

Л.А. ТЕТЕРИНА, к.м.н., Д.Б. ЦУРЦУМИЯ, к.м.н., П.В. СЕЛИВЕРСТОВ, к.м.н., С.И. СИТКИН, к.м.н., Л.С. ОРЕШКО, д.м.н., профессор,
В.Г. РАДЧЕНКО, д.м.н., профессор
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ L-ОРНИТИНА-L-АСПАРТАТА

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

На сегодняшний день НАЖБП одна из самых часто встречающихся патологий в структуре заболеваний печени. Поскольку печень сама вовлечена во многие патологические процессы, то нарушение ее функций способствует развитию серьезных нарушений метаболизма, детоксикации и антимикробной защиты организма. Одним из частых осложнений заболеваний печени является печеночная энцефалопатия, которая в большинстве случаев носит латентный характер.

Ключевые слова: печень, НАЖБП, энцефалопатия, L-орнитин-L-аспартат.

L.A. TETERINA, PhD in medicine, D.B. TSURCUMIA, Ph.D., P.V. SELIVERSTOV, Ph.D., S.I. SITKIN, PhD in medicine,
L.S. ORESHKO, MD, V.G. RADCHENKO, MD, Prof.

North-Western State Medical University of Mechnikov, Saint-Petersburg

POSSIBILITIES TO USE L-ORNITHINE-L-ASPARTATE IN THERAPY OF NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE PATIENTS

Today, NAFLD is one of the most common pathologies in the structure of liver diseases. Because the liver itself is involved in many pathological processes, its dysfunction contributes to the development of serious metabolic disorders, detoxification and antimicrobial defense of the body. One of the most frequent complications of liver disease is hepatic encephalopathy, which in most cases is latent.

Keywords: liver, NAFLD, encephalopathy, L-ornithine-L-aspartate.

С каждым годом не стихает интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как, впрочем, и рост заболеваемости. На сегодняшний день НАЖБП одна из самых часто встречающихся патологий в структуре заболеваний печени. В 95% случаях НАЖБП выявляется у пациентов, страдающих морбидным ожирением, но в 9% случаев формирование стеатоза происходит у лиц, имеющих нормальный индекс массы тела. В России НАЖБП встречается у 27% населения, при этом у 80,3% выявляется стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% пациентов заболевание диагностировалось на стадии цирроза. В действительности распространенность НАЖБП может быть даже больше, поскольку заболевание длительное время протекает бессимптомно и зачастую выявляется случайно при обследовании пациентов по поводу проявлений других болезней: ожирения, ИБС, ГБ, СД, ЖКБ и др. Длительное время оставаясь нераспознанной при отсутствии адекватной терапии, в 50% случаев НАЖБП прогрессирует, способствуя развитию фиброза и цирроза печени. Наблюдения, проведенные в течение 15 лет в Швеции за 129 пациентами с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП на фоне хронической активности печеночных ферментов, демонстрируют, что 12,7% пациентов умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии. Эти данные подтверждают факт того, что НАЖБП является междисциплинарной проблемой, требующей к себе пристального внимания [1].

Поскольку печень сама вовлечена во многие патологические процессы, то нарушение ее функций, в том числе на фоне НАЖБП, способствует развитию серьезных

нарушений метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты организма [20].

На сегодняшний день выделяют пять основных механизмов, запускающих процесс гибели печеночной клетки:

- 1) повреждение плазматической мембраны и нарушение цитоскелета;
- 2) митохондриальная дисфункция;
- 3) утрата внутриклеточного ионного гомеостаза;
- 4) активация ферментов деградации веществ;
- 5) окислительный стресс.

В России НАЖБП встречается у 27% населения, при этом у 80,3% выявляется стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% пациентов заболевание диагностировалось на стадии цирроза

В свою очередь, среди клинко-морфологических видов повреждения печени выделяют следующие формы: белковая дистрофия гепатоцитов, фиброз, холестаз, веноокклюзионная болезнь, гипервитаминозы, непрямо повреждающее действие токсических факторов на гепатоциты, индукция и конкурентное ингибирование ферментов и митохондриальные поражения. Последние способны вызывать функциональные и биохимические изменения в обмене как жиров, так и белков и углеводов, снижение активности ферментов дыхательной цепи, активацию провоспалительных цитокинов, что влечет за собой разрушение клетки.

