

© Н.Л. Смирнов, 2011

УДК 617.55-089-039.74-085.244

М.Л. СМІРНОВ

*Донецький національний медичний університет, Донецьк*

## **L-ОРНІТИНУ-L-АСПАРТАТ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НЕВІДКЛАДНОЮ ХІРУРГІЧНОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

Вивчена ефективність L-орнітину-L-аспартату при лікуванні невідкладної абдомінальної хірургічної патології. Відмічено позитивну динаміку у біохімічних показниках крові – зменшення цитолітичного синдрому з нормалізацією рівня амінотрансфераз, посилення білково-синтетичної функції печінки. Більш виражений ефект отримано при захворюваннях, котрі пов'язані з безпосереднім ушкодженням печінкової паренхіми (шлунково-кишкова кровотеча при цирозі печінки, обтурація жовчних шляхів).

**Ключові слова:** L-орнітину-L-аспартат, гостра хірургічна патологія, лікування

Н.Л. СМІРНОВ

*Донецкий национальный медицинский университет, Донецк*

## **L-ОРНИТИН-L-АСПАРТАТ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Изучена эффективность L-орнитина-L-аспартата при лечении неотложной абдоминальной хирургической патологии. Отмечена положительная динамика в биохимических показателях крови – уменьшение цитолитического синдрома с нормализацией уровня аминотрансфераз, усиление белково-синтетической функции печени. Более выраженный эффект получен при заболеваниях, связанных с непосредственным повреждением печеночной паренхимы (желудочно-кишечное кровотечение при циррозе печени, обтурация желчных путей).

**Ключевые слова:** L-орнитин-L-аспартат, острая хирургическая патология, лечение

**Введение.** В настоящее время термин «печеночная недостаточность» все шире употребляется в связи с абсолютно разной патологией, в т.ч. и не связанной с прямым повреждением печеночной паренхимы или желчевыводящих путей. Весьма яркое и всеобъемлющее определение печеночной недостаточности (ПН) дано А.Л. Костюченко: «ПН – патологическое явление, при котором возникает несоответствие между потребностью в синтезе необходимых компонентов внутренней среды (белков, факторов свертывания, гормонов) и возможностями такого синтеза печенью больного, а также значительное нарушение биотрансформации эндотоксиновых субстанций и биологически активных веществ, что также имеет существенное значение для поддержания гомеостаза».

Ситуации, подпадающие под данное определение, повседневно в практике лечения неотложной патологии органов брюшной полости. Причем, наиболее часто врачи сталкиваются с «нарушением биотрансформации эндотоксиновых субстанций и биологически активных веществ», что является причиной структурно-функциональных нарушений печеночных клеток. Как следствие этих нарушений повреждаются механизмы обезвреживания аммиака, что влечет за собой развитие одного из ярких проявлений ПН – печеночной энцефалопатии (ПЭ).

Источником гипераммониемии в первую очередь является жизнедеятельность толстокишечной микрофлоры. У хирургических пациентов усилению аммиакообразования способствуют нарушение пассажа по кишечнику (механическая или динами-

ческая кишечная непроходимость, в т.ч. послеоперационный парез кишечника), стимуляция внутрипросветного брожения вследствие попадания крови (кровотечение в просвет пищеварительного тракта). Более выражено токсическое действие аммиака у пациентов с хронической патологией печени (хронический гепатит, цирроз печени и др.).

Обезвреживание аммиака осуществляется посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамина. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитинном цикле преимущественно в перипортальных гепатоцитах. Синтез глутамина не является специфичным для печени, и происходит в основном в мышцах и астроцитах головного мозга, а также в небольшом количестве синтезируется в перивенозных гепатоцитах. Орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах карбамилфосфатсинтетазу, активируя синтез мочевины, а аспартат – в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге глутаминсинтетазу, что увеличивает образование глутамина. Кроме того, орнитин и аспартат непосредственно являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Таким образом уменьшению токсического действия аммиака будет способствовать активация нормальных процессов его утилизации, что возможно путем дополнительно введения их биохимического субстрата – орнитина и аспартата.

**Цель исследования.** Изучить эффективность L-орнитина-L-аспартата в профилактике и лечении ПН у больных с неотложной хирургической абдоминальной патологией.

