

**Сведения об авторах статьи:**

**Волвач Лариса Васильевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической медицины ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: larisa\_volevach@mail.ru.  
**Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна** – к.м.н., доцент кафедры поликлинической медицины ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: slasg@mail.ru.  
**Иксанова Галина Розловна** – к.м.н., доцент кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.  
**Быченкова Марина Анатольевна** – аспирант кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3.  
**Газиева Айгуль Тахировна** – аспирант кафедры поликлинической медицины ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 45000, г. Уфа, ул. Ленина 3.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / Буеверов А.О., Ешану В.С, Маевская М.В. Ивашкин В.Т. // Клини. перспект. гастроэнтерологии, гепатологии. – 2008. – № 1. – С. 2–7.
2. Маев, И.В. Патогенетические механизмы формирования патологии гепатобилиарной патологии у больных с метаболическим синдромом и пути их коррекции// Гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 24–27.
3. Ткач, С.М. Гастроэнтерологические последствия избыточной массы тела и ожирения// Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. – 2007. – Т. 20, №1. – С. 54–55.
4. Schirmer B.D. Cholelithiasis and cholecystitis / B.D. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // J. Long Term. Eff. Med. Implants. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 329–38.
5. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Догадин С.А. Показатели липидного состава сыворотки крови и желчи при заболеваниях желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом// Терапевтический архив. – 2005. – Т.77, №2. – С. 15–18.

УДК 616.37 – 002.1 - 08

© В.С. Тарасенко, С.В. Кретинин, С.А. Образцова, Ж.Ж. Шуланова, Ф.В. Басов, Е.В. Малицкая, 2014

В.С. Тарасенко, С.В. Кретинин, С.А. Образцова,  
Ж.Ж. Шуланова, Ф.В. Басов, Е.В. Малицкая

### **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГЕПА-МЕРЦ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**

*ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», г. Оренбург  
ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»  
Минздрава России, г. Оренбург*

В ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» №1 г. Оренбурга было проведено комплексное обследование и лечение 74 больных с острым панкреатитом. У всех больных диагноз острого панкреатита был верифицирован клинически и с учетом данных ультразвукового исследования органов брюшной полости. Все больные получали терапию в хирургическом стационаре. Наряду с назначением всем больным препаратов базисной терапии, включающей инфузионную, дезинтоксикационную, спазмолитическую, антибактериальную, антиферментную, цитостатическую терапии, симптоматическое лечение, 37 больных получали L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц), который относится к группе гепатопротективных средств. На фоне и после курса лечения L-орнитин-L-аспартатом проводилась сравнительная оценка клинико-биохимических данных и результатов теста связи чисел. Результаты проведенного исследования показали, что L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) способствует нормализации биохимических показателей, уменьшает проявления печеночной энцефалопатии у больных с острым панкреатитом, что доказывает эффективность L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц), целесообразность и перспективность его применения при лечении больных с острым панкреатитом.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, цитолитический синдром, гепатотропный синдром, гепатопротектор, L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц).

V.S. Tarasenko, S.V. Kretynin, S.A. Obratsova,  
Zh.Zh. Shulanova, F.V. Basov, E.V. Malitskaya

### **EXPERIENCE OF HEPA-MERZ USE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS**

In city emergency hospital №1 of Orenburg a complex examination and treatment of 74 patients with acute pancreatitis has been held. In all cases the diagnosis of acute pancreatitis was clinically verified and ultrasound investigation of abdominal organs was carried out. All the patients were treated in the surgical department. Along with medicines of basic treatment including infusion, detoxifying, spasmolytic, antibacterial, antienzyme, cytostatic therapies and symptomatic therapy, 37 patients received L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz), belonging to the group of hepatoprotectives. During and after treatment by L-ornithine-L-aspartate a comparative evaluation of clinical and biochemical data and results of number-connection test have been made. The results of the study show that L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz) contributes to the normalization of biochemical parameters, reduces symptoms of hepatic encephalopathy in patients with acute pancreatitis. This proves the effectiveness of L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz), expediency and efficiency of its application in treatment of patients with acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, cytolytic syndrome, hepatic syndrome, hepatoprotector, L-ornithine-L-aspartate (HEPA-Merz).

