крови: определяли уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) [норма до 41 Ед/л (мужчины), до 31 Ед/л (женщины)], аспартатамино-трансферазы (АСТ) [норма до 37 Ед/л (мужчины), до 31 Ед/л (женщины)], гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) [норма до 49 Ед/мл (мужчины), до 32 Ед/мл (женщины)], щелочной фосфатазы (ЩФ) [норма 40–150 Ед/л].

На втором этапе исследования всем пациентам с ХОБЛ, ожирением и гипераммониемией назначали курсовое лечение препаратом LOLA в форме для перорального приема в дозе 3 г 3 раза в день после еды в течение 4 нед.

Через 4 нед всем пациентам с ХОБЛ, ожирением и гипераммониемией проводили повторную оценку клинических параметров течения основного заболевания, параметров КЖ, а также определяли уровень аммиака на аппарате Pocket Chem BA PA-4140 и проводили ТСЧ.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statgraphics 5.1 Plus for Windows, Microsoft Excel for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка среднего. Различия результатов считали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования получены следующие результаты комплексного обследования пациентов с ХОБЛ и ожирением.

Результат оценки клинических симптомов ХОБЛ по ВАШ у пациентов следующий: среднее значение симптома «кашель» составило 2,87±0,24 балла, «одышка» – 3,35±0,52 балла, «мокрота» – 1,46±0,12 балла, «общая слабость» – 5,43±0,12 балла. Общая слабость беспокоила обследуемых пациентов в наибольшей степени.

По mMRC при количественной оценке степени тяжести одышки среднее значение выраженности одышки у обследуемых пациентов с ХОБЛ и ожирением составило 2,18±0,13 балла.



**Таблица 1. Шкалы КЖ обследуемых пациентов по опроснику SF-36**

Показатели	Значение, баллы (n=50)
Физическая активность (ФА)	70,41±2,34
Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ)	57,34±1,88
Боль (Б)	75,42±2,01
Общее здоровье (ОЗ)	53,23±2,47
Жизнеспособность (ЖС)	59,05±1,46
Социальная активность (СА)	70,22±2,08
Роль эмоциональных проблем (РЭ)	53,41±1,99
Психическое здоровье (ПЗ)	60,23±1,77

*Примечание.* Здесь и в последующих таблицах n – число пациентов.

**Таблица 2. Биохимический анализ венозной крови**

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и ожирением (n=50)	
	мужчины (n=32)	женщины (n=18)
АЛТ, Ед/л	37,87±1,58	28,67±1,34
АСТ, Ед/л	33,15±1,86	27,23±1,25
ГГТ, Ед/мл	44,35±1,54	30,12±1,01
ЩФ, Ед/л	100,34±2,56	

**Таблица 3. Выраженность клинических симптомов ХОБЛ в динамике**

Показатели	Исходно (n=50)	Через 4 нед (n=50)
Одышка	2,87±0,24	3,89±0,24
Кашель	3,35±0,52	4,10±0,87
Мокрота	1,46±0,12	1,36±0,59
Общая слабость	5,43±0,12	2,84±0,33*

*Примечание.* Здесь и далее: \* –  $p < 0,05$ , различия между группами являются достоверными.

**Таблица 4. Шкалы КЖ пациентов по опроснику SGRQ в динамике, в баллах**

Показатели	Исходно (n=50)	Через 4 нед (n=50)
Симптомы	68,21±1,33	70,11±2,13
Активность	60,45±1,64	61,22±1,01
Влияние заболевания	70,24±2,03	60,45±1,66*
Общее КЖ	74,15±1,29	58,32±2,11*

**Таблица 5. Шкалы КЖ пациентов по опроснику SF-36 в динамике, в баллах**

Показатели	Исходно (n=50)	Через 4 нед (n=50)
ФА	70,41±2,34	81,23±1,78*
РФ	57,34±1,88	65,12±2,05*
Б	75,42±2,01	82,24±1,56*
ОЗ	53,23±2,47	65,71±2,33*
ЖС	59,05±1,46	70,01±1,66*
СА	70,22±2,08	80,13±1,34*
РЭ	53,41±1,99	65,23±1,68*
ПЗ	60,23±1,77	72,11±2,01*

Средние значения показателей «Общий показатель», «Симптомы», «Функциональный статус» и «Психический статус» по опроснику ССQ составили 2,65±0,87; 2,54±0,74; 2,98±0,25 и 2,09±0,49 балла соответственно. Значение  $\geq 1$  свидетельствует о выраженных симптомах, т. е. оказывающих значимое влияние на жизнь пациента.