**Матеріал і методи.** В дослідження включено 127 пацієнтів з різною гострою хірургічною абдомінальною патологією: обтураційна жовтуха жовчекаменної етіології, гострий небілярний панкреатит, дифузний перитоніт різної етіології, гостре кровотеча в просвіт шлункової кишки (ОКППК). Середній вік хворих становив  $41,8 \pm 6,8$  років. Всі хворі розділені на дві групи. В контрольну групу включено 60 пацієнтів з вищепереліченою патологією – по 15 спостережень кожного захворювання. Основну групу склали 18 хворих з обтураційною жовтухою, 12 пацієнтів з гострим панкреатитом, 16 хворих з дифузним перитонітом і 21 пацієнт з гострим кровотечем в просвіт шлункової кишки.

Обидві групи порівняні за віковим і статевим складом. На момент госпіталізації пацієнтів ступінь тяжкості їх стану оцінено як тяжка або дуже тяжка. У хворих з перитонітом інтраопераційно діагностовано дифузний перитоніт в токсичній фазі, джерелом якого були деструктивний апендицит, перфоративна язва дванадцятипалої кишки, перфорація дивертикула сліпої кишки. Джерелом ОКППК во всіх спостереженнях були варикозні вени шлункової кишки і печінки на ґрунті синдрому портальної гіпертензії.

В основній і контрольній групах на 1, 3 і 5 днів оцінювалось вміст загального білка крові, аланіамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), білірубін крові і його фракцій, мочевины.

В основній групі, в схему лікування у кожного хворого включено L-орнітин-L-аспартат. Препарат вводився в суточній дозі 40 г зі швидкістю не більше 5 г в час на протязі 5 днів.

Для порівняння середніх отриманих величин використовували критерій Стюдента після перевірки розподілу даних на нормальність. Різниця середніх вважалась достовірною при рівні значимості  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень і їх обговорення.** Аналізуючи клінічні дані, відзначено, що в

контрольній групі енцефалопатія виявлена у 8 хворих з циррозою печінки і у 4 хворих з обтураційною жовтухою, в основній групі – у 7 пацієнтів з обтураційною жовтухою, 12 хворих з ОКППК із варикозних вен шлункової кишки і печінки і у 3 хворих з перитонітом. Енцефалопатія повністю регресувала в основній групі у хворих з перитонітом і обтураційною жовтухою, а також у 7 хворих з циррозою і ОКППК к третім дням лікування. В той же час рівень енцефалопатії зберігався на тому ж рівні у пацієнтів контрольної групи. К п'ятому дню лікування в контрольній групі енцефалопатія регресувала у всіх хворих основної групи, у всіх пацієнтів з обтураційною жовтухою і у 3 хворих з циррозою печінки. В 5 спостереженнях пацієнтів із групи контролю з циррозою і ОКППК енцефалопатія легкої ступеня зберігалась і після 5 днів лікування.

При дослідженні біохімічних показників як в контрольній, так і в основній групах у хворих виявлені схожі зміни при кожній із досліджуваних патологій. Загальними були зниження загального білка в крові, причому більш виражена гіпопротеїнемія відзначена у пацієнтів з ОКППК із варикозних вен шлункової кишки і печінки на ґрунті циррозу печінки і пацієнтів з дифузним перитонітом. Також відзначено гіпертрансаминаземія, переважно за рахунок підвищеного вмісту АлАТ. Значительне підвищення рівня як АлАТ, так і АсАТ (в 2-3 рази вище верхньої межі нормального вмісту) мав місце у хворих з обтураційною жовтухою шляхів. В середньому двократне підвищення рівня АлАТ відзначено у пацієнтів з циррозою печінки, ускладненою ОКППК. Во всіх спостереженнях гострого панкреатиту або перитоніту також зафіксовано підвищене вміст трансаминаз. Збільшення вмісту білірубін в обох групах пацієнтів було зафіксовано при кожній із досліджуваних патологій, але значительна гіпербілірубінемія мала місце тільки при порушенні прохідності жовчівних шляхів. Підвищення вмісту мочевины виявлено у всіх пацієнтів, незалежно від наявності патології (табл. 1.)

