

А.В. Сироткін, В.С. Хоменко

Обласна клінічна лікарня
ім. О.Ф. Гербачевського,
м. Житомир

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ L-ОРНІТИН-L-АСПАРТАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ

Резюме. У статті висвітлено досвід застосування L-орнітин-L-аспартату в комплексному лікуванні механічної жовтяниці. Тривала і прогресуюча механічна жовтяниця призводить до порушення функції печінки через застій жовчі й холангіт, що в кінцевому підсумку призводить до печінкової недостатності. **Мета дослідження** — оцінити клінічну ефективність препарату Гепатокс (L-орнітин-L-аспартат) при комплексному лікуванні механічної жовтяниці та прояву печінкової енцефалопатії. Дослідження проводилося на базі хірургічного відділення обласної клінічної лікарні м. Житомира. У дослідження було включено 32 хворих з ознаками механічної жовтяниці різної етіології. Використання L-орнітин-L-аспартату (Гепатоксу) у дозі 10-20 г приводить до істотного поліпшення когнітивних функцій у хворих основної групи і зменшення ступеня токсичної печінкової енцефалопатії.

Ключові слова: механічна жовтяниця, L-орнітин-L-аспартат, Гепатокс, гепатопротекція.

Механічна (або обтураційна) жовтяниця розвивається внаслідок порушення відтоку жовчі у хворих. При цьому природний відтік жовчі знижений або зупинений, а печінка продовжує виробляти жовч, незважаючи на механічні перешкоди. У результаті жовч пропотіває в стінки жовчного міхура і протоків, а жовчні пігменти (білірубін) надходять у кров і лімфатичну систему (холемія) [1].

Причини розвитку обтурації: стриктури жовчовивідних шляхів, холедохолітиаз, захворювання підшлункової залози, рак підшлункової залози, первинний склерозуючий холангіт [2, 18].

Клінічна картина: залежить від етіології захворювання і характеризується вираженням больовим синдромом у животі, наростаючою жовтяницею, нудотою, схудненням, анорексією, зміною кольору шкірних покривів, потемнінням сечі [3]. Так само жовчні кислоти, потрапляючи в кров, мають системну токсичну дію. Розвивається гостра ниркова, серцево-судинна недостатність, що розвивається коагулопатією, гіповолемією й ендотоксемією, яка значно збільшує смертність пацієнтів [4, 19].

Методи діагностики: загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (підвищення рівня білірубину, АЛТ, АСТ, ЛФ, протромбін, рівень холестерину) та інструментальні дослідження включають у себе УЗД, КТ і МРТ черевної порожнини [20].

Основним принципом лікування механічної жовтяниці є відновлення адекватного відтоку жовчі в кишечник, профілактика печінкової недостатності й летальності [5].

Тривала й прогресуюча механічна жовтяниця призводить до порушення функції печінки через застій жовчі і холангіт, що в кінцевому підсумку призводить до печінкової недостатності, яка є основною причиною післяопераційної смерті [21, 23].

Хірургія пов'язана з більш високим ризиком післяопераційних ускладнень у пацієнтів із жовтяницею, ніж у пацієнтів без неї, включаючи сепсис, гіпотензію, шлунково-кишкову кровотечу, неспроможність анастомозу, абсцес черевної порожнини й печінкову або ниркову недостатність. Таким чином, лікування пацієнтів із тяжкою механічною жовтяницею — складна проблема, з якою доводиться стикатися хірургам [22, 23].

Незважаючи на сучасні методи діагностики й лікування, летальність при цій патології зберігається досить високою, на рівні 10-30%, залежно від етіології захворювання [5].

Це пов'язано з тим, що холестаз негативно впливає на функціональний стан і структуру гепатоцита. Жовчні кислоти мають високу гепатотоксичність, що пов'язано з їх здатністю руйнувати ліпідні мембрани клітин і субклітинних структур, а також блокувати дихальні ферменти з розвитком гіпоксії. Тривалий холестаз порушує внутрішньопечінковий кровообіг із розвитком

циркуляторної гіпоксії і дистрофічних змін у клітинах. Пошкодження й загибель гепатоцитів (як за типом апоптозу, так і некрозу) призводить до розвитку печінково-клітинної недостатності. Порушується детоксикаційна, синтетична та обмінна функція печінки. На цьому тлі відбувається ослаблення утворення сечовини, що тягне за собою підвищення в крові рівня аміаку і погіршує загальну інтоксикацію організму хворого [6]. Розвивається печінкова енцефалопатія, яка погіршує загальний стан хворого.

