

УДК: 616.36 – 004 – 008. 64 ] – 085:577.112.385

**ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ L-АРГІНІНУ «ТІВОРТІН» У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПЕЧІНКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ****Русин В.І., Авдєєв В.В., Сірчак Є.С., Пошегорова Н.В.***Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** в роботі представлені результати впливу препарату «Тівортін» (L-аргінін) на ступінь печінкової енцефалопатії у хворих із цирозом печінки, ускладненим печінковою недостатністю та кровотечами з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка у 36 хворих. Застосування препарату «Тівортін» приводить до зменшення ступеня печінкової енцефалопатії у хворих із хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки. У хворих з кровотечами із варикозно розширених вен стравоходу та шлунка застосування тівортіну дозволяє зменшити прояви печінкової енцефалопатії на 33%, проти 15% у хворих без кровотеч.

**Ключові слова:** цироз печінки, печінкова енцефалопатія, препарат «Тівортін» (L-аргінін).

**Вступ.** За останні роки серед причин смертності на перший план виходить патологія печінки, яка підступна багатьма моментами: великою кількістю уражених (за даними ВОЗ), на Землі, за різними підрахунками, налічується близько двох мільярдів людей інфікованих вірусними гепатитами), що створює небезпеку подальшого розповсюдження хвороби; довготривалим латентним перебігом хвороби, в результаті чого хворі звертаються за допомогою вже на пізніх етапах, коли медицина не в змозі локалізувати процеси ні в печінці, ні в організмі; різким зниженням якості життя як пацієнтів, так і їх оточуючих [6].

Лікування хворих із хронічною печінковою недостатністю – складний та довготривалий процес. Особливо важко стабілізувати стан хворих, у яких розвинулись ускладнення: печінкова енцефалопатія (ПЕ), кровотеча із варикозно розширених вен (ВРВ) стравоходу та шлунка, портальна гіпертензія з асцитом та розвитком абдомінального компартмент-синдрому, гепаторенальний синдром та інші. З розвитком ускладнень прогноз перебігу хвороби стає песимістичним: наприклад, при кровотечах із ВРВ стравоходу та шлунка летальність складає у хворих в стадії компенсації – 30%, а у хворих у декомпенсації – 70%. У хворих із розвитком гепаторенального синдрому летальність доходить до 100%. В той же час в арсеналі лікарів не так багато медикаментозних препаратів, які були б і ефективними, і доступними, і простими у застосуванні при наявності ускладнень, що потребують термінового лікування, наприклад, кровотечі з ВРВ стравоходу та шлунка [1, 4].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив препарату «Тівортін» (L-аргінін) на ступінь печінкової енцефалопатії у хворих із цирозом печінки, ускладненим печінковою недостатністю та кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка.

**Матеріали та методи.** У хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. Андрія Новака за період із травня 2008 по березень 2010 року знаходились на лікуванні 66 пацієнтів із хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки.

Хворі були розділені на дві групи: першу групу склали хворі з хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки, ускладненою кровотечею з ВРВ стравоходу та шлунка. До другої групи увійшли хворі з хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки без кровотеч із ВРВ стравоходу та шлунка.

Крім того, кожна група була поділена на дві підгрупи: А і В. Пацієнти із підгруп 1А і 2А отримували в комплексі лікування тівортін наступними дозами: перші 3 доби по 100 мл двічі на добу, потім протягом семи діб – по 100 мл на добу. Пацієнти із підгруп 1В і 2В тівортін не отримували.

Функціональний стан печінки визначався за класифікацією Child – Turcotte в модифікації Pugh.

У першій групі було 38 хворих (20 – підгрупа А і 18 – підгрупа В). В підгрупі А в стадії субкомпенсації ЦП було 12 хворих та в стадії декомпенсації – вісім; у підгрупі В у стадії субкомпенсації – десять хворих та в стадії декомпенсації – вісім.

До другої групи відносились 28 хворих (16 хворих – підгрупа А і 12 хворих – підгрупа В). У підгрупі А в стадії компенсації ЦП було семеро хворих, у стадії субкомпенсації – шестеро хворих та в стадії декомпенсації – троє; в підгрупі В у стадії компенсації – п'ятеро хворих, у стадії субкомпенсації – четверо та в стадії декомпенсації – троє.

Групи та підгрупи хворих були репрезентативні за статтю, віком, рівнем освіти.