Таблиця 1

Зміни біохімічних показників у пацієнтів основної і контрольної груп в 1 день госпіталізації ( $M \pm m$ )

Захворювання	Група	Загальний білок, г/л	АлАТ, ммоль/ч*л	АсАТ, ммоль/ч*л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Мочевина, моль/л
1	2	3	4	5	6	7
Гострий панкреатит	Контрольна група (n=15)	$61,4 \pm 1,1$	$0,72 \pm 0,12$	$0,53 \pm 0,06$	$29,4 \pm 2,6$	$10,1 \pm 0,9$
	Основна група (n=12)	$60,9 \pm 1,2$	$0,69 \pm 0,13$	$0,56 \pm 0,09$	$30,1 \pm 2,1$	$9,9 \pm 0,75$

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7
Перитонит	Контрольная группа (n=15)	57,2±1,6	0,7±0,09	0,6±0,08	26,1±2,5	9,2±0,4
	Основная группа (n=16)	58,1±1,4	0,73±0,1	0,54±0,09	25,9±2,7	9,4±0,6
Обтурационная желтуха	Контрольная группа (n=15)	62±1,3	1,6±0,32	1,1±0,12	93,7±9,7	9,9±0,7
	Основная группа (n=18)	61,5±1,1	1,7±0,4	1,2±0,21	95,2±10,2	10±0,82
Цирроз печени, ОКППК	Контрольная группа (n=15)	53,6±1,3	0,97±0,22	0,83±0,17	27,2±3,7	10,6±1,1
	Основная группа (n=21)	54,8±1,2	1±0,28	0,81±0,19	26,9±3,3	10,4±0,9

На фоне проводимой терапии к третьим суткам лечения в обеих группах наблюдалась тенденция к нормализации биохимических показателей. Наибольшие изменения отмечены в изменении содер-

жания общего белка и аминотрансфераз. Причем более значимыми указанные изменения были в основной группе больных, независимо от имеющейся патологии (табл. 2).

Таблица 2

Изменения биохимических показателей у пациентов основной и контрольной групп на 3 сутки лечения (M±m)

Заболевания	Группа	Общий белок, г/л	АлАТ, ммоль/ч*л	АсАТ, ммоль/ч*л	Общий билирубин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л
Острый панкреатит	Контрольная группа (n=15)	61,9±1,7	0,71±0,09	0,54±0,05	27,2±2,3	9,6±0,8
	Основная группа (n=12)	63,1±1,4	0,58±0,08	0,47±0,03	26,4±1,8	9,5±0,4
Перитонит	Контрольная группа (n=15)	57,9±1,9	0,7±0,06	0,57±0,07	25,4±1,9	9,1±0,6
	Основная группа (n=16)	60,2±1,6	0,53±0,05	0,46±0,07	22,9±1,6	8,8±0,4
Обтурационная желтуха	Контрольная группа (n=15)	62,2±1,6	1,42±0,5	0,93±0,1	70,7±8,4	9,4±0,5
	Основная группа (n=18)	63,4±1,1	1,2±0,4	0,8±0,07	64,6±5,9	9,6±0,8
Цирроз печени, ОКППК	Контрольная группа (n=15)	53,7±1,1	0,96±0,07	0,79±0,12	26,9±2,7	10,1±0,8
	Основная группа (n=21)	55,1±0,8	0,92±0,05	0,72±0,06	26,9±2,9	9,7±0,7

К пятым суткам лечения в обеих группах больных отмечено достижение физиологического содержания белка крови у пациентов с острым панкреатитом, перитонитом и обтурационной желтухой, в основной группе у пациентов с циррозом печени данный показатель вплотную приблизился к нижней границе нормального содержания, что не отмечалось в контрольной группе. Нормализация уровня АлАТ и АсАТ зафиксирована у больных с острым панкреа-

титом и перитонитом обеих групп. При этом содержание трансаминаз оставалось повышенным у больных с обтурацией желчных путей и ОКППК на фоне цирроза в контрольной группе, в основной группе в аналогичных подгруппах пациентов эти показатели достигли нормальных значений. Несмотря на то, что содержание мочевины нормализовалось в обеих группах, отмечено, что более существенно ее уровень снизился у пациентов основной группы (табл. 3.).