Клинические признаки острых и хронических заболеваний печени свидетельствуют о том, что независимо от их этиологического фактора в клинических проявлениях

на первый план выходят явления, характерные для митохондриальной цитопатии, такие как мышечная слабость, склонность к тахикардии, астенический синдром, повышенная утомляемость, непереносимость физических нагрузок, нарушения сна, психоэмоциональная лабильность и пр. Подобные проявления также являются признаком одного из наиболее часто встречающегося осложнения различных заболеваний печени, которое значительно осложняет жизнь пациентов, требуя привлечения большого количества лечебных ресурсов, – печеночной энцефалопатии (ПЭ) [9, 18, 19].

Наблюдения, проведенные в течение 15 лет в Швеции за 129 пациентами с ожирением и морфологически доказанной НАЖБП на фоне хронической активности печеночных ферментов, демонстрируют, что 12,7% пациентов умерли от ССЗ и только 1,6% от печеночной патологии

Печеночная энцефалопатия рассматривается как комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови. Различают эндогенную и экзогенную формы ПЭ. Эндогенная, как правило, наблюдается при заболеваниях, сопровождающихся фульминантной печеночной недостаточностью, и имеет острейшее течение и плохой прогноз. Экзогенная форма преобладает при хронических заболеваниях печени (ХЗП), сопровождающихся формированием portoкавальных анастомозов, и по форме течения может быть острой, хронической или ремитирующей.

В зависимости от стадии процесса ПЭ подразделяется на:

- латентную, чрезвычайно распространенное состояние при ХЗП, включая НАЖБП, верифицируется лишь при помощи специальных психометрических тестов;
- I стадия ПЭ характеризуется развитием диссомнии (сонливость днем и бессонница ночью);
- II стадия, сонливость нарастает, прогрессируют нарушения интеллекта, развиваются нарушения «тонкой моторики».
- III стадия характеризуется присоединением дезориентации во времени и пространстве и дальнейшим прогрессированием нарушения сознания;
- IV стадия – кома, при которой у пациентов на фоне глубоких нарушений сознания отсутствуют реакции на болевые раздражители [18, 19–21].

Патогенез ПЭ рассматривается как многофакторный процесс, который протекает параллельно на 2

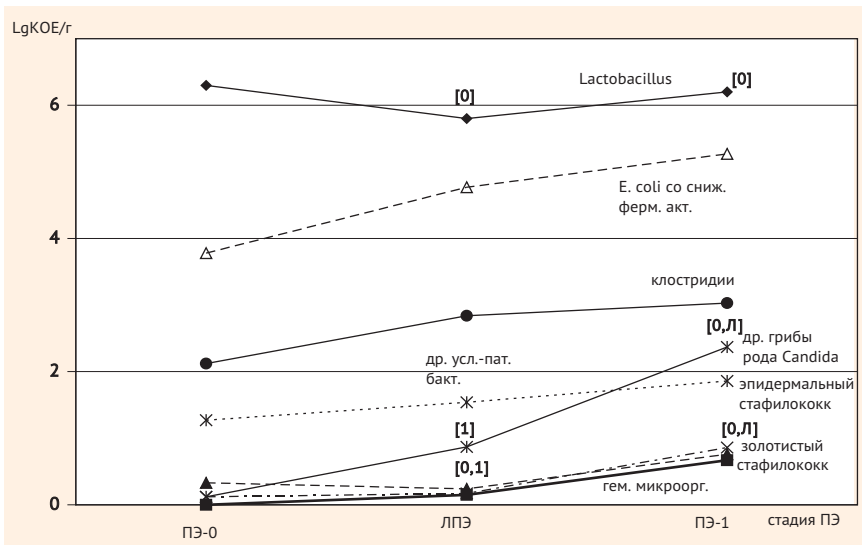
уровнях – печени и головного мозга, а также является результатом комплексного воздействия и взаимного усиления нескольких факторов: эндогенных нейротоксинов, среди которых ведущее значение имеет аммиак, аминокислотного дисбаланса и изменения функциональной активности нейротрансмиттеров и их рецепторов.

На сегодняшний день существуют три теории развития печеночной энцефалопатии: токсическая, ложных нейротрансмиттеров и нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Также важная роль в развитии ПЭ отводится кишечной микрофлоре, которая наряду с печенью участвует в процессах детоксикации и может быть источником токсичных нейромедиаторов [26, 29, 33].

