

Лісний І.І., Лазарева О.А., Онищенко А.К.,  
Закальська Х.А., Катриченко М.О., Бурлака А.А.  
Національний інституту раку, м. Київ, Україна

## Вплив L-орнітину-L-аспартату на деякі показники функції печінки в пацієнтів після резекції печінки

**Резюме.** У статті розглянуто питання впливу L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) на білок-синтезуючу функцію печінки при її резекції з приводу первинного або метастатичного ураження. L-орнітин-L-аспартат — сіль природних амінокислот орнітину та аспартату, що покращують виживання гепатоцитів, збільшують їх кількість і вірогідно посилюють секрецію ними трансферину *in vitro*. На базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ) проведено проспективне дослідження ефективності L-орнітину-L-аспартату при його використанні в онкологічних хворих у періопераційному періоді, яким були охоплені 42 пацієнти, прооперовані під загальним інгаляційним наркозом у комбінації з продовженою епідуральною анестезією, які були розподілені на дві групи. Хворі 1-ї групи отримували внутрішньовенно L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц) у дозі 10 мл (5 г) 1 раз на добу за 2 доби до і впродовж 3–4 днів після операції, хворим контрольної групи L-орнітин-L-аспартат не призначали. Показано, що періопераційне введення L-орнітину-L-аспартату у хворих із резекцією печінки може позитивно впливати на показники ефективності синтетичної функції печінки.

**Ключові слова:** резекція печінки; Гепа-Мерц; L-орнітин-L-аспартат; трансферин

### Вступ

Резекція печінки залишається стандартним методом лікування первинних і метастатичних уражень печінки. Резекції значної частини печінки нині виконуються часто, це відносно безпечно, однак післяопераційна смертність становить 5 % при метастатичних ураженнях і 10 % — при гепатоцелюлярній карциномі [1]. Одним із чинників, що суттєво підвищують показник летальності, є розвиток пострезекційної (гострої) печінкової недостатності (ПРПН), з якою також пов'язані ризик виникнення післяопераційних ускладнень і тривалість перебування хворого в стаціонарі. Показано, що частка ПРПН може становити 1–16 %, цей показник значно варіює в різних дослідженнях, оскільки поки що відсутнє загальноприйняте визначення ПРПН [2].

Міжнародна дослідницька група операцій на печінці (International Study Group of Liver Surgery —

ISGLS) запропонувала, зокрема, таке визначення ПРПН: порушення здатності печінки виконувати свої синтетичні, екскреторні та детоксикаційні функції, що характеризуються підвищенням міжнародним нормалізаційним відношенням та гіпербілірубінемією (відповідно до норми локальної лабораторії) на 5-ту післяопераційну добу чи пізніше, та розробила свою шкалу для визначення ступеня ПРПН [3].

Кількісно визначити пострезекційну печінкову недостатність можна, використовуючи так званий критерій 50–50: протромбіновий індекс менше від 50 % (відповідно міжнародне нормалізаційне відношення понад 1,7) і загальний білірубін сироватки крові понад 50 мкмоль/л (2,9 мг/дл) станом на п'яту післяопераційну добу [4]. За наявності критерію 50–50 ризик смертності становить 59 %, а за його відсутності — 1,2 % (чутливість 69,6 % і специфічність 98,5 %) [5].

Основними факторами ризику розвитку гострої печінкової недостатності в пацієнтів після резекції печінки є недостатня кількість залишкової маси печінки: залишкова маса печінки менше від 25–30 % (менше від 40 % при скомпрометованій печінці [6]) або відношення залишкового об'єму печінки до ваги тіла (RLV-BWR) менше від 1,4 % [7]. Окрім цього, ймовірність виникнення ПРПН збільшує низка хірургічно-залежних і клініко-демографічних чинників, найсуттєвішими з яких є: тривала інтраопераційна ішемія/реперфузія, інтраопераційна крововтрата (понад 1000 мл), потреба в трансфузії препаратів крові, знижений нутритивний статус (зниження маси тіла на 10–15 % за 6 місяців, індекс маси тіла менше від 18,5 кг/м<sup>2</sup>, альбумін менше від 30 г/л), вік пацієнта понад 65 років, чоловіча стать, попередня хвороба печінки й післяопераційна інфекція [6].