Печінкову енцефалопатію за стадіями визначали залежно від змін свідомості, інтелекту, поведінки та нервово-м'язових порушень, а саме: 0 стадія (латентна ПЕ), I стадія (легка ПЕ), II стадія (середня ПЕ), III стадія (важка ПЕ) та IV стадія (кома) (по Івашкіну В.Т.) [5]. Визначення ступеня ПЕ проводили на початку лікування та на 10 добу після початку лікування.

При аналізі ЕЕГ звертали увагу на вираженість домінуючого ритму, його регулярність та симетрію, зональність розподілу головних ритмів та їх амплітудне співвідношення, присутність патологічних хвиль. У хворих із ПЕ на ЕЕГ з'являються

зміни у вигляді повільних високоамплітудних трифазних хвиль, фонові частоти альфа-хвиль знижуються до 8,5 коливання за секунду і менше.

Для визначення стану когнітивних функцій ми застосовували нейропсихометричне тестування: тест зв'язування чисел (оцінювали час проведення та кількість допущених помилок), тест копіювання ліній (оцінювали час виконання та конструктивну апраксію), символно-числовий тест (оцінювали число вірних символів), тест «числовий квадрат» (оцінювали число вірних відповідей), шкалу самооцінки Ч.Д. Спілберга та Ю.Л. Ханіна (оцінювали рівень особистої та реактивної тривожності).

Нейропсихометричне тестування у пацієнтів першої групи проводили лише після зупинки кро-

вотечі та компенсації рівня гемоглобіну вище 80 г/л (в середньому через 2,5 доби).

В дослідження не включались хворі, які не дожили до другого визначення ступеня ПЕ (після лікування), а також хворі з розвитком гепаторенального синдрому.

Всім хворим проводилось однакове стандартне лікування згідно з загальноприйнятими протоколами (крім застосування тівортину). Хворим першої групи проводились заходи щодо зупинки кровотечі та ліквідації анемії.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У 20 хворих із 1А підгрупи до лікування семеро пацієнтів мали І стадію ПЕ, 13 – другу. Після лікування з включенням тівортину у двох хворих ПЕ була відсутня, шестеро пацієнтів мали латентну ПЕ, шестеро – І стадію ПЕ і ще шестеро – другу стадію ПЕ (рис. 1).

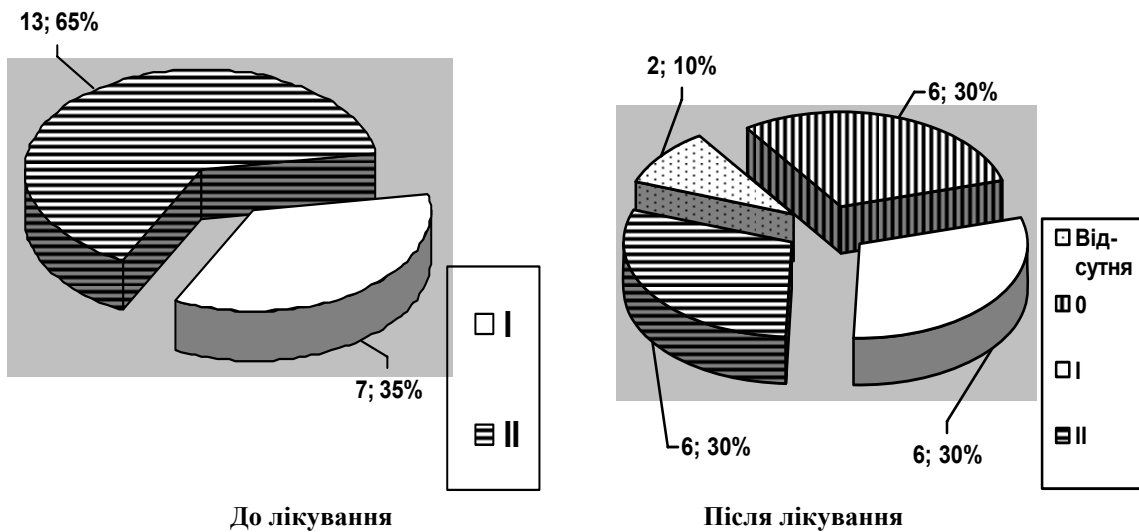


Рис. 1. Ступінь печінкової енцефалопатії до та після лікування у хворих 1А підгрупи (n – 20).

Упродовж перших діб ефект від застосування тівортину спостерігався практично відразу ж по закінченню переливання препарату, але він носив хвилеподібний характер – через деякий час наставало певне погіршення до наступного введення препарату.