Так, нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени способствуют развитию дисбиоза кишечника, который встречается у подавляющего большинства больных ХЗП [4, 5, 19, 23].

В свою очередь, увеличение содержания потенциально патогенных бактерий способствует повышению образования эндотоксинов, которые проникают через слизистую оболочку кишечника в местную систему кровообращения, а затем через воротную вену в печень. Попадая в печень, эндотоксины сначала вызывают митохондриальную дисфункцию, которая реализуется в виде нарушения регуляции жира в печени, а затем и повреждение гепатоцитов, что способствует как формированию стеатоза печени, так и развитию ПЭ. Частота развития и степень ПЭ увеличивается в зависимости от выраженности нарушений микрофлоры кишечника, вследствие снижения количества *Lactobacillus*, роста *E. coli* со сниженной ферментативной активностью, золотистого стафилококка, гемолитических *E. coli*, условно-патогенных микроорганизмов и грибов рода *Candida*. В наших исследованиях показана прямая корреляция зависимости степени дисбиоза толстой кишки от стадии ПЭ (рис. 1) [1, 5, 8, 17–25, 32, 34, 35].

Рисунок 1. Профиль микробиоценоза толстой кишки пациентов с печеночной энцефалопатией при заболеваниях печени



Таким образом, эндотоксемия, митохондриальная дисфункция, накопление реактивных форм кислорода, повышение перекисного окисления липидов, активация цитохрома P450, увеличение концентрации жирных кислот, повышение продукции ФНО- α жировой тканью, являются важными факторами формирования как осложнений, в частности ПЭ, так и прогрессирования стеатоза при НАЖБП.

Печеночная энцефалопатия рассматривается как комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих вследствие острой или хронической печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови

В зависимости от этиологических факторов развития ХЗП, особенностей патогенеза, клинических проявлений, наличия осложнений в лечебной практике используются различные лекарственные препараты. Основой патогенетической терапии ХЗП являются гепатопротекторы [6, 7, 14-16].

В зависимости от их химической структуры и происхождения выделяют 5 групп гепатопротективных препаратов:

1. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши: гепабене, легалон, карсил и др.
2. Препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений: хофитол, ЛИВ-52 и др.
3. Органопрепараты животного происхождения: проге-пар, гепатосан и др.
4. Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды: фосфоглив, гепагارد актив и др.
5. Препараты разных групп: адеметионин (гептрал), урсодезоксихолевая кислота (урсофальк), кислота липоевая (берлитион), L-орнитин-L-аспартат (орнилтекс).

В целом патогенетическая терапия ПЭ на фоне НАЖБП включает ряд мероприятий: лечение основного заболевания, устранение разрешающих факторов ЭП, диету с ограничением животного белка [3, 4, 8, 9, 11, 26].

В связи с этим целесообразным является применение препаратов, стимулирующих процессы детоксикации и оказывающих гепатопротективный эффект, среди которых лидирующие позиции занимает препарат L-орнитин-L-аспартат (Орнилтекс). Так, в ряде рандомизированных контролируемых исследований была доказана высокая эффективность L-орнитин-L-аспартата в коррекции нарушений нервно-психического статуса при ПЭ [13, 31]. L-орнитин-L-аспартат способен стимулировать детоксикацию аммиака как в печени, так и в мышечной ткани [17]. Молекула орнитина представляет собой ключевой субстрат в цепи реакций детоксикации аммиака цикла синтеза мочевины, протекающего в перипортальных гепатоцитах. Образование нетоксичной мочевины служит главным механизмом обезвреживания аммиака в организме в

физиологических условиях. В присутствии орнитина наблюдается активация фермента карбамоилсинтетазы, отвечающей за синтез карбамоила (производного аммиака) и, таким образом, вовлечение аммиака в реакцию детоксикации. Аспартат также является субстратом в цикле синтеза мочевины. Кроме того, аспартат играет важную роль в обезвреживании аммиака в реакции синтеза глутамина из глутамата, которая протекает в перивенозных гепатоцитах и мышечной ткани. Роль этого механизма детоксикации аммиака существенно возрастает при хронических заболеваниях печени любой этиологии, в условиях снижения ее функционального резерва на фоне нарастающей митохондриальной дисфункции [12, 16, 17].

