



I. М. Скрипник, Г. С. Маслова, Р. І. Скрипник  
Українська медична стоматологічна академія, Полтава

## Вплив L-орнітину-L-аспартату на вияви мінімальної печінкової енцефалопатії в динаміці цитостатичної терапії

**Мета** — дослідити вплив L-орнітину-L-аспартату (LOLA, оригінальний препарат Гепа-Мерц) на клінічні вияви мінімальної печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворих на множинну мієлому (ММ) у динаміці цитостатичного лікування.

**Матеріали та методи.** Обстежено 42 хворих на ММ, які вперше отримували хімотерапію (ХТ), із них 18 (42,8%) чоловіків і 24 (57,2%) жінки середнім віком ( $62,30 \pm 8,67$ ) року. Пацієнтів розподілили на дві групи: I ( $n = 20$ ) — хворі, котрі отримували ХТ, II ( $n = 22$ ) — хворі, які додатково отримували LOLA (Гепа-Мерц) у дозі 15 г/добу всередину протягом усього періоду спостереження. Оцінку стану хворих проводили двічі: до лікування та на 56-ту добу. Аналізували показники загального аналізу крові, біохімічної панелі, проводили тест чисел.

**Результати.** Під час первинного обстеження у 28 (66,7%) хворих на ММ відзначено вияви мінімальної ПЕ, що супроводжувалось змінами біохімічної панелі, які відповідають активній фазі ММ. Після проведення двох курсів ХТ виявлено зниження рівня креатиніну в сироватці крові в 1,8 разу ( $p < 0,05$ ), зменшення виявів ПЕ за тестом чисел. Проте відзначено зростання активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази у 2,3 разу порівняно із нормою ( $p < 0,05$ ). На тлі застосування комбінації ХТ і LOLA (Гепа-Мерц) спостерігали зниження рівня креатиніну в сироватці крові в 1,8 разу порівняно із первинним обстеженням ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось зменшенням частоти реєстрації і ступеня ПЕ та відсутністю відхилень функціональних печінкових тестів.

**Висновки.** У хворих на ММ на тлі ХТ рекомендовано призначати LOLA (Гепа-Мерц), що ефективно усуває вияви мінімальної ПЕ і чинить протективну дію на гепатоцити.

**Ключові слова:** печінкова енцефалопатія, L-орнітину-L-аспартат (LOLA), хімотерапія, функціональні тести печінки.

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) розвивається на тлі порушень функції печінки або метаболізму амонію та характеризується неврологічними змінами широкого діапазону від субклінічних виявів до коми і смерті [4]. Гіперамоніємія та пов'язані з нею неврологічні ушкодження можуть бути первинними, тобто зумовленими вродженими розладами метаболізму амонію, або мати вторинний характер. Серед основних етіологічних чинників вторинної гіперамоніємії виділяють хронічні захворювання печінки, шлунково-кишкові кровотечі, хвороби нирок, інфекції сечової системи, парентеральне харчування, хімотерапію (ХТ), лікарські препарати, трансплантацію кісткового мозку, септичний шок [8]. Злоякісні пухлини, їх лікування із застосуванням ХТ і тар-

гетної терапії провокують розвиток гіперамоніємії шляхом поєднання комплексу механізмів, серед яких важливе значення мають інфільтрація печінки метастазами пухлини, токсичність цитостатиків, реактивація вірусних гепатитів, портосистемне шунтування [5, 9, 17, 19]. У кожному випадку слід виявити причину розвитку ПЕ.

