



В.Г. Міщук, Т.І. Маковецька,
Е.І. Лапковський, А.І. Гоцуляк

Івано-Франківський національний
медичний університет

Ефективність L-орнітин-L-аспартату в комбінації з урсодезоксихолевою кислотою при цирозі печінки

Ключові слова

Цироз печінки, печінкова енцефалопатія, L-орнітин-L-аспарат,
урсодезоксихолева кислота.

У світі спостерігається зростання кількості хворих з алкогольними, вірусними, токсичними і медикаментозними ураженнями печінки [12, 14]. Особливо збільшується частота цирозу печінки (ЦП), захворюваність на який, за даними автопсій, становить 2–3 %. Він посідає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення, за винятком пухлин) [4]. Водночас позитивних змін щодо цирозів, особливо алкогольної етіології [10], не помічено, внаслідок чого скорочується тривалість життя таких хворих та зростає кількість летальних наслідків.

Аналіз клінічного перебігу алкогольного цирозу печінки свідчить, що у переважній кількості хворих, незалежно від супутньої вірусної інфекції, переважають ознаки печінкової недостатності, а середньостатистичного хворого на ЦП як алкогольно-вірусної етіології, так і без неї слід зараховувати до хворих на ЦП класу В за шкалою Child-Pugh [2].

Одним із основних виявів ЦП у цій стадії є печінкова енцефалопатія і печінкова недостатність. Лікування та профілактика їх має певні труднощі, оскільки залежить від ступеня порушення функціонального стану печінки, а традиційні комбінації медикаментозних засобів часто не дають достатнього і специфічного ефекту [8].

Серед методів лікування печінкової енцефалопатії важливе місце посідають препарати, що посилюють метаболізм аміаку, зокрема L-орнітин-L-аспарат [11, 13]. Ще однією ознакою печінкової недостатності у таких хворих є виразний холестазаз як універсальна реакція на ендо- і екзогенні негативні впливи [9].

Мета дослідження — вивчення ефективності поєднаного курсового застосування L-орнітин-L-аспартату у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою («Урсосан») у хворих на ЦП (клас В за шкалою Child-Pugh).

Матеріали та методи

Обстежено до і після чотирнадцятидобового курсу лікування 32 хворих на ЦП II класу за шкалою Child-Pugh, що перебували на стаціонарному лікуванні у гастроентерологічному відділенні першої міської лікарні Івано-Франківська. У 22 (68,75 %) хворих причиною ЦП було зловживання алкоголем, у 5 (15,6 %) — алкогольно-вірусні ураження, а ще у 5 (15,6 %) — вплив токсичних хімічних речовин. Середній вік обстежених становив $(46,9 \pm 1,5)$ року. Переважали чоловіки (81,25 %). Частина хворих (15 чоловік), які склали контрольну групу, отримували терапію, що передбачала обмеження білка до 0,4 г/кг на добу, призначення лактулози в індивідуальних дозах до почашення випорожнень, 40 % розчину глютаргіну по 10,0 мл на 5 % розчині глюкози, тіотриазоліну (внутрішньовенно), антибіотикотерапію по 5–7 діб.

Пацієнтам другої групи (17 осіб), окрім попередньої терапії, призначали L-орнітин-L-аспарат по 10 мл внутрішньовенно краплинно та урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) по 1000 мг на добу протягом 14 діб.

Для оцінки ефективності лікування використовували психометричні тести (тест зв'язування чисел), показники шкали коми Глазго, визначення рівня сечовини в крові, концентрації «середньо-

молекулярних пептидів», що токсично впливають на організм і є універсальними маркерами метаболічної інтоксикації у хворих з патологією печінки [5]. Рівень «середніх молекул» визначали за методом Н.І. Габрієляна і співавторів (1981). Функціональний стан печінки оцінювали за даними маркерів синдрому цитолізу (активність амінотрансфераз за методом Райтмана—Френкеля). Про виразність холестазу судили за рівнем загального білірубину, дослідженого за методом Ендрашека, ступенем активності основної фосфатази, визначеної за допомогою наборів фірми «Лахема» (Чехія). Також оцінювали показник тимолової проби.

Результати та обговорення

Введення до комплексної терапії L-орнітин-L-аспартату і УДХК сприяло виразнішому зниженню виявів печінкової енцефалопатії. Про це, зокрема, свідчать результати тесту зв'язку чисел, на виконання якого після лікування у таких хворих було затрачено $(48,7 \pm 3,1)$ с ($p < 0,01$), що характерно для I стадії енцефалопатії, хоча до лікування виконання згаданого тесту займало $(101,3 \pm 4,8)$ с. У хворих, що отримували базисну терапію, цей показник теж зменшився з $(101,3 \pm 4,5)$ до $(80,6 \pm 2,7)$ с, що відповідає II стадії печінкової енцефалопатії.