Среднее значение влияния ХОБЛ на КЖ по данным оценочного теста САТ составило 18,76±1,45 балла, что трактуется как умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациентов.

Средние значения шкал опросника SGRQ при оценке КЖ составили «Симптомы» (68,21±1,33 балла), «Активность» (60,45±1,64 балла), «Влияние заболевания» (70,24±2,03 балла), «Общее КЖ» (74,15±1,29 балла). Полученные результаты показывают, что ХОБЛ достаточно негативно влияет на КЖ пациентов, физическую активность, психосоциальную адаптацию, повседневную и трудовую деятельность, обуславливает сниженное эмоциональное восприятие болезни.

Данные опросника SF-36 иллюстрирует табл. 1. Среди параметров физического компонента КЖ наиболее низкие средние значения имели шкалы «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» (57,34±1,88 балла) и «Общее здоровье» (53,23±2,47 балла). Среди параметров психосоциального компонента КЖ наиболее низкие средние значения имели шкалы «Жизнеспособность» (59,05±1,46 балла) и «Роль эмоциональных проблем» (53,41±1,99 балла).

Все пациенты с ХОБЛ и ожирением, которые впервые сдавали кровь для определения уровня аммиака крови на аппарате Pocket Chem BA PA-4140, имели гипераммониемию. Среднее значение аммиака в крови составило 85,52±1,04 мкмоль/л. Время выполнения ТСЧ определялось в диапазоне от 40 до 60 с, среднее значение – 47,40±1,89 с. У 5 (10,0%) пациентов время выполнения ТСЧ было более 90 с, уровень аммиака крови при этом у них был выше 100 мкмоль/л.

Необходимо подчеркнуть, что гипераммониемия у пациентов с ХОБЛ и ожирением может быть ассоциирована не только с нарушением детоксикации аммиака клетками печени, но и с необходимостью длительного приема ряда лекарственных препаратов, способствующих повышению содержания аммиака в крови, а именно – ГКС, которые входят в стандартные схемы терапии пациентов с ХОБЛ в качестве базисных препаратов [10].

Результаты биохимического анализа венозной крови обследуемых пациентов продемонстрировали отсутствие изменений биохимических проб печени. Средние значения оцениваемых показателей представлены в табл. 2.

После проведенного в течение 4 нед курса лечения LOLA в дозе 3 г *per os* 3 раза в сутки после еды повторно оценивали клинические параметры течения основного заболевания, параметры КЖ, определяли уровень аммиака капиллярной крови на аппарате Pocket Chem BA PA-4140, проводили ТСЧ и полученные результаты сравнили с исходными.

Так, через 4 нед положительной статистически значимой динамики клинических симптомов ХОБЛ – кашля с мокротой, одышки – по ВАШ не зафиксировано ( $p > 0,05$ ), отмечалась значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности общей слабости по ВАШ – в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ; табл. 3). Отсутствие динамики симптомов ХОБЛ свидетельствует о стабильном течении ХОБЛ, а снижение степени выраженности общей слабости может указывать на уменьшение токсического действия аммиака на органы и системы в целом.

Динамика результата mMRC, опросника ССQ, а также САТ через 4 нед не была статистически значимой ( $p > 0,05$ ),

что говорит о правильно подобранной индивидуальной терапии и стабильном течении основного заболевания.

Данные опросника SGRQ показали статистически значимые различия двух шкал – «Влияние заболевания» и «Общее КЖ» – через 4 нед по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ; табл. 4). Шкалы «Активность» и «Симптомы» статистически значимо не изменились ( $p > 0,05$ ), они отражают субъективную оценку степени выраженности респираторных симптомов при ХОБЛ и субъективную оценку степени ограничения повседневной деятельности основными симптомами заболевания, и отсутствующая динамика также говорит о правильно индивидуально подобранной терапии и стабильном течении ХОБЛ.