У такому випадку не викликає сумнівів необхідність застосування гепатопротекторів з універсальною дією і здатністю чинити детоксикаційну дію, гіпоазотемічну (зв'язування вільного аміаку) і гепатопротекторну. Цим властивостям відповідає препарат Гепатокс (L-орнітин-L-аспартат) виробництва вітчизняної компанії Nikopharm.

Згідно з численними дослідженнями (33 рандомізованих дослідження), L-орнітин-L-аспартат може зменшити смертність, поліпшити перебіг печінкової енцефалопатії і запобігти виникненню серйозних побічних ефектів, викликаних печінковою недостатністю [10, 12].

L-орнітин-L-аспартат є необхідним субстратом для синтезу сечовини і збільшення вироблення сечовини в перипортальних гепатоцитах [11].

L-орнітин-L-аспартат активно застосовується не тільки при печінковій енцефалопатії, а й при хронічних захворюваннях печінки [7-9]. L-орнітин-L-аспартат також активує вироблення глутаміну, тим самим запускаючи синтез глутамінсинтетази в перивенозних гепатоцитах і скелетних м'язах. Дані свідчать про те, що L-орнітин-L-аспартат має прямі гепатопротекторні властивості при хронічних захворюваннях печінки [11, 13, 17].

Мета дослідження — оцінити клінічну ефективність препарату Гепатокс (L-орнітин-L-аспартат) при комплексному лікуванні механічної жовтяниці та прояву печінкової енцефалопатії [14].

Препарат Гепатокс компанії Nikopharm відомий на фармринку України, активно застосовується при лікуванні печінкової енцефалопатії у хворих із гострими та хронічними захворюваннями печінки.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі хірургічного відділення обласної клінічної лікарні м. Житомира. У дослідження було включено 32 хворих з ознаками механічної жовтяниці різної етіології.

Для проведення клінічного дослідження було сформовано дві групи: 1-ша основна (16 пацієнтів), де хворі отримували базисну терапію + Гепатокс; і 2-га група (16 пацієнтів), де хворі не отримували досліджуваний препарат.

Тривалість жовтяниці до операції в першій і другій групах становила в середньому від декількох тижнів до доби. Оперативне лікування проводилося на першу — третю добу від госпіталізації.

До обох груп входили пацієнти з холедохолітіазом — 53%, пухлиною головки підшлункової залози і раком Фатерова соска — 38%; пухлиною Клацкіна (воротна холангіокарцинома) — 9%.

До першої групи входили хворі із захворюваннями непечінкової етіології, що викликала механічну жовтяницю. Усі вони отримували оперативну хірургічну допомогу й консервативну терапію до і після оперативного лікування: в/в Гепатокс у дозі 10-20 г (2-4 ампл. препарату) + 500,0 фіз. р-ну залежно від тяжкості операції і до нормалізації біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, ЛФ, білірубін). З метою профілактики та лікування нудоти і блювання застосовували препарат Еметон (ондансетрон) 8-16 мг в/в.

Друга група також була оперована й отримувала базисне консервативне лікування, але не отримувала Гепатокс.

Діагностику захворювання в обох групах проводили шляхом лабораторно-діагностичних досліджень: біохімічного аналізу крові та УЗД черевної порожнини.

Результати та їх обговорення

Під час застосування препарату Гепатокс було виявлено позитивну динаміку в стані хворих. Результати аналізів на АЛТ, АСТ, білірубін, ЛФ наведено в табл. 1, 2.