Не всі види злоякісних пухлин призводять до зростання ризику пошкодження печінки та розвитку ПЕ. Найчастіше це спостерігають на тлі гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [4]. Згідно з даними ретроспективного аналізу, серед 276 пацієнтів із ГЦК приблизно у 18% було виявлено ПЕ [5, 18]. Це були пацієнти, які мали ГЦК, асоційовану з вірусним гепатитом С. Не було жодного випадку асоціації з вірусним гепатитом В. Вияви ПЕ розвивалися на тлі специфічної ХТ з використанням препаратів біологічної те-

рапії [5]. На тлі інших солідних пухлин діагноз ПЕ є досить рідкісним і трапляється за умов первинної локалізації пухлини у шлунку, підшлунковій залозі, кишечнику, а також у разі меланому та дрібноклітинного раку легень [2, 11, 13, 16]. З точки зору патофізіології, етіологічне значення інфільтрації тканин печінки метастазами пухлини у формуванні ПЕ не зрозуміле. Проте, за результатами патогістологічних досліджень, гострі ураження печінки у цієї категорії пацієнтів підтверджуються і характеризуються обструкцією печінкових вен, синусоїдальною інфільтрацією з подальшою ішемією або некрозом гепатоцитів [6]. Важливо, що за наявності тяжкої ПЕ гострі ураження печінки у вигляді дифузної інфільтрації печінкової тканини завжди підтверджуються патогістологічно [11].

Згідно з результатами деяких клінічних досліджень [10, 11], частота розвитку ПЕ зростає у хворих на гострі лейкемії (ГЛ), неходжкінські злویкісні лімфоми, множинну мієлому (ММ). Окремі варіанти ГЛ чітко асоціюються з високим ризиком інфільтрації тканин печінки. Насамперед це стосується лімфобластного, мієломонобластного та монобластного варіантів ГЛ, а також випадків ГЛ із великим об'ємом пухлинної маси. У клінічній практиці у цієї категорії хворих виявляють порушення функціонального стану печінки зі зростанням активності аланінової (АЛТ) та аспарагінової (АСТ) трансаминаз, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), вмісту загального білірубину і його фракцій, значно рідше – сечовини [1, 14, 15]. Діагностиці ПЕ приділяють недостатньо уваги, хоча це ускладнення онкологічного процесу та цитостатичного лікування може мати тяжкий характер, загрозливий для життя пацієнта.

Загальновідомо, що амоній є азотистим залишковим продуктом катаболізму амінокислот, який переважно продукується кишковою мікрофлорою шляхом розпаду амінокислот та сечовини. Амоній, котрий продукується у кишечнику, транспортується через порталну систему до печінки, в якій за нормальних умов 90% амонію перетворюється на нетоксичну гідрофільну сечовину, яка екскретується нирками. Цей процес також відомий як цикл синтезу сечовини, функціонування якого залежить від нормального рівня таких ферментів, як N-ацетилглутамат синтаза, карбамоїлфосфатсинтаза, орнітинкарбамоїлтрансфераза, аргініносукцинат синтаза, аргініносукцинат ліаза та аргіназа, наявних у гепатоцитах перипортальних зон ациноса [6, 9].

Основною мішенню токсичності амонію є центральна нервова система. У мозку надлиш-

ковий амоній з участю глутамінсинтази астроцитів перетворюється на глутамін. Накопичення осмотично активного глутаміну спричиняє інтраастроцитарний набряк та зміни, подібні до таких при хворобі Альцгеймера типу II, переважно в лобній та потиличній білій речовині, блідій кулі, лушпині, передній ніжці внутрішньої капсули, які у подальшому ускладнюються розвитком оксидативного стресу. Причинами нейротоксичності у цьому випадку є комбінований ефект астроцитарного набряку та оксидативного стресу, що призводить до порушення загальної функції астроцитів та експресії генів, які змінюють нормальну гліоневральну комунікацію, руйнування синаптичної пластичності з подальшим формуванням енцефалопатії [6].