У 8 хворих із 1В підгрупи мали ПЕ І стадії, 10 – другу. Стан хворих із підгрупи 1В після лікування також покращився: до першої стадії ПЕ відносились 10 хворих, до другої – семеро хворих, а також один пацієнт із латентним перебігом ПЕ (рис. 2).

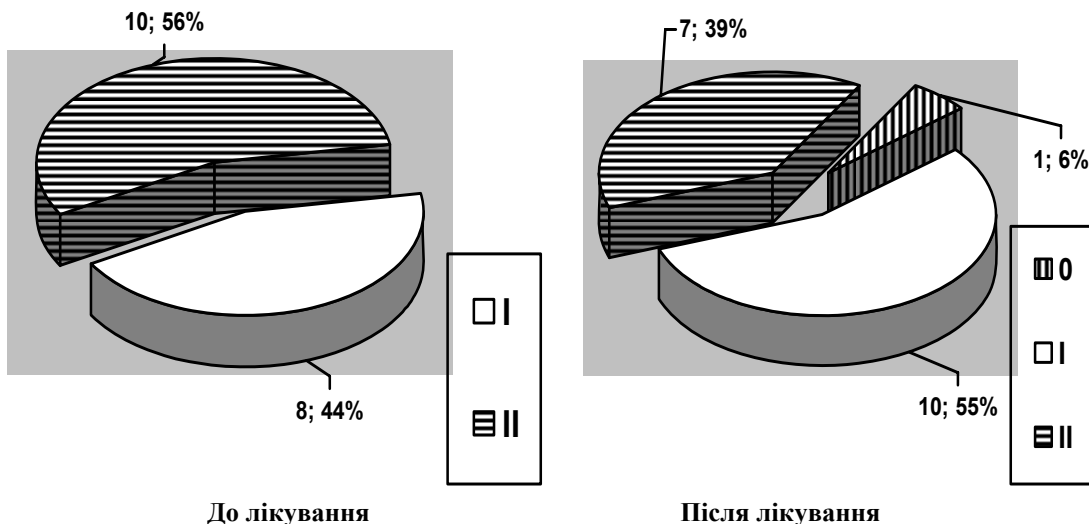


Рис. 2. Ступінь печінкової енцефалопатії до та після лікування у хворих 1В підгрупи (n – 18).

До лікування хворих 2А підгрупи: у 12 хворих діагностували латентний перебіг ПЕ, у чотирьох – I стадію ПЕ. Після лікування у хворих зменшились

явища ПЕ, збільшилась кількість хворих без ПЕ (2 пацієнти). У 11 хворих була латентна ПЕ, а у трьох – перша стадія ПЕ (рис. 3).

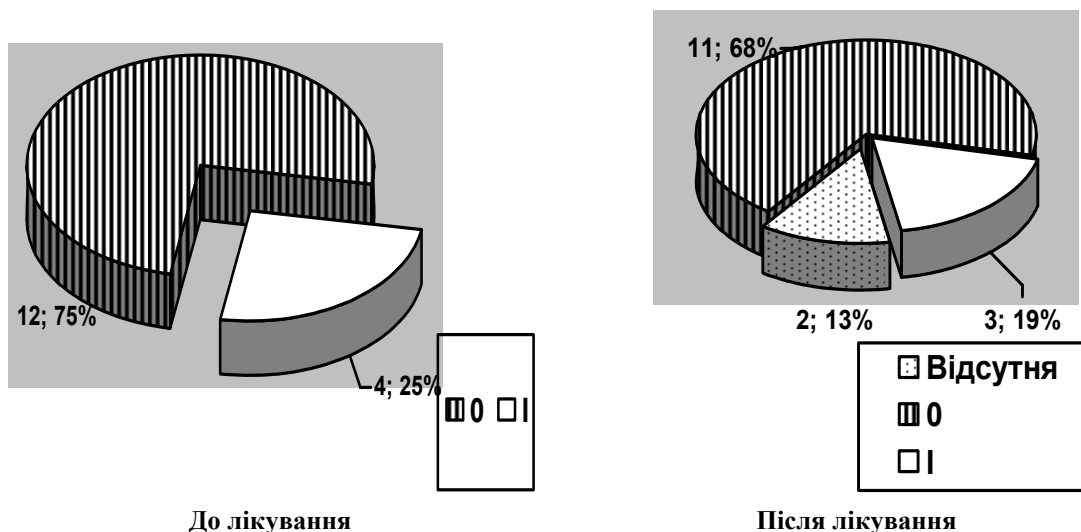


Рис.3. Ступінь печінкової енцефалопатії до та після лікування у хворих 2А підгрупи (n – 16).