Показано, що неоад'ювантна хімотерапія із застосуванням оксалиплатину (oxaliplatin) у 78 % випадків спричиняє синдром синусоїдальної обструкції, а використання іринотекану (irinotecan) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку стеатогепатиту та, як наслідок, збільшенням ймовірності розвитку ПРПН [8–10].

Дослідження S. Tanaka (у яке було включено понад 457 пацієнтів) продемонстрували, що незалежними факторами ризику розвитку ПРПН є збільшення загального білірубіну ( $p = 0,044$ ), тривалість операції понад 500 хвилин ( $p = 0,035$ ) та інтраопераційна крововтрата понад 1 л ( $p = 0,028$ ). Також у дослідженні оцінювали відношення активності аспаратамінотрансферази до числа тромбоцитів (індекс APRI): при  $APRI \geq 1,57$  випадків ПРПН було вірогідно більше,  $p = 0,0002$ , ніж у пацієнтів з  $APRI < 1,57$ , тож дійшли висновку, що збільшення APRI ( $\geq 1,57$ ) може бути преопераційним предиктором післяопераційної печінкової недостатності [11].

Отже, основними напрямками запобігання розвитку ПРПН є ретельна передопераційна оцінка стану хворого, стану печінки, зменшення інтраопераційної крововтрати й тривалості оперативного втручання. У тактиці періопераційного ведення пацієнтів добре зарекомендували себе протоколи ERAS у хірургії печінки [17].

Поряд з цим цікавим і перспективним є вивчення впливу L-орнітину-L-аспартату (LoLa) на функцію печінки в пацієнтів після її резекції, адже відомо, що ці амінокислоти покращують виживання гепатоцитів, збільшують їх кількість і вірогідно посилюють секрецію ними трансферину *in vitro* [12].

L-орнітин-L-аспартат — сіль природних амінокислот орнітину та аспартату — діє через механізм активації субстрату для детоксикації аміаку. Клінічні випробування [13], у яких проводилася внутрішньовенна інфузія LoLa, показали статистично значимий ефект — зниження рівня печінкової енцeфалопатії (ПЕ), зниження рівня аміаку в крові й позитивний вплив на психомоторну функцію в пацієнтів із цирозом печінки з мінімальною ПЕ порівняно з плацебо.

Однак сьогодні поки що відсутні високоякісні дослідження щодо ефективності LoLa у пацієнтів із загостренням ПЕ, що є однією з основних причин госпіталізації при декомпенсації цирозу [14].

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження препаратів, що знижують рівень аміаку в крові у дорослих пацієнтів із гострою печінковою недостатністю, показало, що LoLa має аміакзнижувальний ефект [4]. На жаль, дослідження щодо впливу LoLa на синтетичну функцію печінки після її резекції відсутні.

## Матеріали та методи

Проспективне дослідження проводилося у 2015–2017 роках у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії спільно з відділенням малоінвазивної хірургії та хірургії печінки Національного інституту раку (НІР).

У дослідження були включені 42 хворі із первинним або метастатичним ураженням печінки, які в умовах клініки НІР перенесли резекції печінки різного обсягу та дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Обсяг оперативних втручань поданий у табл. 1.

Хворі були розподілені на 2 групи: у групу 1 було включено 26 хворих, яким за 2 доби до операції внутрішньовенно вводили L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц) 10 мл (5 г) 1 раз на добу, після операції введення цього препарату в такій же дозі продовжували впродовж 3–4 днів. Хворим контрольної групи (група 2,  $n = 16$ ) L-орнітин-L-аспартат не призначали.

Усі хворі групи 1 і групи 2 були прооперовані під загальною інгаляційною анестезією севофлураном у комбінації з продовженою епідуральною анестезією. Епідуральний блок виконували за стандартною методикою на рівні Th5–Th6. Після завантажувальної дози ропівакаїну 0,2% в об'ємі 10–12 мл до початку операції розпочинали продовжену інфузію 0,2% ропівакаїну зі швидкістю 6–8 мл/год, що тривала й у післяопераційному періоді впродовж 2–3 діб. У всіх хворих контрольної та основної груп пе-

Таблиця 1. Обсяг оперативних втручань у хворих у групах 1 і 2

Обсяг хірургічних втручань	Група 1	Група 2
Резекція одного або декількох сегментів печінки	23	13
Резекція одного або декількох сегментів печінки в комбінації з холецистектомією/лімфаденектомією	3	3
Усього	26	16

ред операцією і через 7 діб після операції брали кров для оцінки показників коагулограми, біохімічних показників крові та трансферину.