Відповідно до сучасних уявлень про лікування ПЕ препаратом вибору може бути L-орнітину-L-аспартат (LOLA, оригінальний препарат Гепа-Мерц), який є субстратом для метаболізму та перетворення амонію на сечовину і глутамін. Ефекти LOLA насамперед пов'язані з її участю як посередника в орнітиновому циклі і, відповідно, сприянні синтезу сечовини [2, 3, 11–13]. LOLA приводить до зниження концентрації амонію в крові та запобігає набряку мозку. Клінічними дослідженнями, в яких порівнювали ефект LOLA з прийомом дисахаридів чи плацебо на тлі ПЕ, переконливо доведена ефективність LOLA. За результатами плацебоконтрольованого дослідження [7], застосування LOLA у дозі 40 г на добу сприяло зниженню рівня амонію в крові у хворих з ПЕ з максимально вираженим ефектом на 7-му добу після інфузії.

З клінічної точки зору мають значення дані щодо розвитку гіперамоніємічної ПЕ у хворих на ММ, яка є надзвичайно серйозним, хоча й досить рідкісним ускладненням цього захворювання, яке зазвичай виникає на пізніх стадіях хвороби. Такий діагноз можна запідозрити у разі втрати свідомості хворими на ММ, особливо за відсутності інших причин розвитку симптоматики. Рівень амонію в крові у хворих на ММ з гіперамоніємічною ПЕ може перевищувати 100 мкмоль/л. Проте наявність ПЕ не заперечена і за менших значень. Більше того, рівень амонію понад 100 мкмоль/л свідчить про несприятливий прогноз у хворих [6]. Зростання ймовірності формування ПЕ на тлі ММ можна пояснити поєднанням кількох патогенетичних механізмів: інфільтрацією печінкової тканини плазматичними клітинами, що призводить до портосистемного шунтування крові, а також продукцією амонію плазматичними клітинами внаслідок збільшення білкового синтезу. Проте цей

механізм має значення у разі великого об'єму пухлинної маси, яка здатна продукувати кількість амонію, котра перевищує функціональні можливості печінкової тканини [10].

У рутинній практиці лікарі, які проводять ХТ, та гастроентерологи, котрі консультують онкологічні та онкогематологічні відділення, призначають дослідження стандартного комплексу біохімічних показників, що не дає змоги виявити ПЕ у разі її мінімальних виявів. Саме рання діагностика ПЕ дає змогу своєчасно розпочати терапевтичні дії. Оскільки існують лише поодинокі спостереження за пацієнтами із ММ з підвищеним ризиком розвитку ПЕ, нами був застосований тест чисел для своєчасного виявлення мінімальних виявів ПЕ і запропоновано призначення LOLA як терапії супроводу на тлі цитостатичної терапії.

Мета роботи — дослідити вплив LOLA (Гепа-Мерц) на клінічні вияви мінімальної печінкової енцефалопатії у хворих на ММ у динаміці цитостатичного лікування.

### Матеріали та методи

Обстежено 42 (18 (42,8%) чоловіків і 24 (57,2%) жінки) хворих на ММ, які перебували на стаціонарному лікуванні у гематологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М. В. Скліфосовського у 2016–2018 рр. Вік хворих — від 47 до 78 років, середній вік —  $(62,30 \pm 8,67)$  року.

У дослідження залучали пацієнтів із вперше встановленим діагнозом ММ за наявності таких критеріїв: виявлення плазматичних клітин понад 10% у мієлограмі, наявність моноклонального імуноглобуліну в сироватці крові та/або сечі, виявлення одного або більше порушень органів або систем організму, пов'язаних із ММ, а саме СРАВ-синдрому (гіперкальціємія із рівнем кальцію у сироватці крові понад 2,75 ммоль/л (Ca, calcium), порушення функції нирок з рівнем креатиніну в сироватці крові понад 175 мкмоль/л (R, renal insufficiency), анемія із рівнем гемоглобіну нижче за 100 г/л (A, anaemia), вогнища лізису у кістках (B, bone lesions)).