Лечение острого панкреатита (ОП) остается одним из наиболее актуальных вопросов современной неотложной абдоминальной хирургии. Заболеваемость из года в год неуклонно растет и, по мировым статистическим данным, варьирует от 23,8 до 58,0 % в год [2,14]. Больные с ОП составляют 5,0-10,0% от общего числа пациентов ургентного

хирургического профиля, из них у 15,0-20,0% развитие заболевания носит выраженный деструктивный, некротический характер [7,16].

ОП представляет собой асептическое воспаление, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов, стромы железы и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы, присоединением вторичной гнойной инфекции, развитием панкреатогенной токсемии, шока, полиорганной недостаточности [13].

Летальность при ОП, несмотря на применение современных методик консервативного и оперативного лечения, остается очень высокой: 7,0-15,0% – общая, 40,0-70,0% – при деструктивных формах [1,15].

Основным этиологическим фактором в развитии ОП являются поражения внепеченочных желчных путей. ОП билиарной этиологии встречается в 45,0% наблюдений. В этом случае ведущим фактором патогенеза является нарушение оттока панкреатического секрета и развитие внутрипротоковой гипертензии [4,16].

Второй по частоте предпосылкой развития ОП является хронический алкоголизм, употребление суррогатов алкоголя. На этом фоне нарушение дренажной функции панкреатических протоков приводит к повышению внутрипротокового давления. С алкоголизмом связывают и токсическое повреждение поджелудочной железы, нарушение функции печени, извращение синтеза ферментов.

По современным представлениям [4,5,8], ОП любой тяжести начинается с повреждения определенной критической массы панкреатоцитов. Внутриорганный активация протео- и липолитических ферментов приводит к каскадному высвобождению кининов и цитокинов, приводящих к резкому повышению сосудистой проницаемости. В последующем развиваются отёк стромы железы, сдавление сосудов, вторичная ишемия и некроз паренхимы, протекающие в условиях так называемого “окислительного стресса” (сочетание синдромов гипоксии и гиперпероксидации). Потеря воды, белка и электролитов при этом ведет к увеличению вязкости крови и клинически выражается в синдроме эксикоза. Ишемизированная ткань железы и экссудат служат источниками токсикоза (“медиаторно-цитокиновая буря”), приводящего к полиорганной недостаточности и шоку.

У 24-86% больных ОП развивается функциональная недостаточность печени, что значительно усугубляет течение заболевания и ухудшает его прогноз [3,11].

При ОП в печень из системной циркуляции поступают экзо- и эндотоксины, которые взаимодействуют с клетками эндотелиальной выстилки синусоидов. Результатом взаимодействия является снижение тока крови за счет прекапиллярной констрикции вследствие увеличения выработки гладкомышечного альфа-актина [18,20,21]. Одновременно увеличивается продукция провоспалительных цитокинов и происходит высвобождение большого количества перекиси водорода, активных радикалов кислорода. Запускаются процессы свободнорадикального действия на клеточные мембраны гепатоцитов, что способствует нарушению их целостности и проявлению цитолитического синдрома. Одновременно активизирующее действие цитокинов способствует повышению прокоагулянтной активности эндотелия и внутрисосудистой гиперкоагуляции, которая усугубляет процессы нарушения внутрипеченочной гемодинамики [9].

Многие авторы рассматривают обнаруженный феномен как тонкий регуляторный механизм, направленный на временную изоляцию паренхимы печени от соприкосновения с чрезвычайными раздражителями. Однако состояние гипертонуса, которое, по видимому, наблюдается при панкреонекрозе, из защитного может стать основой для развития патологического процесса в паренхиме в результате ишемии и гипоксии.

Клинико-лабораторные проявления возникающего гепатотропного синдрома подтверждаются патоморфологическими изменениями в виде картины острого гепатита. Ведущей причиной функциональных изменений печени при ОП являются развивающиеся глубокие микроциркуляторные расстройства, дегенеративно-дистрофические изменения гепатоцитов и декомпенсация механизмов репарации.

