

## **Оригінальні дослідження**

УДК 616.37-002-036.2-036.12-06.12-008.331.1]-085.224

### **ВПЛИВ L-АРГІНІНУ АСПАРТАТУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, ЕНДОТОКСИКОЗУ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ**

**© О. Я. Драпак**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

**Резюме.** Пероральне застосування L-аргініну аспартату у комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит і гіпертонічну хворобу сприяє вірогідному зниженню інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів за рівнем ТБК-активних продуктів на 48,37 %, а також активації неферментного і ферментного антиоксидантного захисту: відповідно за показником SH-груп на 40,90 % і за показником супероксиддисмутази на 28,20 %.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, гіпертонічна хвороба, L-аргініну аспартат.

**Вступ.** Адекватне та раціональне лікування коморбідної патології внутрішніх органів є актуальним проблемою сучасної медицини [1]. У 70–80 % випадків патології травної системи поєднуються з хворобами інших органів та систем, зокрема із серцево-судинними захворюваннями [1, 2].

Актуальність підбору оптимальних засобів лікування для пацієнтів із поєднанням хронічного панкреатиту (ХП) і гіпертонічної хвороби (ГХ) обумовлена частим поєднанням цих нозологій, складністю перебігу і високою частотою інвалідизації пацієнтів із ХП, а також ключовою роллю ГХ у розвитку серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень, які займають провідне місце у структурі смертності населення України [2, 3].

Сьогодні дисфункції ендотелію, яка розвивається на фоні абсолютноого або відносного дефіциту ендотеліального оксиду азоту (NO) і проявляється зниженням концентрації нітратів та нітратів у сироватці крові та сечі, відводять ключову роль у патогенезі як ХП, так і ГХ [3, 4, 5, 7, 8].

Дефіцит надходження в організм основного субстрату для синтезу NO – умовно незамінної амінокислоти L-аргініну (LA) є однією з причин недостатнього його утворення [4, 10]. Окремі дослідження підтверджують доцільність застосування донаторів NO у комплексному лікуванні хворих на ХП і пацієнтів із ГХ, а також хворих із поєднанням згаданих захворювань для покращення функції ендотелію і перебігу ХП і ГХ [6, 7, 10]. Позитивний комплексний вплив LA пов'язують із його вираженими антиоксидантними та дезінтоксикаційними властивостями, здатністю пригнічувати синтез асиметричного диметиларгініну, який є ендогенним стимулятором оксидативного стресу і розвитку серцево-судинних ускладнень, а також із пригніченням синтезу ендотеліну-1 – потужного вазоконстриктора і стимулятора проліферації гладком'язових клітин судин [4].

Робіт, присвячених дослідженню впливу LA на показники ліпопероксидації, антиоксидантної системи захисту (AOSZ) та ендогенної інтоксикації (EI) пацієнтів із ХП і ГХ ми не зустріли.

**Мета дослідження** – патогенетичне обґрунтування застосування L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на ХП, поєднаний з ГХ.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 43 амбулаторних пацієнти, чоловіків і жінок, віком 25–59 років. У всіх хворих було діагностовано ХП у фазі нестійкої чи стійкої ремісії і ГХ II стадії I–II ступенів [11]. Не включали у дослідження хворих із симптоматичною артеріальною гіпертензією; ішемічною хворобою серця, що потребує антиангінальної терапії; онкологічними захворюваннями; цукровим діабетом; ознаками гострих чи загострення хронічних запальних захворювань. На момент включення в дослідження хворі не одержували регулярної антигіпертензивної терапії. Пацієнти були поділені на групи порівняння за програмами корекції: I група (22 хворих) – отримували стандартний лікувальний комплекс (СЛ), II група (26 хворих) – додатково до СЛ приймали перорально LA аспартат (тівортін) у дозі 2 г (10 мл) двічі на день під час їди (СЛ+LA). СЛ комплекс включав базову терапію ХП (омепразол – 0,02 г; креон 10 000 ОД; дротаверин – 0,04 г та/або метаклопрамід – 0,01 г), яку призначали за необхідністю. Обов'язковими компонентами СЛ були дієта, режим, а також прийом ІАПФ раміприлу в дозі 0,005–0,01 г на добу щоденно для корекції AT [3, 11].

Обстеження пацієнтів проводили до початку лікування і через 1 місяць. Контрольну групу склали 20 практично здорових людей.

Активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали спектрофотометричним методом за вмістом продуктів, які реагували із тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) (за методом Стальної І. Д. і Гаршивілі Т. Г., 1977); про стан AOSZ судили за

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

активністю супероксиддисмутази (СОД) (Е. Е. Дубініна і співавт., 1983) і каталази (М. А. Королюк та співав., 1988), а також рівнем SH-груп (И. В. Вєревкина, 1977); El оцінювали за рівнем MCM<sub>1</sub> і MCM<sub>2</sub> в плазмі крові за методом М. І. Габріеляна і співавт. (1984) та еритроцитарним індексом інтоксикації (PEI) за методом А. А. Тогайбаєва (1989).

Пацієнти обох груп до лікування достовірно не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю і перебіgom ХП. Отримані результати були статистично

оброблені за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми SPSS 16.0 та оцінені за критерієм Стьюдента.

**Результати та обговорення.**

Динаміку показників ПОЛ/АОСЗ та El під впливом одержаного лікування відображені у таблиці 1.

До лікування у пацієнтів обох груп порівняння виявлено активацію процесів ПОЛ, посилення явищ ендотоксикозу і ослаблення АОСЗ.

Таблиця 1. Динаміка показників ендогенної інтоксикації, ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний панкреатит і гіпертонічну хворобу під впливом різних лікувальних комплексів ( $M \pm m$ )

Показник	Контроль (n=20)	Група порівняння			
		І група (СЛ) (n=25)		ІІ група (СЛ+LA) (n=18)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
PEI, %	27,25±1,22	53,53±1,67##	36,61±2,12#**	54,691,75##	32,21±1,12#**
MCM <sub>1</sub> , ум.од.	334,10±2,64	497,30±14,10##	352,77±16,21**	474,91±14,46##	324,01±12,22**
MCM <sub>2</sub> , ум.од.	147,50±1,23	229,4±5,13##	176,18±6,42#**	223,91±4,96##	165,36±5,46#**
СОД, ум.од.	62,15±2,85	44,38±1,10##	51,15±1,42#**	46,27±1,31##	59,32±1,25**^^
Кatalаза, %	17,48±0,87	12,56±0,92##	16,75±1,32**	13,47±1,21##	17,22±1,12**
SH-групи, ммол/л	68,50±2,13	55,56±2,37##	66,38±2,24**	51,46±2,89##	73,01±3,44**^^
TБК-АП, ммол/л	2,810±0,095	5,48±0,15##	3,32±0,08#**	5,54±0,20##	2,86±0,12**^

Примітки:

1. Різниця показників достовірна при порівнянні з такими у групі контролю: # p<0,05; ## p<0,001.
2. Різниця показників достовірна при порівнянні з такими до лікування: \* p<0,05; \*\* p<0,001.
3. Різниця показників достовірна при порівнянні з такими у пацієнтів I групи: ^ p<0,05; ^^ p<0,001.

Спостерігали позитивну динаміку досліджуваних показників на тлі одержаного лікування в обох групах пацієнтів.

Виявили достовірне (p<0,001) зниження показників, які характеризують El на фоні проведеної терапії. Зокрема спостерігали зниження PEI на 31,61 % у пацієнтів, які отримували СЛ. Додатковий прийом LA сприяв зниженню PEI на 41,10 % у хворих II групи, однак різниця із показниками I групи не досягла рівня достовірності і мала характер тенденції. Проте, не зважаючи на значну позитивну динаміку, згадані показники після лікування залишалися вищими від контрольних значень. Про зниження El на тлі отриманого лікування свідчило зниження рівня MCM<sub>1</sub> на 29,06 % у хворих I групи і на 31,77 % – II групи. Після лікування рівень MCM<sub>1</sub> в обох групах порівняння досягнув контрольних значень. Хоча рівень MCM<sub>2</sub> не опустився до контрольного, проте спостерігали суттєве його зниження в обох групах: на 23,20 % і 26,15 % відповідно у I і II групах. На фоні додаткового прийому LA спостерігали тенденцію до більш суттевого зниження рівня MCM<sub>2</sub>, проте ця різниця не була статистично достовірною.