Анализ шкал КЖ по результатам опросника SF-36 через 4 нед показал статистически значимые различия средних значений всех шкал по сравнению с исходными значениями (табл. 5).

Следует подчеркнуть: все пациенты через 4 нед отметили субъективное улучшение общего самочувствия, повышение жизненного тонуса, улучшение эмоционального состояния, настроения, некоторое снижение уровня волнения, тревоги, позитивный настрой в отношении основного заболевания и его прогноза.

Анализ уровня гипераммониемии с помощью портативного прибора Pocket Chem BA PA-4140 у пациентов с ХОБЛ и ожирением через 4 нед на фоне лечения LOLA показал достоверное снижение средних значений уровня аммиака на  $18,26$  мкмоль/л – с  $85,52 \pm 1,04$  до  $67,26 \pm 2,32$  мкмоль/л ( $F=22,71$ ;  $p=0,000$ ). Курсовое применение препарата LOLA по 3 г 3 раза в день в форме для перорального приема продемонстрировало свою эффективность в снижении содержания аммиака капиллярной крови. Время выполнения ТСЧ составило 40 с и менее, что соответствовало норме. У 5 (10%) пациентов, у которых исходно уровень аммиака капиллярной крови был выше 100 мкмоль/л и время выполнения ТСЧ было более 90 с, также достоверно снизилось содержание аммиака ниже 70 мкмоль/л и время выполнения ТСЧ соответствовало норме.

В ряде работ отечественных авторов также продемонстрированы положительные эффекты гипоаммониемической терапии препаратом LOLA.

Так, например, Е.А. Агеева и соавт. (2015) оценивали эффективность LOLA при гипераммониемии у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии: на фоне 4-недельной терапии снизился уровень аммиака крови, улучшились показатели ТСЧ, авторы рассматривают дальнейшее исследование возможностей профилактики развития и прогрессирования ПЭ [11].

Данные, полученные А.О. Буеверовым и соавт. (2019), также продемонстрировали эффективность дробной тера-

пии LOLA в течение 12 мес у пациентов с хроническим гепатитом С с минимальной ПЭ: снижалась концентрация иона аммония крови, улучшались психометрические тесты, что отразилось на снижении частоты нарушений обследуемыми пациентами правил дорожного движения и оказало влияние на снижение аварийности [12].

Т.В. Ермолова и соавт. (2016) продемонстрировали эффективность LOLA в улучшении портопеченочного кровотока, снижении уровня аммиака крови, деактивации звездчатых клеток печени, улучшении энергетических процессов в гепатоцитах при хронических заболеваниях печени различной этиологии [13].

Таким образом, у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ожирением частота выявления гипераммониемии высокая, является латентно протекающая энцефалопатия. Терапия препаратами LOLA по 3 г 3 раза в день курсом 4 нед достоверно снижает содержание аммиака капиллярной крови, способствуя уменьшению токсического действия аммиака на органы и системы, в частности печень, головной мозг, что отражается в улучшении КЖ больных, общего самочувствия, эмоционального состояния и позитивного настроения в отношении основного заболевания. Целесообразно в дальнейшем продолжить изучать клиническое значение раннего выявления гипераммониемии у коморбидных пациентов с ожирением и с высоким риском развития патологии печени. Контроль уровня аммиака капиллярной крови в динамике и коррекция гипераммониемии препаратами LOLA в форме для перорального приема позволят уменьшить токсическое действие аммиака на органы и системы у коморбидных пациентов.

## Заключение

У пациентов с ХОБЛ и ожирением высока частота выявления гипераммониемии. Терапия препаратами LOLA достоверно снижает уровень аммиака крови, способствуя уменьшению токсического действия аммиака на органы и системы. Также терапия препаратами LOLA у пациентов с ХОБЛ и ожирением достоверно оказывает положительное влияние на их КЖ. Выявление гипераммониемии у пациентов с ХОБЛ и ожирением и ее коррекция препаратами LOLA в форме для перорального приема представляются рациональными с целью уменьшения токсического действия аммиака на органы и системы.