Трансферин — бета-глобулін сироватки крові з періодом напіврозпаду близько 8 діб. Оскільки позасудинний його вміст дуже незначний, а період напіврозпаду істотно коротший, ніж у альбуміну, зниження концентрації цього білка в сироватці крові дозволяє виявити ранні зміни білкового харчування, а також стан білоксинтезуючої функції печінки. За рівнем сироваткового трансферину можна не лише діагностувати ступінь білкового виснаження, а й прогнозувати наслідки захворювання.

Основним джерелом виробництва трансферину є печінка, у якій він утворюється з амінокислот, що всмоктуються з їжі в процесі травлення. При запальних процесах трансферин виступає як негативний гострофазний білок, його рівень при запаленні знижений. Оскільки трансферин синтезується в печінці, його концентрація в крові служить також показником синтетичної функції печінки й білкового харчування.

Визначення трансферину в плазмі проводили в біохімічній лабораторії Національного інституту раку. Вміст трансферину в плазмі визначали перед операцією й через 7 діб після хірургічного втручання. Нормальні референтні значення згідно з інструкцією виробника набору для визначення трансферину становлять 2–4 г/л. Зміни показників коагулограми, альбуміну, білірубину, тромбоцитів досліджували перед операцією (1-й етап), через 3 (3-й етап) і 7 днів (4-й етап) після неї. Активність аланінамінотрансферази (АлТ) і аспаратамінотрансферази (АсТ) визначали перед операцією (1-й етап), через 24 години після операції (2-й етап) та через 3 і 7 діб після операції (3-й і 4-й етапи відповідно).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2008). Оцінку розподілу неперервних даних у групах проводили шляхом побудови діаграм розподілу, а також за критерієм Колмогорова — Смирнова. Враховуючи те, що розподіл у групах був аномальним, порівняння між групами проводили, використовуючи непараметричні методи оцінки даних. Описова статистика включала вираховування середньої величини зі стандартною похибкою і 95% довірчого інтервалу, стандартного відхилення, медіани та квадратильного розмаху (діапазон між 25-м і 75-м перцентилем). Порівняння між групами кількісних показників проводили з використанням критерію Манна — Уїтні, якісних — двостороннього критерію Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при ймовірності похибки 1-го роду менше від 5 % ( $p < 0,05$ ).

## Результати

У групу дослідження (група 1) було включено 26 хворих, середній вік яких становив  $51 \pm 11$  років — 13 чоловіків і 13 жінок. У групі 2 було включено 16 хворих, середній вік яких становив  $54 \pm 11$  років ( $p = 0,4722$  при порівнянні з групою 1) — 13 чоловіків і 3 жінки.

При дослідженні біохімічних показників крові було встановлено, що вихідні значення альбуміну в крові пацієнтів обох груп не відрізнялися. Через 72 години після операції відзначалося незначне зниження альбуміну, що повертався до передопераційних значень у хворих групи 2, а в пацієнтів групи 1 цей показник мав тенденцію до незначного збільшення (на 3 %) порівняно з показниками до операції (табл. 2).

При аналізі змін протромбінового індексу (ПТІ) було встановлено, що вихідні показники не відрізнялися між групами, при цьому відзначалася загальна тенденція до статистично значущого зниження ПТІ в пацієнтів обох груп через 3 доби після операції з подальшим зростанням майже до вихідних значень у хворих групи 1, тоді як у групі 2 ПТІ залишався значно нижчим (на 10 %) порівняно з передопераційними значеннями. Рівень фібриногену був вищим за норму у хворих обох груп, однак у пацієнтів групи 1 після операції спостерігали його зниження до норми, тоді як у хворих групи 2 цей показник залишався високим упродовж 7 діб після резекції та статистично значуще відрізнявся від рівня хворих групи 1,  $p = 0,0434$ .

Уміст трансферину в плазмі знаходився в межах нормальних значень у хворих перед операцією й статистично значуще не відрізнявся між групами. Через 7 діб після хірургічного втручання у хворих групи 1 вміст трансферину в плазмі збільшувався ( $p = 0,0045$ ), тоді як у хворих групи 2 він залишався практично на рівні передопераційних значень.