Незначне покращення ситуації з ПЕ спостерігалось нами і у хворих 2В підгрупи. До лікування з латентним перебігом ПЕ було дев'ять хворих і чет-

веро мали I стадію ПЕ. Після лікування до латентної ПЕ відносились вісім хворих, до I стадії ПЕ – четверо, а також один пацієнт без явищ ПЕ (рис. 4).

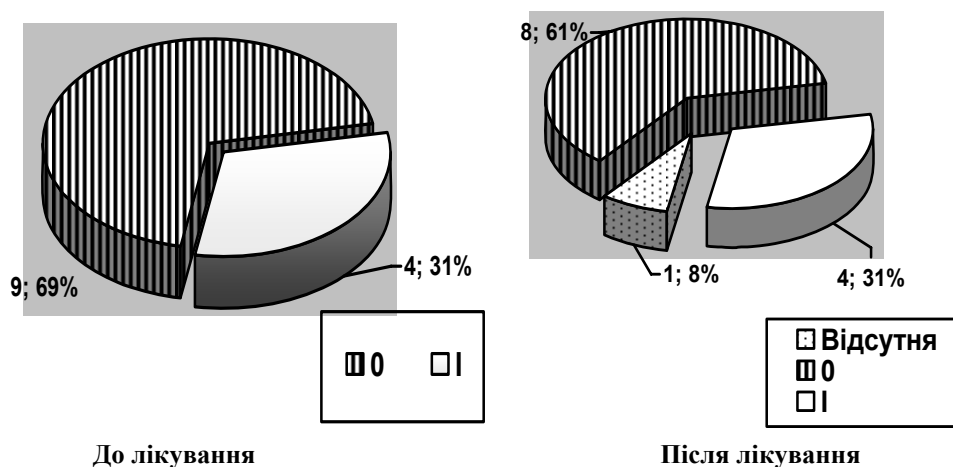


Рис.4. Ступінь печінкової енцефалопатії до та після лікування у хворих 2В підгрупи (n – 12)

З метою проведення аналізу отриманих результатів кожній стадії ПЕ було присвоєно бали (відсутність ПЕ – 0 балів, латентна ПЕ – 1 бал, I стадія ПЕ – 2 бали, II стадія ПЕ – 3 бали, III стадія ПЕ – 4 бали і IV стадія ПЕ – 5 балів). Кожному хворому відповідно нараховувались бали до та після лікування і вираховували середню арифметичну для кожної підгрупи.

В підгрупі 1А до лікування середній бал був 2,65, а після лікування – 1,80. Покращення склало приблизно 33%. У хворих із підгрупи 1В середній бал покращився із 2,5 до 2,3, тобто на 8%. Застосування тівортину дало покращення результатів у

групі хворих із кровотечами із ВРВ стравоходу та шлунка на 25%.

В підгрупі 2А динаміка середнього бала була наступною: до лікування 1,25, після лікування – 1,06, що склало 15%. В той же час у хворих із підгрупи 2В показник покращився із 1,41 до 1,33 (на 6%). В другій групі застосування тівортину покращило результати на 9%.

При кровотечі із ВРВ у шлунково-кишковий тракт потрапляє велика кількість крові, тобто білка, який починає розщеплюватися під дією ферментів та мікроорганізмів з утворенням великої кількості токсичних сполук, головна роль серед яких належить

аміаку. Уражена печінка не в змозі нейтралізувати всі ці токсичні сполуки – вони потрапляють у загальний кровообіг, отруюючи весь організм. Передусім страждає головний мозок – розвивається печінкова енцефалопатія або поглиблюється її ступінь.



Відповідно, однією із складових частин комплексу лікування ПЕ на фоні кровотечі із ВРВ стравоходу та шлунка можуть бути препарати аспарагінової кислоти, які стимулюють знешкодження аміаку в циклі сечовиноутворення.

До того ж, препарати аспарагінової кислоти та L-аргініну (який в організмі гідролізується з утворенням аспарагінової кислоти) ініціюють підвищення активності NO – синтетази і, відповідно, утворення оксиду азоту. NO відіграє важливу роль у біорегуляції організму, будучи одним із найбільш дрібних відомих молекул – біологічних месенджерів. Ефекти NO регулюються виключно його концентрацією та стабільністю, він легко проникає крізь біологічні мембрани, йому не потрібні каналні або рецептори. Оксид азоту швидко окислюється з утворенням нітратів та нітритів, тому його біологічні ефекти обмежені місцем утворення. Фізіологічна роль оксиду азоту полягає в релаксації кровоносних судин, гладкої мускулатури трахеї, шлунка, кишківника, сечового міхура, матки та ін. [2, 3].