Определение уровня аммиака капиллярной крови на аппарате Pocket Chem BA PA-4140 за счет быстроты, достоверности и возможности диагностики в любых условиях может иметь важное значение при оказании всех видов медицинской помощи, в том числе амбулаторной.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Доступно по ссылке: <https://goldcopd.org/> (ссылка активна на 01.12.2019) [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019 report (GOLD, 2019). Available at: <https://goldcopd.org/> (assessed 01.12.2019)].
2. Самулеева Ю.В., Задионченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Пихлак А.Э. и др. Ожирение и метаболические нарушения у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности фенотипирования. *Пульмонология*. 2014;(5):32-8 [Samuleeva YuV, Zadionchenko VS, Li VV, Adasheva TV, Samorukova EI, Pikhlak AE, et al. Obesity and metabolic disorders in COPD patients: opportunities for phenotyping. *Russian Pulmonology*. 2014;(5):32-8 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-32-38
3. James BD, Jones A, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: is exercise the answer? *Chron Respir Dis*. 2017. doi: 0.1177/1479972317736294
4. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome. The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J*. 2010;35:317-23. doi: 10.1183/09031936.00024709
5. Бельснер М.С., Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Дроздов И.В., Антонов В.Н. Функция внешнего дыхания у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ожирением. *Уральский медицинский журнал*. 2014;4(118):85-7 [Belsner MS, Ignatova GL, Blinova EV, Drozdov IV, Antonov VN. Pulmonary function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Ural'skij Medicinskij Zhurnal*. 2014;4(118):85-7 (In Russ.)].

6. Павленко О.А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени. *Альманах клинической медицины*. 2015;(1):60-6 [Pavlenko OA. Obesity as risk factor for non-alcoholic liver disease *Almanax Klinicheskoy Mediciny*. 2015;(1):60-6 (In Russ.)].
7. Мусин А.Г., Муталова Э.Г., Нигматуллина А.Э., Константинова Е.Е., Мусина Ф.С., Насибуллин И.М. Современные аспекты механизмов фиброгенеза в печени. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014;9(3):95-9 [Musin AG, Mutalova EG, Nigmatullina AE, Konstantinova EE, Musina FS, Nasibullin IM. Actual aspects of fibrogenesis mechanisms in the liver. *Medicinskij Vestnik Bashkortostana*. 2014;9(3):95-9 (In Russ.)].
8. Циммерман Я.С. Печеночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2017;(2):68-75 [Cimmerman YaS. Hepatic encephalopathy: definition, etiology, pathogenesis factors, clinic, diagnostic and treatment methods. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2017;(2):68-75 (In Russ.)].
9. Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V, Andreola F, Khetan V, Malago M, et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol*. 2016;64(4):823-33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019
10. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Ann Clin Biochem*. 2012;(49):214-28.
11. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата L-орнитин-L-аспартат при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2015;(6):24-6 [Ageeva EA, Alekseenko SA. Experience with the use of the oral form of the drug L-ornithine-L-aspartate with hyperammonemia in patients with chronic liver diseases in the pre-cirrhotic stage. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2015;(6):24-6 (In Russ.)].
12. Бугверов А.О., Богомолов П.О., Маев И.В., Мациевич М.В., Уварова О.В. Возможности терапевтической коррекции гипераммониемии и минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническим гепатитом С на доцирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):52-8 [Buyeverov AO, Bogomolov PO, Mayev IV, Matsievich MV, Uvarova OV. Possibilities of therapeutic correction of hyperammonemia and minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C at the pre-cirrhotic stage. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):52-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000125
13. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е., Добкес А.Л., Апресян А.Г. Нарушения портальной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016;15:1-8 [Ermolova TV, Ermolov SYu, Sologub TV, Karev VE, Dobkes AL, Apresyan AG. Violations of portohepatic hemodynamics in chronic liver diseases in the initial stages of fibrosis and their correction. *Farmateka*. 2016;15:1-8 (In Russ.)].

Поступила 10.12.2019