Из мышц и кишечника избыток аммиака выводится преимущественно в виде аланина, являющегося продуктом катаболизма аспартата, который оказывает непосредственное цитопротекторное действие на гепатоциты, предотвращая снижение внутриклеточной концентрации АТФ в пораженных гепатоцитах и выброс из них трансаминаз, что способствует уменьшению повреждения ткани печени [13, 14, 22, 26–30].

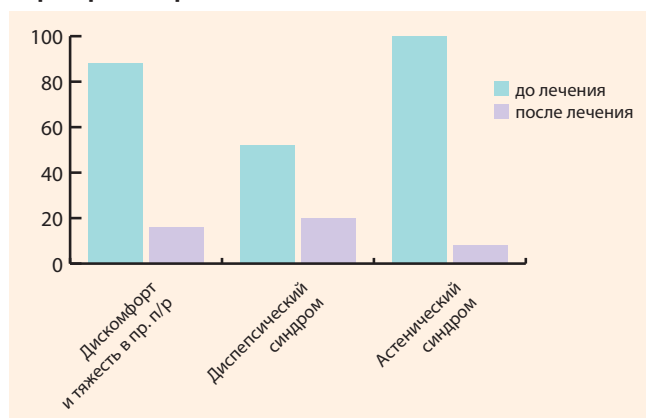
Помимо того, что орнитин играет важную роль в синтезе полиаминов (спермин, спермидин, путресцин), являющихся биологически активными веществами, регулирующими синтез белка, рост и дифференциацию клеток, он также обеспечивает продукцию энергетических субстанций (никотинамидадениндинуклеотидфосфат – НАДФ), что обуславливает гепатопротективный эффект за счет увеличения энергетического резерва митохондрий гепатоцитов, являющихся важным аспектом в прогрессировании стеатоза при НАЖБП [1, 2, 9, 11].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований была доказана высокая эффективность L-орнитин-L-аспартата в коррекции нарушений нервно-психического статуса при ПЭ. L-орнитин-L-аспартат способен стимулировать детоксикацию аммиака как в печени, так и в мышечной ткани

Так, в работе немецких авторов, основанной на результатах лечения 1 167 больных (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) в 250 медицинских центрах Германии, была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость L-орнитин-L-аспартата при ХЗП. По итогам исследования препарат был рекомендован для симптоматического лечения больных с ХЗП, в отношении которых безмедикаментозное лечение оказалось неэффективным. Так, отмечалось снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП на 50% у больных с НАЖБП при использовании малых доз препарата. Переносимость препарата была хорошей, а побочные эффекты в виде тошноты и рвоты были зафиксированы лишь в 0,7% случаев [10].

Также в контролируемом клиническом исследовании китайскими авторами была показана эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспартата у пациентов с НАСГ,

Рисунок 2. Динамика жалоб пациентов на фоне терапии препаратом Орнитатекс



при этом более высокие дозы (6 г) продемонстрировали повышенную клиническую эффективность при низком уровне побочных эффектов. В другом исследовании были выявлены преимущества L-орнитин-L-аспартата перед глицирризиновой кислотой при хронических заболеваниях печени у пациентов с высоким уровнем ГГТП [31, 36].

Целью нашего исследования было изучение клинической эффективности и безопасности препарата Орнитатекс у пациентов с НАЖБП на стадии стеатогепатита. В исследовании приняли участие 25 пациентов с клинически подтвержденной НАЖБП, средний возраст составил $47,3 \pm 11,2$ года. Все пациенты получали препарат по 20 мл в/в, 2 раза в неделю на протяжении месяца.

Всем пациентам до начала лечения и через месяц после выполнялся следующий перечень исследований: опросник (использовался стандартизированный опросник), оценка качества жизни (опросник SF-36), тест связи чисел, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, ФиброМакс-тест, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных результатов явилось благоприятное влияние изучаемого препарата на субъективные клинические проявления заболевания печени. Основные жалобы, которые предъявляли пациенты до лечения, были связаны с дискомфортом и тяжестью в правом подреберье, признаками синдрома диспепсии (тошнота, горечь во рту, нарушение стула) и астенического синдрома (слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, снижение работоспособности).

После курса терапии отмечалась отчетливая положительная динамика по частоте выявления вышеперечисленных жалоб (рис. 2). Полученные данные свидетельствуют об эффективном действии препарата на субъективные признаки заболеваний печени.