Виявлено такі варіанти ММ: IgG/κ — у 15 (35,7%) пацієнтів, IgG/λ — у 4 (9,5%), IgA/κ — у 13 (30,9%), IgA/λ — у 5 (11,9%), IgM/κ — у 3 (7,2%), несекретуюча ММ — у 2 (4,8%). За класифікацією Durie та Salmon (1975) у 16 (38,1%) пацієнтів встановлено ІА стадію ММ, у 14 (33,3%) — ІІА стадію, у 12 (28,6%) — ІІБ стадію. За класифікацією ISS (International staging system) у 20 (47,6%) пацієнтів діагностовано І стадію, у 16 (38,1%) — ІІ стадію, у 6 (14,3%) — ІІІ стадію. Стан хворих за ECOG — 0–1.

Оцінку стану хворих проводили двічі: до початку цитостатичної терапії та на 56-ту добу лікування. Оцінювали показники загального аналізу крові (рівень еритроцитів, гемоглобіну), біохімічної панелі: активність АЛТ, АСТ, вміст загального білка, білірубину, креатиніну, сечовини у сироватці крові. Для оцінки мінімальної ПЕ проводили тест чисел, за яким пацієнти власноруч мали з'єднати числа від 1 до 25 за мінімально можливий проміжок часу. Оцінку проводили за такими критеріями: 0–30 с — відсутність ПЕ, 31–50 с — 0–1-й ступінь ПЕ, 51–80 с — 1–2-й ступінь, 80–120 с — 2–3-й ступінь.

Хворим призначали цитостатичну терапію першої лінії: Cycl-Tal-Dex (циклофосфан, талідомід, дексаметазон), VCD (бортезоміб, циклофосфан, дексаметазон), VTD (бортезоміб, талідомід, дексаметазон). Залежно від додаткового призначення LOLA пацієнтів методом випадкових чисел було розділено на дві групи: І (n = 20) — хворі на ММ, котрі отримували ХТ; ІІ (n = 22) — хворі на ММ, які отримували додатково LOLA (Гепа-Мерц) у дозі 15 г/добу в три прийоми, розчинивши вміст пакета в 200 мл води, під час або після прийому їжі протягом усього періоду спостереження. До контрольної групи увійшли 22 практично здорові особи віком 19–32 років, із них 9 жінок і 13 чоловіків.

У дослідження не залучали пацієнтів із позитивними скринінговими тестами на вірусні гепатити і тих, хто зловживав алкоголем.

Результати оброблено методом варіаційної статистики Стьюдента–Фішера. Аналіз статистичної значущості отриманих результатів проводили за допомогою таблиць критичних точок розподілу Стьюдента з використанням критеріїв t, p. Розраховували середнє значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичне відхилення, стандартну похибку середнього арифметичного (m). Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням таблиць Microsoft Office Excel-2007 (США). Відмінності вважали статистично значущими за умови  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Під час первинного обстеження у 4 (20%) хворих І групи і у 5 (23,8%) пацієнтів ІІ групи виявлено наявність анемії, що відповідало критерію СРАВ-синдрому (гемоглобін нижче ніж 100 г/л). Наявність анемічного синдрому має важливе значення для правильного трактування результатів тесту чисел, оскільки впливає на можливість концентрації уваги у пацієнтів. У І і ІІ групах кількість пацієнтів зі значущою анемією не відрізнялась. Середній вміст еритроци-

тів та гемоглобіну становив  $(3,56 \pm 0,77) \cdot 10^{12}$  /л і  $(3,48 \pm 0,64) \cdot 10^{12}$  /л та  $(108,62 \pm 23,07)$  і  $(102,46 \pm 26,71)$  г/л відповідно, що статистично значуще не відрізнялось від показників контрольної групи. Отже, у когорті обстежених хворих анемічний синдром мав незначущий вплив на результати тесту чисел.

Проте у хворих обох груп спостерігали збільшення тривалості виконання тесту порівняно із нормою. Так, у I і II групах цей показник у середньому становив  $(68,63 \pm 19,40)$  і  $(67,95 \pm 18,90)$  с відповідно, що у 2,5 разу перевищувало такий у контрольній групі ( $(26,46 \pm 5,40)$  с,  $p < 0,05$ ).