Показники шкали коми Глазго під впливом комплексної терапії з призначенням L-орнітин-L-аспартату та УДХК зросли з $(6,8 \pm 0,5)$ до $(9,7 \pm 0,4)$ бала, а під впливом базисної терапії — з $(5,8 \pm 0,5)$ до $(9,0 \pm 0,3)$ бала, й істотної різниці між групами не помічено. Введення до комплексної терапії L-орнітин-L-аспартату і УДХК сприяло зниженню концентрації сечовини у крові в 1,7 разу — з $(14,8 \pm 1,1)$ до $(8,6 \pm 0,5)$ ммоль/л, а у обстежених з ЦП, що приймали базисну терапію, — лише в 1,3 разу, тобто з $(15,3 \pm 1,0)$ до $(11,4 \pm 0,5)$ ммоль/л. Зниження рівня сечовини після курсового внутрішньовенного введення L-орнітин-L-аспартату зауважили й інші дослідники [1], а коли в склад комплексної терапії не входив L-орнітин-L-аспартат, позитивна динаміка рівня сечовини на тлі інтенсивного лікування спостерігалася значно пізніше.

Рівень середньомолекулярних пептидів у крові як показника «синдрому метаболічної інтоксикації» у хворих обох груп після лікування знизився. Під впливом L-орнітин-L-аспартату та УДХК концентрація нуклеотидних середньомолекулярних пептидів зменшилася з $(0,536 \pm 0,02)$ до $(0,439 \pm 0,011)$ ум. од. ($p < 0,01$), а пептидних — з $(0,368 \pm 0,01)$ до $(0,326 \pm 0,006)$ ум. од. ($p < 0,01$). Водночас під впливом базисної терапії концентрація нуклеотидних середніх молекул знизилася

ещо меншою мірою — з $(0,53 \pm 0,016)$ до $(0,484 \pm 0,008)$ ум. од. ($p < 0,05$), а пептидних не змінилася — з $(0,386 \pm 0,008)$ до $(0,367 \pm 0,017)$ ум. од. Дослідженнями [3] встановлено, що глутаргін, який входив до базової терапії, здатний зменшувати рівень «середньомолекулярних пептидів», а введення L-орнітин-L-аспартату і УДХК здатне значно підсилити цей ефект.

Комплексна терапія з уведенням L-орнітин-L-аспартату і УДХК також сприяла зменшенню жовтушності шкіри і слизових оболонок у хворих на ЦП, про що свідчить зниження концентрації загального білірубину в крові в 2,5 разу — з $(150,3 \pm 18,5)$ до $(60,2 \pm 4,1)$ мкмоль/л ($p < 0,001$), водночас як під впливом базисної терапії вміст загального білірубину в крові зменшився лише в 1,6 разу — з $(134,2 \pm 7,7)$ до $(81,6 \pm 4,4)$ мкмоль/л.

З інших показників функціонального стану печінки під впливом L-орнітин-L-аспартату в комбінації з УДХК концентрація АЛТ знизилася в 1,9 разу — з $(1,85 \pm 0,16)$ до $(0,97 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,001$), а під впливом базисної терапії — в 1,3 разу — з $(3,156 \pm 0,12)$ до $(1,18 \pm 0,09)$ ммоль/л. Показник АСТ у хворих, що отримували комплексну терапію, зменшився з $(1,5 \pm 0,098)$ до $(0,79 \pm 0,05)$ ммоль/л, а під дією базисної терапії — з $(1,34 \pm 0,06)$ до $(0,99 \pm 0,05)$ ммоль/л. Зменшення виявів цитолітичного синдрому під впливом L-орнітин-L-аспартату на 33 % у хворих на ЦП помітили й інші дослідники [6]. Показник тимолової проби у хворих, що отримували L-орнітин-L-аспартат та УДХК, знизився з $(8,5 \pm 0,5)$ до $(5,3 \pm 0,3)$ од., а в разі призначення терапії, яка не містила цих засобів, вірогідно не змінився й становив $(8,5 \pm 0,5)$ до лікування і $(7,5 \pm 0,5)$ од. після нього. Поряд зі зменшенням жовтяниці у хворих під впливом L-орнітин-L-аспартату і УДХК в сироватці крові знизилася концентрація основної фосфатази з $(259 \pm 15,1)$ до $(193,4 \pm 6,9)$ од./л ($p < 0,01$), а на тлі базисної терапії зауважено лише тенденцію до зниження — з $(244,4 \pm 13,2)$ до $(212,3 \pm 9,4)$ од./л після лікування ($p > 0,05$). Про позитивний вплив комплексної терапії із застосуванням L-орнітин-L-аспартату на рівень маркерів мезенхімально-запального і синдрому холестазу у хворих на алкогольну хворобу печінки також свідчать результати досліджень інших авторів [7].