На основании теста связи чисел до начала терапии у подавляющего большинства обследуемых (92%) была

выявлена латентная энцефалопатия (время на выполнение теста составило более 40 с). После проводимого лечения регистрировалась нормализация показателей у 87% пациентов (время на выполнение теста менее 40 с), в двух случаях отмечалась положительная динамика (43 и 46 с).

Данные клинического анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, СОЭ) как до, так и после лечения были в пределах нормальных значений. У всех больных на протяжении последнего года до включения в исследование отмечалось стабильное повышение активности ферментов АЛТ, АСТ, ГГТП и ЩФ в 1,5–2 раза. На фоне проводимой терапии регистрировалось снижение активности указанных ферментов до нормальных значений (рис. 3).

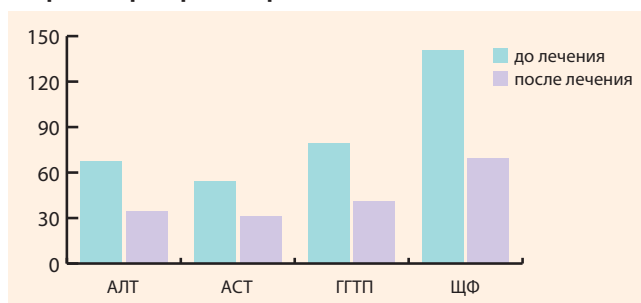
На фоне проводимой терапии препаратом Орнитатекс, по данным ФиброМакс-теста, включающего в себя оценку активности процесса, фиброза, стеатоза, метаболических нарушений, также отмечалась положительная динамика по всем шкалам. Достоверно значимых результатов отмечено не было, поскольку 3-месячного наблюдения недостаточно для оценки влияния терапии на изменение структуры печени.

В контролируемом клиническом исследовании китайскими авторами была показана эффективность и безопасность L-орнитин-L-аспартата у пациентов с НАСГ, при этом более высокие дозы (6 г) продемонстрировали повышенную клиническую эффективность при низком уровне побочных эффектов

На основании данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы отмечалась положительная динамика за счет нормализации размеров печени у пациентов с гепатомегалией и регрессии признаков жировой инфильтрации печени (по методике УЗ-критериев жирового гепатоза Бацкова С.С., 2005 г.), что может являться признаком гепатопротективного действия исследуемого препарата.

Переносимость препарата была хорошей, из нежелательных побочных эффектов отмечалась только тошнота у двух больных, которая не помешала завершить им курс терапии.

Рисунок 3. Динамика активности ферментов на фоне терапии препаратом Орнитатекс



При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 до лечения у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенной терапии выявлялось достоверное улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования, снижение интенсивности болевого синдрома, за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья.

В процессе наблюдения, а также по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования серьезных нежелательных явлений у пациентов, находящихся под наблюдением, зарегистрировано не было. Приверженность пациентов к лечению в среднем составила 98%.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости препарата Орниталекс, назначаемого пациентам с НАЖБП на стадии НАСГ в дозе по 20 мл в/в 2 раза в неделю в течение месяца.