Эндогенная интоксикация при ОП имеет многокомпонентный характер. В период гемодинамических расстройств на первый план выступают ферментемия, активация калликреин-кининовой системы и каскада арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов, что приводит к выраженному синдрому эндотоксикоза, получившему название синдрома панкреатогенной токсемии [13]. В период функциональной недостаточности паренхиматозных органов преобладает накопление конечных и промежуточных продуктов катаболизма различных веществ. Токсическое действие на печень сопровождается нарушениями ее функций, та-

ких как белковый, углеводный, жировой, желчный и билирубиновый обмен, а также детоксикации, эндокринной системы, водно-электролитного баланса, свертывания, гематологической и ретикулоэндотелиальной систем.

Многие исследователи едины только в том, что лечение ОП должно начинаться с комплексной патогенетической консервативной терапии. Ю.А. Нестеренко рекомендует в фазу токсемии для подавления ферментной токсемии использовать сандостатин, октреотид, даларгин, Н-2 блокаторы, введение 5-фторурацила в главный панкреатический проток, выведение цитотоксинов и ферментов из тканей и жидкостей организма путем внутривенного или внутриартериального форсированного диуреза.

Известно, что L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) на протяжении многих лет успешно применяется при лечении заболеваний печени. Уже в 60-70 гг. было доказано, что препарат способствует снижению концентрации аммиака благодаря усилению синтеза мочевины (на 80%) и усилению синтеза глутамина [19,21,22], уменьшая проявления печеночной энцефалопатии [6,10,12,23,24]. На фоне приема L-орнитин-L-аспартата отмечается снижение печеночных энзимов, указывающих на воспалительную активность, увеличивается синтез протеинов [6,25]. Рядом клиницистов было отмечено, что при остром токсическом поражении печени использование L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) приводило к стремительной нормализации клинико-лабораторных показателей, что нельзя было объяснить только вышеуказанным фармакологическим действием препарата. У больных при отеком и деструктивном панкреатите происходит нарушение различных функций печени, что в значительной степени ухудшает результаты лечения и часто является непосредственной причиной смерти.

Учитывая вышесказанное, мы посчитали перспективным использование L-орнитин-L-аспартата (Гепа-Мерц) фирмы Мерц, Германия не только для лечения гепатоэнцефалопатии, но и для лечения больных ОП, поскольку данным больным необходимы адекватная профилактика и лечение печеночной недостаточности.

#### **Материал и методы**

В ГБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи» г. Оренбурга было проведено комплексное обследование и лечение 74 больных с клиникой ОП. У всех больных диагноз ОП был верифицирован клини-

чески и с учетом данных ультразвукового исследования органов брюшной полости, где имели место изменения в поджелудочной железе по типу ОП. Обследуемые пациенты были в возрасте от 27 до 73 лет. Средний возраст пациентов составил 50,5 года. Все больные лечились консервативно в отделении экстренной хирургии. Наряду с назначением препаратов базисной терапии, включающей инфузионную, дезинтоксикационную, спазмолитическую, антибактериальную, антиферментную, цитостатическую терапии, симптоматическое лечение, 37 больных получали препарат Гепа-Мерц (Германия). Последний вводился внутривенно в дозе 2 ампулы ежедневно (10 г) в течение 5-7 дней с последующим приемом перорально в дозе 3 г 3 раза в день в течение 10 дней. На фоне и после курса лечения L-орнитин-L-аспартатом проводилась сравнительная оценка клинико-биохимических данных и результатов теста связи чисел. Контрольную группу составили 37 больных с ОП. Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

#### **Результаты и обсуждение**

Установлено, что у 37 больных, у которых до начала лечения были выявлены признаки клинико-биохимической активности и печеночной энцефалопатии, на фоне терапии L-орнитин-L-аспартатом (Гепа-Мерц) происходило уменьшение астеновегетативного и диспепсического синдрома, эмоциональной лабильности. В то время как в контрольной группе положительная динамика установлена лишь у 9 (24,3%) больных. У больных, получавших Гепа-Мерц, с 3-их суток отмечалось уменьшение болевого синдрома, с 4-х суток нормализовалась температура тела, в то время как у больных, не получавших Гепа-Мерц, уменьшение болей в животе имело место с 5-х суток пребывания в стационаре. Время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность, у больных, получавших L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц) уменьшилось с 60,0 до 40,0 с, тогда как в группе сравнения с 65,0 до 50,0 с. (рис. 1).