Динаміка змін білірубину була схожою в пацієнтів обох груп дослідження, при цьому через 3 доби післяопераційного періоду його рівень збільшувався статистично значуще.

Активність ферментів АлТ і АсТ через 1 і 3 доби після операції була вищою у хворих із групи 2, однак мала тенденцію до подальшого зниження до закінчення 7 діб післяопераційного періоду. Такі зміни мали статистично значущий характер, але без статистичної значущості між групами дослідження (табл. 2).

## Обговорення

Це дослідження було проведено для оцінки впливу введення LoLa на білоксинтезуючу функцію печінки після операцій на печінці (резекція 2–3 сегментів). Проведено порівняння двох груп — групи 1, у якій хворі в періопераційному періоді отримували L-орнітин-L-аспартат (Гепа-Мерц), і групи 2 — без додаткової терапії L-орнітин-L-аспартатом.

З огляду на те, що нині спостерігається тенденція до збільшення частоти, тривалості й обсягу оперативних втручань із приводу онкологічних уражень печінки, актуальними є дослідження, метою яких є покращення результатів лікування пацієнтів із злоякісними новоутвореннями печінки чи її метастатичними ураженнями.

Відома ціла низка факторів, що збільшують ризик розвитку ускладнень, тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі та смертність, тому всі чинні

нині протоколи спрямовані на зменшення негативної дії цих чинників. На жаль, на деякі з них (наприклад, фактор віку чи супутню патологію печінки) вплинути не можна. Відсутні також вірогідні дані щодо ефективності превентивного застосування препаратів, що могли б покращити результати лікування пацієнтів, які перенесли резекцію печінки.

У нашому дослідженні було показано, що введення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-мерц) у хворих у періопераційному періоді незначно збільшувало білоксинтезуючу функцію печінки, що проявлялося в статистично незначущому збільшенні (на 3 %) вмісту альбуміну в плазмі на 7-му добу післяопераційного періоду. Про позитивний ефект введення L-орнітину-L-аспартату в нашому дослідженні

також свідчить і вищий рівень вмісту трансферину в плазмі у хворих цієї групи. Попередніми дослідженнями було показано, що в експерименті на фетальній культурі гепатоцитів мишей і лінії клітин гепатоми людини введення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) покращувало виживаність гепатоцитів зі значним збільшенням секреції трансферину й підвищенням рівня mRNA [12]. Окрім того, було показано, що введення L-орнітину сприяло прискореному зв'язуванню рибосом і збільшенню продукції альбуміну на моделях печінки кроликів [21, 22].

Попередньо встановлено, що в пацієнтів із цирозом печінки, у яких рівень трансферину був < 180 мг/дл, показники 3-місячної, 1-річної та 5-річної виживаності без пересадки печінки були