У I групі відсутність ПЕ виявлено у 2 (10%), 0–1-й ступінь ПЕ – у 4 (20%), 1–2-й ступінь ПЕ – у 11 (55%), 2–3-й ступінь ПЕ – у 3 (15%) пацієнтів, у II групі – відповідно у 3 (13,6%), 4 (18,2%), 10 (45,5%) та 4 (18,2%) осіб. Отримані дані про наявність виявів мінімальної ПЕ у 28 (66,7%) хворих на ММ не суперечать результатам інших досліджень [10].

Цікаво, що під час первинної оцінки показників біохімічної панелі у хворих I групи відхилення відповідали виявам і ступеню тяжкості ММ (таблиця). Спостерігали тенденцію до зростання рівня загального білка та кальцію у сироватці крові пацієнтів. Вміст креатиніну в сироватці крові понад 173 мкмоль/л виявлено в 1 (5%) хворого. Середній показник у групі в 1,9 разу перевищував значення у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Концентрацію кальцію понад 2,75 ммоль/л зафіксовано у 2 (10%) пацієнтів.

Під час повторного обстеження після двох курсів специфічного лікування відзначено тенденцію до зменшення виявів анемічного синдро-

му в хворих I групи, середній рівень гемоглобіну у групі становив  $(115,2 \pm 15,0)$  г/л, еритроцитів –  $(3,75 \pm 0,60) \cdot 10^{12}$  /л, що може бути одним із критеріїв ефективності ХТ.

Під час оцінки тесту чисел установлено зменшення кількості пацієнтів із клінічними виявами мінімальної ПЕ. Так, відсутність ПЕ виявлено у 3 (15%) пацієнтів, 0–1-й ступінь ПЕ – у 6 (30%), 1–2-й ступінь ПЕ – у 11 (55%) хворих. Середній показник тесту чисел у I групі становив  $(58,34 \pm 18,30)$  с.

Після проведення двох курсів ХТ у I групі спостерігали зниження рівня креатиніну в сироватці крові у 1,8 разу порівняно з вихідним показником ( $p < 0,05$ ) (див. таблицю). Відзначено тенденцію до зменшення вмісту загального білка, сечовини, кальцію, що свідчило про ефективність ХТ ММ. Проте активність ГГТП на 56-ту добу в 2,3 разу перевищувала показник у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (див. таблицю). Отже, проведення ХТ, зменшення об'єму пухлинної маси та біохімічних виявів ММ супроводжується зменшенням інтенсивності клінічних виявів ПЕ, що за відсутності додаткового призначення LOLA на тлі цитостатичного лікування призводить до зростання ризику порушення печінкових тестів.

До проведення ХТ у хворих II групи також спостерігали тенденцію до зростання біохімічних показників, які відповідають ступеню тяжкості ММ, а саме загального білка та кальцію. Виявлено збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові хворих в 1,8 разу порівняно із контрольною групою ( $p < 0,05$ ) (див. таблицю). Рівень креатиніну в сироватці крові понад 173 мкмоль/л зафіксовано у 2 (9,1%) хворих.

Таблиця. Динаміка показників біохімічної панелі у хворих на множинну мієлому на тлі хіміотерапії залежно від застосування LOLA (Гепа-Мерц)