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників крові АЛТ, АСТ на тлі застосування препарату Гепатокс

	АЛТ			АСТ		
	1-ша доба	5-та доба	10-та доба	1-ша доба	5-та доба	10-та доба
Основна група (з Гепатоксом), 1-ша група	265±135	112±25	52±12	236±72	98±18	44±20
Базова група, 2-га група	254±142	160±32	88±14	244±68	134±38	68±22

Таблиця 2. Динаміка рівня ЛФ і білірубін у хворих на тлі застосування препарату Гепатокс

	ЛФ			Білірубін		
	1-ша доба	5-та доба	10-та доба	1-ша доба	5-та доба	10-та доба
Основна група (з Гепатоксом), 1-ша група	680±64	486±54	320±12	212±24	132±32	32±12
Базова група, 2-га група	670±46	540±44	410±24	200±32	164±28	66±26

Як видно з табл. 1, позитивну динаміку відзначено в основній групі на 5-ту добу після оперативного лікування із застосуванням Гепатоксу — зниження рівня АЛТ на 58%, на 10-ту

добу — зниження на 81% порівняно з першим днем.

У базовій групі (що не отримувала Гепатокс) рівень АЛТ на 5-ту добу становив 38%, а на 10-ту добу — зниження тільки на 66% від показника першого дня.

Біохімічний показник АСТ в основній групі на 5-ту добу становив 59%, на 10-ту добу — 82% порівняно з першим днем після оперативного лікування.

У базовій групі (що не одержувала Гепатокс) на 5-ту добу рівень АСТ був знижений на 44%, на 10-ту добу — на 73% порівняно з рівнем у перший день.

Рівень білірубіну, як ми бачимо за даними табл. 2, в основній групі (з Гепатоксом) знизився на 5-ту добу на 48%, на 10-ту добу — на 85% порівняно з рівнем у першу добу.

У базовій групі білірубін на 5-ту добу знизився в крові на 18%, на 10-ту добу — на 67%.

В основній групі на тлі застосування гепатопротектора Гепатокс рівень ЛФ на 5-ту добу знизився на 29%, а на 10-ту добу — на 53% порівняно з першими днями після оперативного лікування.

У базовій групі на 5-ту добу рівень ЛФ знизився на 20%, на 10-ту добу — на 39%.

Рівень токсичної печінкової енцефалопатії визначали тестом зв'язку чисел [15, 16] — рис. 1-5.

В основній групі (з Гепатоксом) явище печінкової енцефалопатії різного ступеня визначалося в 100% (16 хворих) у перший день; на 5-ту