**Таблиця 2. Зміна деяких показників коагулограми й біохімічних показників крові в досліджуваних хворих**

Показники	Група 1	Група 2	p, U-критерій Манна — Уїтні
Альбумін 1, г/л	41,7 ± 7,4	40,5 ± 3,6	1,0
Альбумін 3, г/л	39,8 ± 6,9	39,6 ± 11,1	0,7189
Альбумін 4, г/л	43,0 ± 7,4	40,4 ± 5,2	0,4411
<b>Friedman ANOVA</b>	<b>0,3825</b>	<b>0,8825</b>	
ПТІ 1, %	94,2 ± 3,9	98,0 ± 8,3	0,0948
ПТІ 3, %	88,5 ± 5,0	86,8 ± 8,8	0,7814
ПТІ 4, %	91,6 ± 3,1	88,1 ± 12,9	0,6800
<b>Friedman ANOVA</b>	<b>0,0217</b>	<b>0,0001</b>	
Фібриноген 1, г/л	4,0 ± 1,2	3,3 ± 1,0	0,2495
Фібриноген 3, г/л	2,9 ± 0,3	3,4 ± 0,8	0,0652
Фібриноген 4, г/л	2,5 ± 0,4	3,4 ± 1,0	<b>0,0434</b>
<b>Friedman ANOVA</b>	<b>0,0003</b>	0,4623	
Трансферин 1, г/л	3,4 ± 0,7	3,2 ± 0,6	0,5181
Трансферин 4, г/л	4,2 ± 0,6	3,4 ± 0,6	<b>0,0084</b>
<b>Friedman ANOVA</b>	0,0045	0,4795	
Загальний білірубін 1, ммоль/л	17,1 ± 4,7	19,5 ± 8,3	0,7718
Загальний білірубін 3, ммоль/л	30,2 ± 15,6	38,6 ± 18,9	0,2204
Загальний білірубін 4, ммоль/л	27,7 ± 14,1	27,8 ± 17,4	0,7814
<b>Friedman ANOVA</b>	<b>0,0202</b>	<b>0,0497</b>	
Тромбоцити 1, • 10 <sup>9</sup> /л	228,5 ± 42,0	199,6 ± 40,9	<b>0,0286</b>
Тромбоцити 3, • 10 <sup>9</sup> /л	246,0 ± 85,5	159,1 ± 42,5	<b>0,0425</b>
Тромбоцити 4, • 10 <sup>9</sup> /л	279,3 ± 99,9	154,8 ± 43,5	<b>0,0056</b>
<b>Friedman ANOVA</b>	<b>0,0056</b>	<b>0,1211</b>	
АлТ 1, Од/л	37,3 ± 9,0	32,7 ± 9,2	0,9688
АлТ 2, Од/л	192,2 ± 26,0	239,7 ± 183	0,7182
АлТ 3, Од/л	159,8 ± 71,0	135,5 ± 29,0	0,0652
АлТ 4, Од/л	104,5 ± 35,0	94,1 ± 34,0	0,3123
<b>Friedman ANOVA</b>	0,001	0,001	
АсТ 1, Од/л	35,5 ± 7,2	43,5 ± 42,0	0,6325
АсТ 2, Од/л	160,4 ± 102,0	173,3 ± 118,0	0,4081
АсТ 3, Од/л	90,7 ± 39	102,7 ± 65,3	0,8339
АсТ 4, Од/л	72,9 ± 54,5	76 ± 43	0,0808
<b>Friedman ANOVA</b>	0,001	0,0056	

**Примітки:** 1 — перед операцією; 2 — через 24 години після операції; 3 — через 3 доби після операції; 4 — через 7 днів після операції.

вірогідно нижчими (91,7; 79,0 та 30,5 % відповідно) порівняно з групою пацієнтів із показниками рівня трансферину  $\geq 180$  мг/дл (98,9; 95,5 і 68,0 % відповідно,  $P < 0,001$ ). Трансферин був незалежним від MELD (Model For End-Stage Liver Disease) та С-реактивного білка маркером виживання хворих без трансплантації в багатовимірному регресійному аналізі. Коли пацієнти з алкогольними або безалкогольними жировими захворюваннями печінки були виключені з вибірки, виявилось, що трансферин є додатковим, незалежним від альбуміну предиктором виживання без проведення трансплантації печінки [15].

Показано також, що концентрація трансферину в сироватці крові є вірогідним індикатором органної недостатності та незалежним прогностичним показником 30-денної летальності у хворих із декомпенсацією цирозу печінки [16].

Згідно з отриманими нами результатами, у пацієнтів, яким вводили Гепа-Мерц, вірогідно підвищувався рівень трансферину сироватки крові (однак і в контрольній групі цей показник залишався в межах референтних значень), тоді як рівень альбуміну статистично не відрізнявся. З огляду на те, що рівень трансферину може підвищуватися і при анеміях, для комплексної оцінки цього показника необхідно також визначати рівень заліза, феритину та насичення трансферину залізом.

У нашому дослідженні було встановлено, що у хворих, які отримували LoLa перед операцією, реакція печінки на травму була помірнішою, що проявлялося меншим вмістом АлТ та АсТ через добу після операції порівняно з хворими, які не отримували LoLa. Як у групі 1, так і в групі 2 спостерігалось збільшення цих ферментів, але в групі 1 вони зросли в 3 рази, тоді як у групі 2 — у 5 разів. Це дозволяє припустити, що передопераційне введення Гепа-Мерц (L-орнітину-L-аспартат) має протективні властивості при хірургічних втручаннях на печінці.

Підвищення вмісту білірубину на 3-тю добу після операції — цілком очікувана реакція, що була вираженішою у хворих, які не отримували L-орнітину-L-аспартат.

Повідомлялося також про застосування LoLa при терапії гострої печінкової недостатності з метою зниження рівня амоніємії. Встановлено, що рівень аміаку  $> 124$  ммоль/л у прогнозуванні смертності має чутливість 78,6 % та специфічність 76,3 % [18].