Степень тяжести состояния пациентов оценивали по шкале тяжести физиологического состояния SAPS II. У больных, получавших L-орнитин-L-аспартат (Гепа-Мерц), состояние улучшилось раньше, чем у больных контрольной группы (рис. 2).

Уменьшение клинических проявлений заболевания происходило на фоне нормализации клинико-лабораторных показателей. Наиболее значимые изменения у больных, получавших Гепа-Мерц, касались показателей

цитолитического синдрома – уменьшение значений АлАт, АсАт с 3-их суток от начала проводимого лечения (рис. 3, 4), холестатического синдрома – снижение активности щелочной фосфатазы и уровня билирубина (рис. 5), улучшения белково-синтетической функции печени – увеличение уровня альбумина, протромбинового индекса.

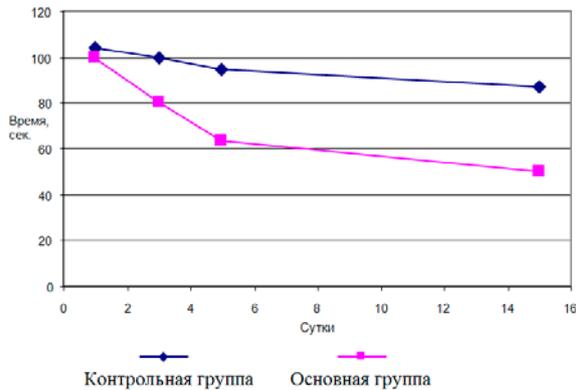


Рис. 1. Динамика тяжести состояния нервно-психической сферы у больных с суммарным баллом по SAPS II  $\geq 30$

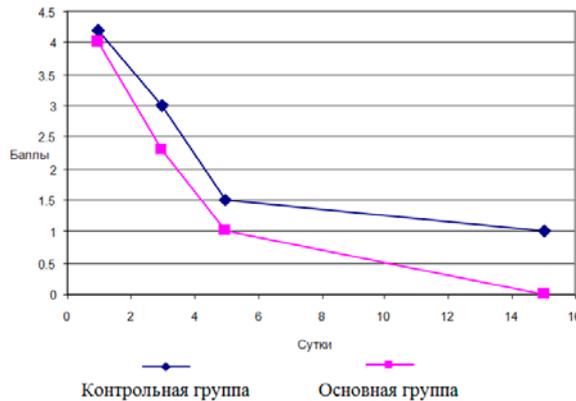


Рис. 2. Динамика тяжести состояния нервно-психической сферы у больных с суммарным баллом по SAPS II  $\leq 30$

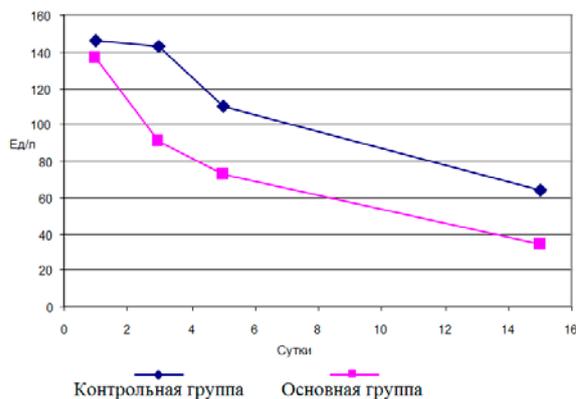


Рис. 3. Динамика содержания АлАТ у больных с суммарным баллом по SAPS II  $\geq 30$

Регресс заболевания у больных основной группы по клиническим показателям начался с 3-их суток применения препарата, в то время как в контрольной группе положительная динамика от проводимой тера-

пии имела место, начиная с 5-х суток с момента начала базисной терапии, а у 5 больных в связи с неэффективностью базисной терапии было выполнено оперативное лечение по экстренным показаниям: лапароскопическое дренирование брюшной полости, лапаротомия с различными объемами оперативного вмешательства.