Таким чином, введення в комплексну терапію хворих на ЦП класу В за шкалою Child-Pugh L-орнітин-L-аспартату в поєднанні з УДХК сприяє зменшенню ознак печінкової енцефалопатії, холестазу, ендогенної інтоксикації та поліпшує функціональний стан печінки.

Список літератури

1. Алексеев А.А., Ушакова Т.А., Тюриков Ю.И., Манютина Н.Б. Изучение влияния препарата «Гепта-Мерц» на функциональное состояние печени и разработка методики его применения у тяжелообожженных пациентов // Комбустиология.— 2003.— № 16—17 // <http://www.burn.ru/all/numbers/show-id-3539/-2003>.
2. Алкогольно-вирусные заболевания печени / Ивашкин В.Т., Маевская М.В.— М.: Литера, 2007.— 160 с.
3. Бабак О.Я., Фролов В.М. Вплив глутаргін та ентеросорбції на показники клітинного імунітету та рівень «середніх молекул» у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з хронічним неспецифічним реактивним гепатитом // Укр. мед. альманах.— 2004.— Т. 7, № 31.— С. 13—15.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной.— М.: Гэотар-Медиа, 2008.— 704 с.
5. Громашевська Л.Л. Особливості біохімічних досліджень при вірусних гепатитах В і С: минуле, теперішнє, майбутнє // Лабор. діагностика.— 2001.— № 3.— С. 3—11.
6. Грюнграф К., Ламберт-Бауман Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 2 (40).— С. 59—66.
7. Денисюк Я.С., Бичков М.А. Эффективность застосування гепатопротектора «Гепта-Мерц» у лікуванні хворих на алкогольну хворобу печінки // <http://www.gastro.org.ua/sbornik-2006-glava-4-06/-2006>.
8. Маев И.В., Гуревич К.Г. Лечение и профилактика печеночной энцефалопатии гепатопротекторами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2001.— Т. XI, № 4.— С. 41—45.
9. Новикова Р.И., Тюменцева С.Г. Печеночная недостаточность // Диагностика і лікування.— 2002.— № 2.— С. 42—47.
10. Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и др. Этиологические факторы циррозов печени с летальными исходами // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 2005.— Т. 15, № 2.— С. 68—72.
11. Подымова С.Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика, лечение // <http://www.nedug.ru/lib/lit/therap/01oct/therap.153>.
12. Bacon B.R., Bisceglie A.M. Liver disease diagnosis and management.— NY etc: Livingstone, 2000.— 481 p.
13. Feher J., Lang I., Guogl A. et al. Effect of ornithine-aspartate infusion on elevated serum ammonia concentration in cirrhotic patients — results of a randomized, placebo-controlled double-blind multicentre trail // Med. Sci. Monit.— 1997.— 3 (5).
14. Seitz H.K., Poschl G. Alkohol und liver // Ther. Umsch.— 2000.— Vol. 57, N 4.— P. 227—231.

В.Г. Мищук, Т.І. Маковецкая, Е.И. Лапковский, А.И. Гоцуляк

Эффективность L-орнитин-L-аспартата в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой при циррозе печени

В статье представлены результаты лечения цирроза печени (класс В по шкале Child-Pugh) с включением в комплексную терапию L-орнитин-L-аспартата и урсодезоксихолевой кислоты. По сравнению с контрольной группой, получавшей традиционное лечение, выявлено более выраженное снижение симптомов печеночной энцефалопатии, концентрации мочевины в крови, уровня среднемолекулярных пептидов, желтушности кожи и видимых слизистых оболочек, улучшение функционального состояния печени.

V.G. Mishchuk, T.I. Makovetska, E.Y. Lapkovskiy, A.I. Gotsulyak

Efficacy of L-ornitin-L-aspartate in combination with ursodeoxycholic acid at liver cirrhosis

The article presents results of the liver cirrhosis (class B after Child-Pugh) treatment with inclusion of L-ornithine-L-aspartate and ursodeoxycholic acid in the complex therapy. Comparison with the control group of patients, received the standard treatment for liver cirrhosis, showed more expressed decrease of symptoms of hepatic encephalopathy, blood urea concentration, levels of the middle-molecular peptides, diminishing of the skin and mucous icteritiousness, and improvement of the liver function.

Контактна інформація

Мищук Василь Григорович, д. мед. н, професор кафедри
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Матейки, 22

Стаття надійшла до редакції 12 листопада 2009 р.