Уведення LoLa при проведенні транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунтування є безпечним і ефективним, сприяє значному зменшенню концентрації аміаку у венозній крові та покращує психічний стан пацієнта [19]. Згідно з результатами експериментів китайських дослідників, внутрішньовенне введення LoLa шурам із гострою печінковою недостатністю вірогідно знижує маркери пошкодження й апоптозу гепатоцитів. Це дозволяє зробити висновок, що зниження рівня аміаку може зменшувати пошкодження печінки [20]. Ми не знайшли в доступній літературі прямих рекомен-

дацій щодо використання L-орнітину-L-аспартату при оперативних втручаннях на печінці, але він включений у протокол лікування печінкової енцепалопатії [23].

Вірогідна різниця між групами за такими параметрами, як кількість ускладнень, тривалість перебування в стаціонарі та смертність, не виявлена.

## Висновки

Періопераційне введення L-орнітину-L-аспартату (Гепа-Мерц) у хворих із резекцією печінки може позитивно впливати на показники ефективності синтетичної функції печінки, однак для впровадження цих результатів у рутинну клінічну практику необхідно продовжити дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Автори статті висловлюють подяку завідувачу біохімічної лабораторії Національного інституту раку Віктору Олександровичу Мельнику та співробітникам лабораторії за допомогу у виконанні дослідження.

## Список літератури

1. Management of Postoperative Hepatic Failure / Motaz Qadan, James Garden, Carlos U. Corvera, Brendan C. Visser // *Journal American College of Surgeons*. — 2016. — 222. — С. 195-208.
2. Post-hepatectomy liver failure in patients with colorectal liver metastases / M. Narita, E. Oussoultzoglou, P. Bachellier, D. Jaeck // *Surgery Today*. — 2015. — № 45. — С. 1218-26.
3. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) / [N. Rahbari, J. Garden, R. Padbury et al. // *Surgery*. — 2011. — 149. — С. 713-724.
4. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of L-Ornithine Phenylacetate in Patients with Acute Liver Injury/Failure and Hyperammonemia. [Електронний ресурс] // *Hepatology*. — 2017. — Oct 28. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29080224>.
5. Balzan S. The "50–50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy / Balzan S., Belghiti J., Farges O. // *Annals of surgery*. — 2005. — № 242. — С. 824-8.
6. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment / Maartje A.J. van den Broek, Steven W.M. Olde Damink, Cornelis H.C. Dejong et al. // *Liver International*. — 2008. — № 1478. — С. 767.
7. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients / Lin X.J., Yang J., Chen X.B. et al. // *The journal of surgical research*. — 2014. — № 188. — С. 489-95.
8. DeLeve L.D., Shulman H.M., McDonald G.B. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) // *Semin. Liver Dis*. — 2002. — 22. — 27-42.
9. Rubbia-Brandt L., Mentha G., Terris B. Sinusoidal obstruction syndrome is a major feature of hepatic lesions associated with oxaliplatin neoadjuvant chemotherapy for liver colorectal metastases // *J. Am. Coll. Surg*. — 2006. — 202. — 199-200.