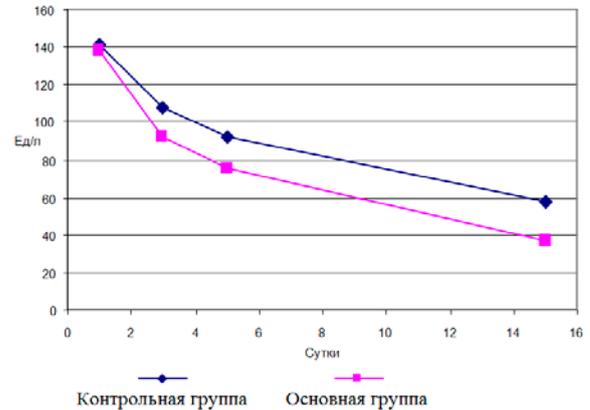


Рис. 4. Динамика содержания АсАТ у больных с суммарным баллом по SAPS II  $\geq 30$

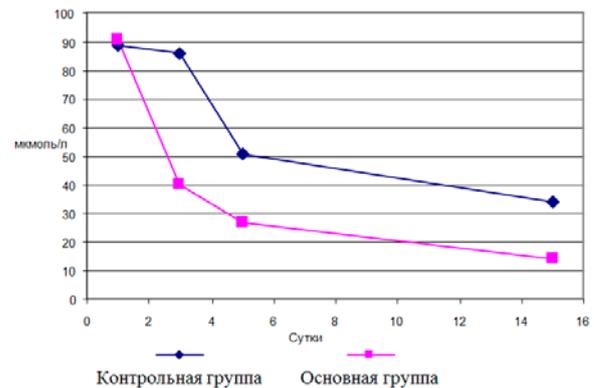


Рис. 5. Динамика содержания общего билирубина у больных с суммарным баллом по SAPS II  $\geq 30$

## Заключение

Таким образом, полученные нами результаты применения L-орнитина-L-аспартата у больных с ОП показывают, что данный препарат предположительно влияет на течение заболевания, способствует нормализации биохимических показателей (уменьшение цитолитического, холестатического синдрома, усиление белково-синтетической функции печени), уменьшает проявления печеночной энцефалопатии. По всей видимости, за счет этих патогенетических механизмов раннее включение L-орнитина-L-аспартата в схемы лечения больных ОП улучшает показатели комплексного лечения у данной категории пациентов. Изучение эффективности применения L-орнитина-L-аспартата (Гепа-Мерц) показывает целесообразность и перспективность применения препарата у больных ОП.