ЛИТЕРАТУРА

1. Радченко В.Г. и др. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени и роль митохондриальной дисфункции в ее развитии. *Фарматека*, 2017, 6: 14–21.
2. Цурцумия Д.Б. и др. Алгоритм лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Фарматека*, 2017, 13: 12–17.
3. Ардатская М.Д. Современные проблемы физиологии и патологии пищеварения. Приложение №14 к Российскому журналу гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии «Материалы XVI сессии Академической школы-семинара имени А.М. Уголева», 2001, XI(4): 91–102.
4. Богомолов П.О., Петраков А.В. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков. *Consilium medicum*, 2006, 8(7): 18–20.
5. Селиверстов П.В. и др. Возможные пути коррекции дисбиоза кишечника и печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*, 2011, 1: 6–10.
6. Селиверстов П.В. и др. Взаимоотношения печени и кишечника на фоне дисбаланса микрофлоры толстой кишки. *Врач*, 2009, 10: 27–31.
7. Гальченко О.Е., Морозова В.А., Бабаева А.Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени. *Лекарственный вестник*, 2015, 9, 2(58): 7–17.
8. Жигунова А.К. Взаимосвязь гепатопротекции и детоксикации в терапии при функциональных нарушениях работы печени. *Украинский медицинский журнал*, 2013, 4(96), VII/VIII.
9. Радченко В.Г. и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей. СПб.: Спецлит., 2011, 526 с.
10. Зингеренко В.Б. Фармаконутриент – орнитин в полном парентеральном питании больных перитонитом. *Новости анестезиологии и реаниматологии*, 2007, 3: 22–27.
11. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Золотаревский В.Б. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 416.
12. Клярцкая И.Л., Вильцанюк И.А., Иськова И.А., Чернуха С.Н. Особенности дифференцированного применения гепатопротекторов при хронической патологии печени невирусного генеза. *КТЖ*, 2008, 1(1): 106–108.
13. Корсунская И.М., Серов Д.В., Теблосева А.М. и др. Опыт применения Геп-Мерц в комплексной терапии псориаза. *Клин. дерматол. венерол.*, 2008, 6: 76–78.
14. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии. *Дитячий лікар*, 2011, 1: 5–9.
15. Надинская М.Ю. Латентная печеночная энцефалопатия: как помочь пациенту. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2001, 1: 10–17.
16. Надинская М.Ю. Печеночная энцефалопатия. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. М.: Вести, 2002. С. 177.
17. Надинская М.Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.*, 2001, 6: 16–23.
18. Шульпекова Ю.О. Опыт применения препарата Геп-Мерц в лечении хронической печеночной энцефалопатии. *WWW.CHIL.COM.UA – Национальный медицинский Интернет-конгресс*.
19. Радченко В.Г. и др. Пути коррекции латентной печеночной энцефалопатии у пациентов хроническими заболеваниями печени. Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2010. 40 с.
20. Радченко В.Г. и др. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010, 1: 20–27.
21. Радченко В.Г. и др. Печеночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки: возможные подходы к коррекции: усовершенствованная медицинская технология. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, СПбГМА им. И.И. Мечникова. СПб., 2011. 52 с.
22. Тетерина Л.А. и др. Роль микрофлоры толстой кишки в развитии латентной печеночной энцефалопатии. *Лечащий врач*, 2012, 9: 73–78.
23. Северин Е.С. Биохимия: Учеб. для вузов. ISBN 5-9231-0254-4. 2003. 779 с.
24. Тетерина Л. и др. Пищевое волокно псилиум при хронических заболеваниях печени и печеночной энцефалопатии. *Врач*, 2010, 9: 29–32.
25. Blanc P et al. Lactulose-neomycin combination versus placebo in the treatment of acute hepatic encephalopathy. Result of a randomized controlled trial. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1994, 18: 1063–1068.
26. Butterworth RE. Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuronastrocytic metabolic trafficking. *Dev. Neurosci.*, 1993, 13: 313.
27. Butterworth RF. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. *Metab. Brain Dis.*, 2002, 17(4): 221–227.
28. Häussinger D. Hepatische enzephalopathie. *Schweiz. Rundsch. Med. Praxis*, 2002, Bd 91: 957–963.
29. Iwasa M, Nakao M, Kato Y, Kobayashi Y, Takagi K, Kaito M, Adaci Y. Dietary fiber decreases ammonia levels in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41(1): 217–218.
30. Kircheis G. Critical Flicker Frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 2002, 35: 357–366.
31. Riordan SM, Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis. *J Hepatol*, 2006, 45(5): 744–757.
32. Stewart CA, Menon KVN, Kamath PS. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics Principles and Practice*. Second ed. Vol. 2. Ed. by J.H. Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare, 2006: 1432–40.
33. Tian LY, Lu LG, Tang CW, Xie Y, Luo HS, Tan SY, Pang Z, Zhang YL, Gong LB, Li YM, Chen SH, Shi JP. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2013 Jul, 21(7): 528–32. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013.
34. Weissenborn KD, Zakim TD. Boyer Clinical features of hepatic encephalopathy. In: *Hepatology – A Textbook of Liver Disease*. Philadelphia, London, N-Y, St. Louis, Sydney, Toronto: W.B. Saunders. 2003, 1: 431–444.
35. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 41(3): 422.
36. Wigg AJ, Robert – Thompson JG, Dymock RB. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 2001, 48: 206–211.
37. Wu WC, Zhao W, Li S. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(2): 313–317.
38. Yan Z, Wang Y, Mao Q, Wang X, Zhang X, Wang Y, Jiang Y, Xiang DD, Jiang L, Wang J. Effect of L-ornithine L-aspartate granules in treating chronic liver disease in patients with high-level serum gamma-glutamyltransferase. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2014 Jul, 22(7): 525–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.07.010.