Показник	Контрольна група (n = 22)	I група (n = 20)		II група (n = 22)	
		До лікування	На 56-ту добу	До лікування	На 56-ту добу
АЛТ, ОД/л	21,6 ± 6,1	25,78 ± 17,25	34,48 ± 17,64	23,64 ± 16,45	29,15 ± 17,11
АСТ, ОД/л	19,3 ± 7,6	24,24 ± 13,25	21,24 ± 16,33	22,34 ± 14,01	21,94 ± 15,01
ГГТП, ОД/л	34,3 ± 11,1	47,17 ± 17,17	77,58 ± 16,09*	46,67 ± 18,51	56,82 ± 34,28
Загальний білок, г/л	71,23 ± 8,23	99,16 ± 26,95	79,55 ± 18,48	90,78 ± 17,73	69,23 ± 10,04
Креатинін, мкмоль/л	72,62 ± 14,70	139,36 ± 28,79*	76,70 ± 18,36#	144,24 ± 32,16*	78,01 ± 16,43#
Сечовина, ммоль/л	5,81 ± 1,24	7,43 ± 2,34	6,16 ± 1,13	10,62 ± 2,54	6,81 ± 1,41
Кальцій, ммоль/л	2,16 ± 0,28	2,43 ± 0,39	2,12 ± 0,13	2,41 ± 0,53	2,18 ± 0,38
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,40 ± 3,17	10,04 ± 4,15	9,84 ± 4,18	11,09 ± 4,44	9,07 ± 4,96

Примітка. \* Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

# Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Зростання концентрації кальцію понад 2,75 ммоль/л виявлено у 2 (9,1 %) пацієнтів.

На 56-ту добу після двох курсів ХТ спостерігали тенденцію, подібну до такої у І групі, а саме до збільшення вмісту гемоглобіну та еритроцитів — у середньому  $(121,2 \pm 17,9)$  г/л та  $(3,91 \pm 0,70) \cdot 10^{12}$ /л.

Виявлено значне зменшення часу виконання тесту чисел, за результатами якого відсутність ПЕ діагностовано у 6 (27,3 %) хворих, 0—1-й ступінь ПЕ — у 12 (54,5 %), 1—2-й ступінь ПЕ — у 4 (18,2 %) пацієнтів. Середній показник у групі становив  $(44,06 \pm 9,10)$  с.

Важливо, що після проведення двох курсів ХТ спостерігали тенденцію, подібну до такої у І групі, а саме статистично значуще зниження рівня креатиніну в сироватці крові в 1,8 разу порівняно із вихідним показником ( $p < 0,05$ ). Також відзначено тенденцію до зменшення вмісту загального білка та кальцію у сироватці крові. Проте у хворих, які, крім ХТ, отримували LOLA, впродовж усього періоду спостереження не зафіксовано зростання активності печінкових ферментів.

*Роботу виконано за підтримки «Альпен Фарма АГ» в Україні.  
Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І. С., Г. М.;  
збір та обробка матеріалу, написання тексту — Г. М., Р. С.*

Таким чином, ММ належить до захворювань, які супроводжуються клінічними виявами мінімальної ПЕ, яку досить тяжко виявити у рутинній клінічній практиці, оскільки традиційна біохімічна панель не дає такої можливості. Безумовно, лікарі відділень хіміотерапії, гастроентерологи, котрі забезпечують проведення ХТ, мають враховувати ймовірність формування ПЕ як ускладнення ММ і специфічного лікування. Тест чисел можна використовувати для швидкого виявлення виявів мінімальної ПЕ і призначення за потреби відповідного лікування. Застосування LOLA у цієї складної категорії пацієнтів може бути рекомендоване протягом усього періоду проведення ХТ.

### Висновки

На тлі ММ у дебюті захворювання відзначено вияви мінімальної ПЕ у 28 (66,7 %) осіб.

Призначення LOLA (Гепа-Мерц) хворим на ММ на тлі ХТ сприяє зменшенню виявів мінімальної ПЕ, а також чинить протективну дію на показники функціонального стану печінки.