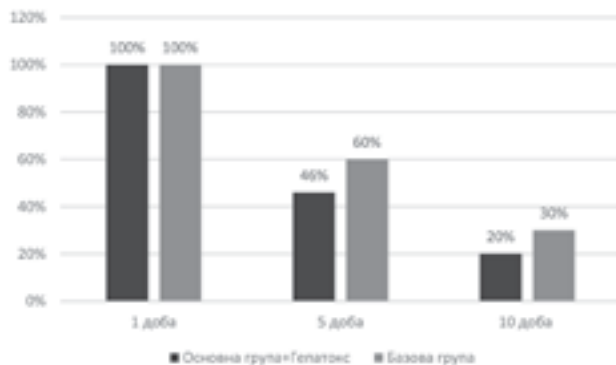


Рис. 1. Динаміка зниження печінкової токсичної енцефалопатії

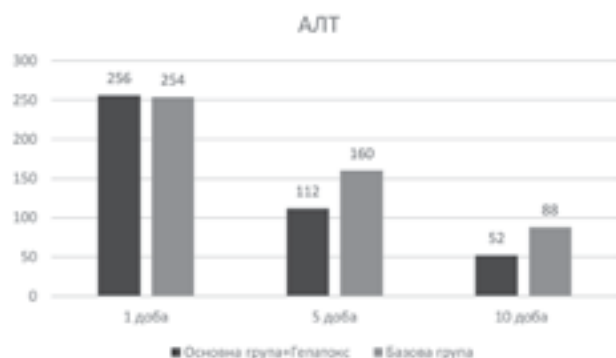


Рис. 2. Динаміка зниження рівня АЛТ

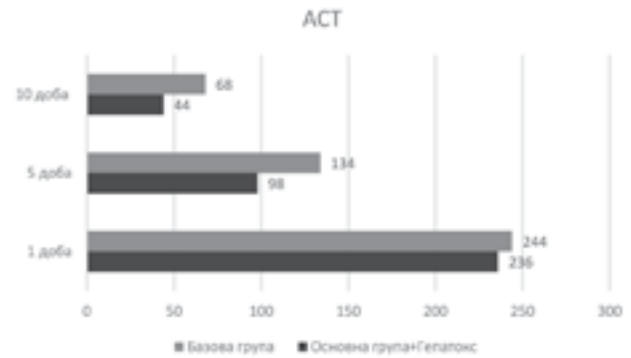


Рис. 3. Динаміка зниження рівня АСТ

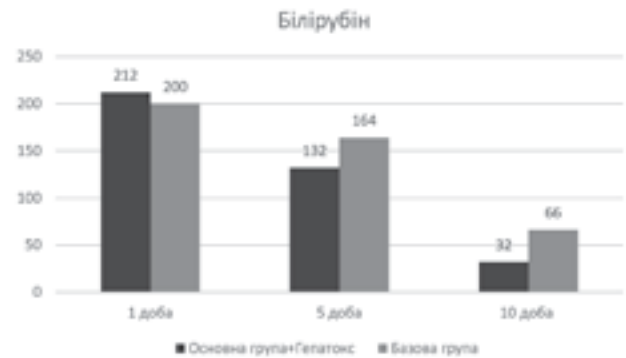


Рис. 4. Динаміка зниження рівня білірубіну у хворих на тлі застосування Гепатоксу

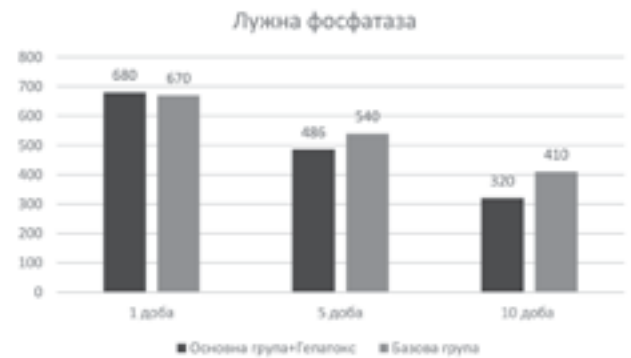


Рис. 5. Динаміка зниження рівня ЛФ

добу — у 46% (у 7 хворих), на 10-ту добу — у 20% (3 хворих).

У базовій групі печінкова енцефалопатія до операції визначалася в 100% (16 хворих); на 5-ту добу — у 60% (9 хворих), на 10-ту добу — у 30% (5 хворих).

Висновки

На підставі наведеного вище можна зробити такі висновки:

1. Тяжкість механічної жовтяниці залежить від ступеня ураження гепатоцитів і явища печінкової недостатності з формуванням токсичної енцефалопатії.
2. Застосування в комплексній терапії препарату Гепатокс є патогенетично зумовленим: препарат усуває явища печінкової токсичної

- енцефалопатії, має гепатопротекторну та дезінтоксикаційні властивості.
3. Застосування Гепатоксу в/в (2-4 ампули) у комплексному лікуванні хворих до і після оперативного лікування дає можливість корекції біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, білірубін, ЛФ), що приводить до зниження ступеня ендогенної інтоксикації.
 4. Використання Гепатоксу (10-20 г) приводить до істотного поліпшення когнітивних функцій у хворих основної групи і зменшення ступеня токсичної печінкової енцефалопатії.