10. Fong Y., Bentrem D.J. CASH (chemotherapy-associated-steatohepatitis) costs // *Ann. Surg.* — 2006. — 243. — 8-9.
11. Prediction of Postoperative Hepatic Failure after Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma: Significance of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index / Tanaka S., Imuro Y., Hirano T. et al. // *Hepatogastroenterology.* — 2014. — № 61. — С. 755-61.
12. Effect of ornithine on transferrin secretion of rat and human hepatocyte cultures / G. Lescoat, O. Loreal, B. Desvergne ma in. // *Liver.* — 1988. — № 8. — С. 360-365.
13. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Gortelmeyer R. et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study // *J. Hepatol.* — 1998. — 28. — 856-864.
14. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy / Sidhu S.S., Sharma B.C., Goyal O. et al. // *Hepatology.* — 2017. — Dec 27.
15. Transferrin as a Predictor of Survival in Cirrhosis / Viveiros A., Finkenstedt A., Schaefer B. et al. // *Liver Transplantation.* — 2017. — Nov 17.
16. Low serum transferrin correlates with acute-on-chronic organ failure and indicates short-term mortality in decompensated cirrhosis / Bruns T., Nuraldeen R., Mai M. et al. // *Liver International.* — 2017. — № 37. — С. 232-241.
17. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations / Emmanuel Melloul, Martin Hubner, Michael Scott et al. // *World Journal of Surgery.* — 2016. — № 40. — С. 2425-2440.
18. Shalimar, Acharya S.K. Management in Acute Liver Failure / Shalimar, Subrat K. Acharya // *Journal of Clinical & Experimental Hepatology.* — 2015. — 5. — S104-S115.
19. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS / Bai M., Yin Z., Niu J. et al. // *Alimentary pharmacology and therapeutics.* — 2014. — 1. — 63-71.
20. Lowering blood ammonia prevents hepatocyte injury and apoptosis / Gao G., Yu Z., Yan J. et al. // *International journal of clinical and experimental medicine.* — 2015. — 8. — 12347-55.
21. Lescoat G., Theze N., Fraslin J.M., Pasdewup N., Kneip B. Influence of ornithine on albumin synthesis by fetal and neonatal hepatocytes maintained in culture // *Cell. Differ.* — 1987. — 21. — 21-29.
22. Oratz M., Rothshchild M.A., Schreiber S.S., Burks A. The role of the urea cycle and polyamines in albumin synthesis // *Hepatology.* — 1983. — 3. — 567-571.
23. Stokes C.S., Goh E.T., Vilstrup H., Morgan M.Y., Gluud L.L. L-ornithine aspartate for people with cirrhosis and hepatic encephalopathy (Protocol) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016. — 10.

Отримано 20.01.2018 ■

Лесной И.И., Лазарева Е.А., Онищенко А.К., Закальская К.А., Катриченко М.О., Бурлака А.А.  
Национальный институт рака, г. Киев, Украина

### Влияние L-орнитина-L-аспартата на некоторые показатели функции печени у пациентов после резекции печени

**Резюме.** В статье рассмотрены вопросы влияния L-орнитина-L-аспартата на белоксинтезирующую функцию печени при ее резекции по поводу первичного или метастатического поражения. L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) — соль природных аминокислот орнитина и аспартата, которые улучшают выживание гепатоцитов, увеличивают их количество и достоверно усиливают секрецию ими трансферрина *in vitro*. На базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев) проведено проспективное исследование эффективности L-орнитина-L-аспартата при его использовании у онкологических больных в периоперационном периоде, которым были охвачены 42 пациента,

прооперированных под общим ингаляционным наркозом в сочетании с продленной эпидуральной анестезией, которые были разделены на две группы. Больные первой группы получали внутривенно L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) в дозе 10 мл (5 г) 1 раз в сутки за 2 дня до и в течение 3–4 дней после операции, больным контрольной группы L-орнитин-L-аспартат не назначали. Показано, что периоперационное введение L-орнитина-L-аспартата у больных с резекцией печени может положительно влиять на показатели эффективности синтетической функции печени.

**Ключевые слова:** резекция печени; L-орнитин-L-аспартат; Гепа-Мерц; трансферрин

I.I. Lisnyy, O.A. Lazareva, A.K. Onishchenko, Kh.A. Zakalska, M.O. Katrychenko, A.A. Burlaka  
National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

### Effect of L-ornithine L-aspartate on some liver function parameters in patients after liver resection

**Abstract.** The article deals with the questions of L-ornithine L-aspartate (Hepa-Merz) effect on the protein-synthesizing function of the liver at its resection in the primary or metastatic lesions. L-ornithine L-aspartate — the salt of natural amino acids of ornithine and aspartate, which improve the survival of hepatocytes, increases their number and significantly increases secretion of transferrin *in vitro*. At the premises of the department of anesthesiology and intensive care of National Cancer Institute (Kyiv), a prospective study was conducted on the efficacy of L-ornithine L-aspartate when used in oncological patients in the perioperative period, it included 42

patients operated under general inhalation anesthesia in combination with extended epidural anesthesia, who were divided into two groups. Patients of group 1 received L-ornithine L-aspartate in a dose of 10 ml (5 g) once daily 2 days before and 3–4 days after the surgery, patients in the control group didn't take L-ornithine L-aspartate. It was demonstrated that the perioperative administration of L-ornithine L-aspartate in patients with liver resection can positively affect the synthetic function of the liver.

**Keywords:** liver resection; Hepa-Merz; L-ornithine L-aspartate; transferrin