### Список літератури

- Скрипник І.М., Маслова Г.С. Оцінка частоти розвитку і характеру гепатотоксичних реакцій у хворих на гострі лейкозії в динаміці індукції ремісії // Сучасна гастроентерол. — 2018. — № 2 (100). — С. 16—22.
- Alexopoulou A., Koskinas J., Deutsch M. et al. Acute liver failure as the initial manifestation of hepatic infiltration by a solid tumor: report of 5 cases and review of the literature // Tumori. — 2006. — Vol. 92. — P. 354—357.
- Abdo-Francis J.M., Pérez H.J.L., Hinojosa R.A., Hernández-Vásquez J. Use of L-ornithine L-aspartate (LOLA) reduce time of hospital stay in patients with hepatic encephalopathy // Rev. Gastroenterol. Mex. — 2010. — Vol. 75 (2). — P. 135—41.
- Eras P., Sherlock P. Hepatic coma secondary to metastatic liver disease // Ann. Intern. Med. — 1971. — Vol. 74. — P. 581—583.
- Harrison H.B., Middleton H.M. 3rd, Crosby J.H. et al. Fulminant hepatic failure: an unusual presentation of metastatic liver disease // Gastroenterology. — 1981. — Vol. 80. — P. 820—825.
- Haussinger D., Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 1156—1165.
- Kirchheis G., Nilius R., Held C. et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, doubleblind study // Hepatology. — 1997. — Vol. 25. — P. 1351—1360.
- Myszor M.F., Record C.O. Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure // J. Clin. Gastroenterol. — 1990. — Vol. 12. — P. 441—446.
- Otsuki T., Yamada O., Sakaguchi H. et al. In vitro excess ammonia production in human myeloma cell lines // Leukemia. — 1998. — Vol. 12. — P. 1149—1158.
- Pham A., Reagan J.L., Castillo J.J. Multiple myeloma-induced hyperammonemic encephalopathy: an entity associated with high in-patient mortality // Leuk Res. — 2013. — Vol. 37 (10). — P. 1229—1232.
- Rowbotham D., Wendon J., Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases // Gut. — 1998. — Vol. 42. — P. 576—580.
- Salo J., Nomdedeu B., Bruguera M. et al. Acute liver failure due to non-Hodgkin's lymphoma // Am. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 88. — P. 774—776.
- Shehab T.M., Kaminski M.S., Lok A.S. Acute liver failure due to hepatic involvement by hematologic malignancy // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42. — P. 1400—1405.
- Skrypnyk I., Maslova G. Drug-induced liver injury. 10-th International Symposium of gastroenterology // Abstr. (Czech Republic, Prague, June 12—14 2014). — Prague, 2014. — P. 44.
- Skrypnyk I., Maslova G. Rational approach to the choice of the treatment of antracycline-induced liver injury. Highlights from hepatology — 2015: from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma // Abstr. Falk Symposium 199 (October 14—15, 2015). — Freiburg, 2015. — P. 75.
- Te H.S., Schiano T.D., Kahaleh M. et al. Fulminant hepatic failure secondary to malignant melanoma: case report and review of the literature // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 262—266.
- Willson K.J., Nott L.M., Broadbridge V.T. et al. Hepatic encephalopathy associated with cancer or anticancer therapy // Gastrointest Cancer Res. — 2013. — N 6. — P. 11—16.
- Wong P.Y., Xia V., Imagawa D.K. et al. Clinical presentation of hepatocellular carcinoma (HCC) in Asian-Americans versus non-Asian-Americans // J. Immigr. Minor Health. — 2011. — Vol. 13. — P. 842—848.
- Zafrani E.S., Leclercq B., Vernant J.P. et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fulminant hepatic failure // Hepatology. — 1983. — N 3. — P. 428—432.

И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова, Р. И. Скрыпник

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

## Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии

**Цель** — исследовать влияние L-орнитина-L-аспартата (LOLA, оригинальный препарат Гепа-Мерц) на клинические проявления минимальной печеночной энцефалопатии (ПЭ) у больных множественной миеломой (ММ) в динамике цитостатического лечения.