*Сведения об авторах статьи:*

**Тарасенко Валерий Семенович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: k\_gspstry@orgma.ru.  
**Кретьинин Сергей Владимирович** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: k\_gspstry@orgma.ru.  
**Образцова Светлана Анатольевна** – к.м.н., врач-хирург первой категории ГБУЗ ГКБ СМП №1 г. Оренбурга. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: k\_gspstry@orgma.ru.  
**Шуланова Жанна Жулдасгалеевна** – аспирант кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: shulanova@ya.ru.  
**Басов Федор Валерьевич** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, врач-хирург первой категории ГБУЗ ГКБ СМП №1 г. Оренбурга. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: k\_gspstry@orgma.ru.  
**Малицкая Елена Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, урологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. Тел./факс 8(3532)35-88-90. E-mail: k\_gspstry@orgma.ru.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Данилов, М.В. Хирургия поджелудочной железы / М.В. Данилов, В.Д. Федоров. – М., 1995. – 511 с.
2. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников. – СПб.: Питер, 2003. – 560 с.
3. Ковальчук, В.И. Неотложная панкреатология / В.И. Ковальчук, А.Л. Костюченко. – СПб.: Питер, 1994. – 416 с.
4. Костюченко, А.Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей, изд. 2-е, исправл. и допол. / А.Л. Костюченко, В.И. Филин. – СПб.: Издательство «Дан», 2000. – 480 с.
5. Радченко В.Г. Печеночная энцефалопатия: пособие для врачей / В.Г. Радченко, О.Н. Радченко. – СПб: СПбГМА, 2001. – 32 с.
6. Шалимов А. А., Радчиковский А. П., Нечитайло М. Е. Острый панкреатит и его осложнения. – Киев, 1990. – 272 с.
7. Диагностика и лечение острого панкреатита / Буянов В.М. [и др.] // Хирургия. – 1981. – № 10. – С. 60-64.
8. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. – М., 1995. – 511 с.
9. Ермолов С.Ю., Радченко В.Г., Шабров А.В., Ермолова Т.В. [и др.]. Дисфункция эндотелия печеночных гемокапилляров: оценка и коррекция гемодинамики в терапии хронических заболеваний печени // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н.Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – С.69-82.
10. Лопаткина Т.Н., Наместников Е.В. L-орнитин-L-аспартат в комплексной терапии порто-системной энцефалопатии // Сателлитный симпозиум «Заболевания печени и печеночная энцефалопатия». – М., 2002. – С. 3.
11. Эффективность применения гепатопротектора Гептрал в комплексном лечении больных с механической желтухой / М.А. Нартайлаков [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С.102-107.
12. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Лечение печеночной энцефалопатии препаратом Гепат-Мерц // Сателлитный симпозиум «Заболевания печени и печеночная энцефалопатия». – М., 2002. – С. 1-2.
13. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев В.Ю. Острый панкреатит. – М.: Медицина, 1983. – 240 с.
14. Савельев, В.С. Панкреонекроз. Состояние и перспектива / В.С. Савельев, В.А. Кубышкин // Хирургия. – № 6. – 1993. – С. 22-28.
15. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (проект) / В.С. Савельев [и др.] // Гастроэнтерология. – 2001. – № 3. – С. 273-279.
16. Лечебная тактика при панкреонекрозе / В.С. Савельев [и др.] // IX Всероссийский съезд хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 111-112.
17. Clemens, M.G. Regulation of sinusoidal perfusion: In vivo methodology and control by endothelins / M.G. Clemens, J.X. Zhang // Semin Liver Dis. – 1999. – P.383-396.
18. Endothelin-1 production by hepatic endothelial cells: Characterization and augmentation by endotoxin exposure / A.T. Eakes [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – 272. – P.605-611.
19. Treatment of cirrhotic rats with L-ornithin-aspartate enhances urea synthesis and lowers serum ammonia levels / R. Gebhardt [et al.] // J.Pharmacol. Exp. Ther. – 1997/ – № 283. – P.1-6.
20. Haussinger D. Hepatocyte heterogeneity in glutamine and ammonia metabolism and the role of an intercellular glutamine cycle during ureogenesis in perfused rat liver // Eur.J.Biochem. – 1983. – № 133. – P. 269-74.
21. The contraction of hepatic stellate cells stimulated with vasoactive substances / N. Kawada [et al.] // Eur. J. Biochem. – 1993. – 213. – P. 815-823.
22. Therapeutic efficacy of L-ornithin-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy:Results of a placebo-controlled double-blind study / G. Kircheis [et al.] // Hepatology. – 1997. – № 25. – P. 1351-60.
23. Effect of L-ornithin-L-aspartate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge:a double blind, placebo controlled trial / C.J. Rees [et al.] // GUT. – 2000. – № 47. – P. 571-574.
24. Ornithine-L-Aspartate in experimental portalsystemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action / C. Rose [et al.] // Metab.Brain Dis. – 1998. – № 13. – P. 147-157.
25. Oral L-ornithin-L-aspartate therapy of chronic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study / S. Stauch [et al.] // J.Hepatol. – 1998. – № 28. – P. 856-64.