Изменения биохимических показателей у пациентов основной и контрольной групп на 5 сутки лечения (M±m)

Заболевания	Группа	Общий белок, г/л	АлАТ, ммоль/ч*л	АсАТ, ммоль/ч*л	Общий билирубин, мкмоль/л	Мочевина, моль/л
Острый панкреатит	Контрольная группа (n=15)	63±1,2	0,6±0,1	0,47±0,04	22,7±1,9	9,3±0,9
	Основная группа (n=12)	66,8±0,9*	0,33±0,08*	0,32±0,02**	19,2±2,2	7,2±0,3*
Перитонит	Контрольная группа (n=15)	61,1±0,9	0,58±0,09	0,42±0,03	21,7±1,4	8,9±0,6
	Основная группа (n=16)	64,1±1,1*	0,36±0,08*	0,38±0,06	16,7±1,8	7,2±0,3*
Обтурационная желтуха	Контрольная группа (n=15)	67,4±1,9	0,84±0,13	0,43±0,05	25,3±6,6	8,1±0,3
	Основная группа (n=18)	62,3±1,4*	0,57±0,07*	0,51±0,8	38,6±7,3	9,1±0,6
Цирроз печени, ОКППК	Контрольная группа (n=15)	55,2±1,2	0,84±0,08	0,64±0,7	26,1±2,3	9,8±0,8
	Основная группа (n=21)	58,7±1,2*	0,54±0,08*	0,47±0,05	20,9±1,4	8,3±0,5

\* – достоверно отличается от контрольной группы (p&lt;0,05)

\*\* – достоверно отличается от контрольной группы (p&lt;0,005)

**Заклучение.** При использовании L-орнитина-L-аспартата при лечении неотложной абдоминальной хирургической патологии отмечена положительная динамика в биохимических показателях – уменьшение цитолитического синдрома с нормализацией уровня аминотрансфераз, усиление белково-синтетической функции печени. Более выражен данный эффект при заболеваниях, связанных с непосредственным повреждением печеночной паренхимы (ОКППК при циррозе печени, обтурация

желчных путей). Однако, и при других острых хирургических заболеваниях живота выявлены биохимические изменения, указывающие на печеночную дисфункцию, как следствие интоксикационного синдрома. Учитывая полученные данные, применение L-орнитина-L-аспартата целесообразно у пациентов с острой хирургической патологией живота при выявлении биохимических признаков нарушения белок-синтетической функции печени.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Применение «Гепа-Мерца» при лечении больных с синдромом желудочно-кишечного кровотечения при поражениях печени / М.Д. Дибиров, В.П. Туманов, В.С. Акопян, А.М. Абдулмуслимов // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2004. — № 2. — С. 67—70.
2. Гивировская Н. Эффективность L-орнитин-L-аспартата в терапии острого панкреатита / Н. Гивировская, В. Лаптев, А. Цкаев // *Врач.* — 2010. — № 9. — С. 69—72.
3. Ермолова Т.В. Изучение эффективности L-орнитина-L-аспартата в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени / Т.В. Ермолова, А.В. Шабров, С.Ю. Ермолов, В.В. Олейник // *Гастроэнтерология.* — 2009. — № 5. — С. 26—28.
4. Костюченко А.Л. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. Руководство / А.Л. Костюченко, К.Я. Гуревич, М.И. Лыткин. — СПб: СпецЛит, 2000. — 576 с.
5. Маршал В.Дж. Клиническая биохимия / В.Дж. Маршал. — М.: 2000. — 264 с.
6. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study / S.K. Acharya, V. Bhatia, V. Sreenivas [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136 (7). — P. 2159—2168.
7. Jalan R. Treatment of hyperammonemia in liver failure: a tale of two enzymes / R. Jalan, W.M. Lee // *Gastroenterology.* — 2009. — № 136 (7). — P. 2048—2051.
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. — Vol. 25. — P. 1351—1360.

N.L. SMIRNOV

*Doneck National Medical University, Doneck*

#### L-ORNITHINE-L-ASPARTATE IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY

Efficiency of L-ornithine-L-aspartate in treatment of emergency surgical abdominal pathology was studied. Positive dynamics of biochemical rates of blood – decreasing of cytolytic syndrome with normalizing of aminotransferase rate, improving of protein-synthetic function of liver. More pronounced effect was obtained at diseases which related with injury of hepatic parenchyma (gastrointestinal bleeding at liver cirrhosis, obstruction of biliary tracts).

**Key words:** L-ornithine-L-aspartate, acute surgical pathology, treatment

**Стаття надійшла до редакції: 25.05.2011 р.**