**Материалы и методы.** Обследованы 42 больных ММ, которые никогда не получали химиотерапию (ХТ), из них 18 (42,8%) мужчин и 24 (57,2%) женщины в возрасте ( $62,30 \pm 8,67$ ) года. Пациентов распределили на две группы: I ( $n=20$ ) — больные, получавшие ХТ, II ( $n=22$ ) — больные, получавшие дополнительно LOLA (Гепа-Мерц) в дозе 15 г/сут внутрь в течение всего периода наблюдения. Оценка состояния больных проводилась дважды: до лечения и на 56-е сутки. Анализировали показатели общего анализа крови, биохимической панели, проводили тест чисел.

**Результаты.** Во время первичного обследования у 28 (66,7%) больных ММ отмечены проявления минимальной ПЭ, что сопровождалось изменениями биохимической панели, которые соответствуют активной фазе ММ. После двух курсов ХТ наблюдали снижение уровня креатинина в сыворотке крови в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), уменьшение проявлений ПЭ по тесту чисел. Однако отмечено увеличение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в 2,3 раза по сравнению с нормой ( $p < 0,05$ ). На фоне комбинации ХТ и LOLA (Гепа-Мерц) наблюдали снижение уровня креатинина в сыворотке крови в 1,8 раза по сравнению с первичным обследованием ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось уменьшением частоты регистрации и степени ПЭ и отсутствием отклонений функциональных печеночных тестов.

**Выводы.** У больных ММ на фоне ХТ рекомендуется назначать LOLA (Гепа-Мерц), что эффективно устраняет проявления минимальной ПЭ и оказывает протективное действие на гепатоциты.

**Ключевые слова:** печеночная энцефалопатия, L-орнитина-L-аспартат (LOLA), химиотерапия, функциональные тесты печени.

I. M. Skrypnyk, G. S. Maslova, R. I. Skrypnyk

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

## Effects of L-ornithine-L-aspartate on the manifestation of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy

**Objective** — to investigate effects of the L-ornithine-L-aspartate (LOLA, *Hepa-Merz*<sup>®</sup>) on the clinical manifestations of minimal hepatic encephalopathy (HE) in patients with multiple myeloma (MM) in the dynamics of cytostatic treatment (CT).

**Materials and methods.** The study involved 42 patients with MM who never received CT, from them 18 (42.8%) men and 24 (57.2%) women, aged  $62.3 \pm 8.67$  years. Depending on the LOLA (*Hepa-Merz*<sup>®</sup>) administration, patients were divided into two groups: group I ( $n=20$ ) included patients with MM treated with CT; group II ( $n=22$ ) consisted of patients with MM, who additionally were treated with LOLA (*Hepa-Merz*<sup>®</sup>) at a daily dose 15 g orally throughout the observation period. The assessment of the patients' condition was carried out twice: before the treatment and on the 56th day. The parameters of complete blood count, biochemical panel were analyzed; the number connection test was performed.

**Results.** At baseline, in 28 (66.7%) patients with MM minimal HE was present, which was accompanied by changes in the biochemical panel that correspond to the MM active phase. After two CT courses with no additional LOLA (*Hepa-Merz*<sup>®</sup>), the serum creatinine level decreased in 1.8 times ( $p < 0.05$ ), the HE manifestations reduced according to number connection test results. However, the gamma-glutamyltransferase activity increased in 2.3 times more than normal ( $p < 0.05$ ). In patients of group II who received the combination of CT and LOLA (*Hepa-Merz*<sup>®</sup>), the serum creatinine decreased in 1.8 times compared to the baseline level ( $p < 0.05$ ), accompanied by HE frequency and degree reduction without functional liver tests violations.

**Conclusions.** Administration of LOLA (*Hepa-Merz*<sup>®</sup>) is recommended for patients with MM during CT, it effectively eliminates the manifestations of minimal HE and shows a protective effect on the hepatocytes.

**Key words:** hepatic encephalopathy, L-ornithine-L-aspartate (LOLA), chemotherapy, functional liver tests. □

### Контактна інформація

Скрыпник Ігор Миколайович, д. мед. н., проф., кафедра внутрішньої медицини № 1  
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23. E-mail: inskrypnyk@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 17 грудня 2018 р.