Спостерігали активацію ферментів АОСЗ на фоні проведеного лікування. Зокрема, активність

СОД зросла у пацієнтів, які додатково приймали LA, на 28,20 % і досягла рівня контрольного показника. Одночасно на фоні СЛ спостерігали менш виражене (p<0,001) зростання активності даного ферменту, яке склало 15,25 %. Активність каталази зросла на 33,36 % у I групі і на 27,84 % – у II групі і досягла контрольних значень. LA не впливав на активність каталази. Зростання рівня SH-груп було більш достовірним (p<0,001) у хворих II групи – на 40,90 %, порівняно із таким у хворих I групи, що склало 33,67 %. Зауважимо, що рівень SH-груп на фоні СЛ+LA піднявся вище від контрольного показника, а у хворих, які одержували СЛ, не відрізнявся достовірно від контрольних значень.

Про сповільнення процесів ПОЛ на фоні одержаної терапії свідчило значне зниження (p<0,001) концентрації ТБК-АП. Зокрема, рівень цього показника у I групі пацієнтів знизився на 44,89 %. У II групі зниження рівня MA було більш значним (p<0,05) і склало 48,37 %, досягши рівня контрольних показників.

**Висновки.**

1. Пероральне застосування L-аргініну у комплексному лікуванні пацієнтів із ХП і ГХ сприяє вірогідному зниженню інтенсивності ПОЛ за показ-

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, короткі повідомлення**

ником ТБК-АП, а також і активації неферментного і ферментного антиоксидантного захисту (за показниками SH-груп і СОД).

2. Доцільно в комплексне лікування хворих на ХП у фазі нестійкої та стійкої ремісії і ГХ II стадії I-II ступенів включати пероральний прийом L-аргині-

ну аспартату (тівортіну) у дозі 2 г (10 мл) двічі на день під час їди протягом 1 місяця.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним вважаємо дослідження впливу перорального прийому LA на показники трофологічного статусу пацієнтів із ХП і ГХ.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Успенский Ю. П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии : возможности преодоления полипрагмазии / Ю. П. Успенский // Гастроэнтэрол. СПб. – 2005. – №3-4. – С. 33–36.

2. Філіппов Ю. О. Сучасні уявлення про патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту / Ю. О. Філіппов, О. О. Крилова // Журн. АМН України. – 2008. – № 4. – С. 651–664.

3. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [Свіщенко Є. П., Багрій А. Е., Єна Л. М. та ін.] – [4-те вид.]. – Київ, 2008. – 55 с.

4. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – №6 (74). – С. 43–48.

5. Звягинцева Т. Д. Сосудистый эндотелий в норме и при заболеваниях пищевого канала / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 2 (22). – С. 52–55.

6. Мігенько Л. М. Роль монооксиду азоту в патогенезі хронічного панкреатиту / Л. М. Мігенько, Б. О. Мігенько // Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції: здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 2011. – С. 30.

7. Оцінка застосування донатора оксиду азоту L-аргиніну у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту у поєднанні з гіпертонічною хворобою / О. Я. Пінкевич, З. Я. Пінкевич, Н. Є. Боцюк, Я. В. Пінкевич // Збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції: здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль, 2011. – С. 30–31.

8. Пименов Л. Т. Дисфункция эндотелия у больных хроническим панкреатитом: обоснование и лечебная коррекция / Л. Т. Пименов, А. Г. Самарин, О. С. Перевозчикова // Сборник тезисов VII съезда научного общества гастроэнтэрологов России. – Москва, 2007. – С. 267–268.

9. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis / J. Werner, C. Fernandez-del-Castillo, J. Rivera [et al.] // Gut. – 1998. – № 43. – Р. 401–407.

10. Depletion of serum L-arginine in patients with acute pancreatitis / P. Sandström, Th. Gasslander, T. Sundqvist [et al.] // Pancreas, 2003. – № 27 (3). – Р. 261–266.

11. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюдженых захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю. М. Мостового. – 11-е вид. – Вінниця, 2008. – 489 с.

**L-ARGININE ASPARTATE INFLUENCE ON THE LIPID PEROXIDATION INDICES, ANTIOXIDANT PROTECTION AND ENDOTOXICOSIS IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

**©О. Ya. Drapak**

*SHEI «Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine»*

**SUMMARY:** Oral L-arginine aspartate usage in complex treatment of patients with chronic pancreatitis and arterial hypertension leads to decreasing of lipid peroxidation on 48,37 % and courses activation of enzymatic antioxidant protection on 28,20 % and non-enzymatic antioxidant activity on 40,90 %.

**KEY WORDS:** chronic pancreatitis, arterial hypertension, L-arginine aspartate.