Оксид азоту покращує мікроциркуляцію і портальний кровообіг у печінці. Але при наявності вираженої печінкової недостатності та важкої ПЕ, гепаторенального синдрому надмірне утворення NO призводить до погіршення стану через те, що при декомпенсації печінкової недостатності різко підвищується продукція кишкових ендотоксинів, і, відповідно, утворення ендогенного оксиду азоту. Крім того, оксид азоту є потужним периферійним вазоділататором і при розвитку гепаторенального синдрому може погіршити стан хворого, поглибити олігурію і ступінь ниркової недостатності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева С.П. Цирроз печени и его осложнения. / С.П. Алексеева, М.А. Курышова / – Н.Новгород, 2004. – 96 с.
2. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. / Ю.И.Головченко, М.А. Трещинская / – 2008. – Consilium medicum Ukraina, №11. – С. 38–40.
3. Гуревич М.А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопroteкции. /М.А. Гуревич, Н.В. Стуров// Трудный пациент. – 2006. – №3. – С. 23–29.
4. Декомпенсований цирроз печінки / [В.І. Русин, В.О. Сипливиий, А.В. Русин та ін.] – Ужгород, 2006. – 229 с.
5. Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции. / В. Т. Ивашкин, М. Ю. Надина, А.О. Буеверов // Рецепт. — 2008. — № 2. —С. 147-150.
6. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити від А до SEN / В.Г. Порохницький. – К.: Оранта, 2005. – 192 с.

## SUMMARY

APPLICATION OF PREPARATION OF L – ARGININ "TIVORTIN" IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATIC INSUFFICIENCY ON A BACKGROUND A HEPATOCIRRHOSIS

Rusyn V.I., Avdeyev V.V., Sirchak E.S., Poshegorova N.V.

In work represented the results of influence of preparation of "Tivortin" (L -arginin) are presented on the degree of hepatic encephalopathy for patients with a hepatocirrhosis, complicated by hepatic insufficiency and bleeding from the varicose extended veins of gullet and stomach at 36 patients. Application of preparation of "Tivortin" results in diminishing of degree of hepatic encephalopathy for patients with chronic hepatic insufficiency on a background a hepatocirrhosis. For patients with bleeding from the varicose extended veins of gullet and stomach application of "Tivortin" diminishes the degree of hepatic encephalopathy on 33%, for patients without bleeding – on 15%.

**Key words:** hepatocirrhosis, hepatic encephalopathy, preparation of "Tivortin" (L -arginin)

В мітохондріях та цитозолі гепатоцитів відбувається знешкодження аміаку в циклі Кребса – Хензелейта (цикл утворення сечовини), який відбувається із затратою енергії та аспарагінової кислоти. Сумарне рівняння циклу має наступний вигляд:

Таким чином, аналізуючи отримані нами дані, застосування L-аргініну (тівортін) покращує результати лікування, зменшує, а в ряді випадків, зовсім усуває прояви ПЕ. Ефект від включення тівортину в комплекс лікування хворих із кровотечами із ВРВ стравоходу та шлунка на фоні хронічної печінкової недостатності, цирозу печінки, вищий і складає 33%. Можливо, це пояснюється тим, що при кровотечах до хронічного приєднується і гострий компонент – це призводить до розвитку та погіршення не тільки ПЕ, а й печінкової недостатності загалом. Відповідно, вчасно і вірно розпочате лікування приводить до регресу цих проявів. Аспарагінова кислота допомагає нейтралізувати надмірно утворений аміак, мобілізує невеликі резерви хворої печінки.

Менш ефективно застосування тівортину у хворих із хронічною печінковою недостатністю без кровотеч. Але в даному випадку ми ведемо боротьбу навіть за мінімальні позитивні результати – і на 15% зменшення проявів ПЕ, і, відповідно, покращення якості життя цих пацієнтів та їх оточуючих дає нам підстави на включення препаратів цієї групи в комплексне лікування такої складної хвороби, як цироз печінки, ускладнений печінковою недостатністю.

**Висновки.** Застосування препарату тівортін приводить до зменшення ступеня ПЕ у хворих із хронічною печінковою недостатністю на фоні цирозу печінки.

У хворих із кровотечами із ВРВ стравоходу та шлунка застосування тівортину дозволяє зменшити прояви ПЕ на 33%, проти 15% у хворих без кровотеч.