Список використаної літератури

1. Khurram Muhammad. Endoscopic retrograde cholangiopancreatographic evaluation of patients with obstructive jaundice. *J. Coll. Physicians. Surg. Pak.* 2003 Jun;13(6):325-8.
2. Fekaj E, Jankulovski N and Matveeva N. Obstructive Jaundice. *Austin Dig Syst.* 2017;2(1):1006.
3. Moghimi Mehrdad, Marashi Seyed Ali, Taghi Salehian Mohammad, Sheikvatan Mehrdad. Obstructive jaundice in Iran: factors affecting early outcome. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2008 Oct;7(5):515-9.
4. Binah O, Rubinstein I, Bomzon A, Better OS. Effects of bile acids on ventricular muscle contraction and electrophysiological properties: studies in rat papillary muscle and isolated ventricular myocytes. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 1987;335:160-165.
5. Точка доступу: <http://medical-diss.com/medicina/rol-gepatoprotektorov-v-korrektzii-funktsii-pecheni-pri-mehanicheskoy-zheltyuhe#ixzz72wBP4CBq>
6. Подолужный ВИ. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения / ВИ Подолужный. *Fundamental and clinical medicine.* 2018:82-92.
7. Role of endogenous nitric oxide in TNF-alpha and IL1beta generation in hepatic ischemia-reperfusion / P Liu, B Xu, E Spokas [et al.]. *Shock.* 2000;13(3):217-223.
8. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / G Kircheis, R Nilius, C Held [et al.]. *Hepatology.* 1997;25(6):1351-1360.
9. Treatment with L-ornithine-L-aspartate (LOLA) infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis / N Reynolds, S Downie, K Smith [et al.]. *J. Hepatol.* 1999;30(1):105-108.
10. Точка доступу: https://www.cochrane.org/ru/CD012410/LIVER_l-ornitin-l-aspartat-dlya-lyudey-s-hronicheskoy-boleznyu-pecheni-i-pechenochnoy-encefalopatiey
11. Sandeep S. L-Ornithine L-Aspartate is Effective and Safe for the Treatment of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018 Sep;8(3): 219-221.
12. Irfan Ahmad. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2008 Nov;18(11):684-7.
13. Stauch S, Kircheis G. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J. Hepatol.* 1998 May;28(5):856-64.
14. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guidel.
15. Nabi Eiman, and Bajaj JS. Useful Tests for Hepatic Encephalopathy in Clinical Practice. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2014 Jan;16(1):362.
16. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2001;16(1-2):37-41.
17. Butterworth RF, Canbay Ali. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63-68.
18. Blakeborough A. Investigation and Management of Obstructive Jaundice. *General. Surgery.* 2003;21(5):105-112.
19. Clarke DL, Pillay Y, Anderson F, and Thomson SR. The Current Standard of Care in the Periprocedural Management of the Patient with Obstructive Jaundice. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2006 Nov; 88(7):610-616.
20. Shehu Klerida, Xinxo Sonela, Babameto Adriana, Lazani Arvit, Laci Ilir, Mucaj Klodeta. Advanced imagery examinations on the diagnosis of obstructive jaundice. *Advanced imagery examinations on the diagnosis of obstructive jaundice. Alban. Med. J.* 2016;1:39-44.
21. Blamey SL, Fearon KC, Gilmour WH, Osborne DH, Carter DC. Prediction of risk in biliary surgery. *Br. J. Surg.* 1983;70(9):535-538.
22. Padillo FJ, Cruz A, Briceno J, Martin-Malo A, Pera-Madrado C, Sitges-Serra A. Multivariate analysis of factors associated with renal dysfunction in patients with obstructive jaundice. *Br. J. Surg.* 2005;92(11):1388-1392.
23. Sun J, Liu G. Operable severe obstructive jaundice: How should we use pre-operative biliary drainage? *S. Afr. J. Surg.* 2013;51(4).

Надійшла до редакції 21.09.2021 р.

PRACTICE OF USING L-ORNITHINE-L-ASPARTATE IN COMPLEX THERAPY OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE

A.V. Syrotkin, V.S. Khomenko

Abstract. Long-term and developing obstructive jaundice leads to hepatic dysfunction due to biliary stasis and cholangitis which finally results in hepatic failure being the main cause of post-surgical death. The aim of this study is to evaluate clinical efficiency of the product Gepatox (L-ornithine-L-aspartate) during complex therapy of obstructive jaundice and signs of hepatic encephalopathy. The study was carried out at surgical department of the Regional Clinical Hospital in Zhytomyr. It included 32 patients with the signs of obstructive jaundice of various etiology. Usage of 10-20 g of L-ornithine-L-aspartate (Gepatox) causes significant improvement of cognitive functions in the main group and decreases the level of toxic hepatic encephalopathy.

Keywords: obstructive jaundice, L-ornithine-L-aspartate, Gepatox, hepatic protection.