

**ВПЛИВ ТЕРАПІЇ ЦИТРАРГІНІНОМ НА
КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТІВ
З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ,
ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ ПРОСТИМ БРОНХІТОМ,
НА ФОНІ ОЖИРІННЯ**

К.К. Налапко

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Останнім часом все більш пильний інтерес гепатологів сконцентрований на проблемі невірусних дифузних уражень печінки, що супроводжуються латентним перебігом з розвитком класичного цирозу, коли лікування, в кінці кінців, може бути у вигляді трансплантації органу. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) - ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем, що характеризується поєднанням жирової дистрофії та гепатиту (лобулярного або портального) - є однією з важливих проблем сучасної гепатології [1].

Ожиріння є епідемією XXI століття. За даними ряду авторів [2-5], на сьогоднішній день практично третина населення розвинених країн страждає ожирінням, що значно знижує якість життя даної категорії людей. У всьому світі зростання поширеності ожиріння пов'язане з паралельним збільшенням захворюваності НАСГ. Відомо, що ключовими ланками патогенезу даної патології є зміни енергетичного обміну, мітохондріальної функції, а також оксидативний стрес [5, 6, 8]. НАСГ характеризується надлишковим накопиченням тригліцеридів у печінці через збільшення припливу вільних жирних кислот та/або ліпогенезу de novo, викликаних різними препаратами і множинними дефектами в енергетичному обміні. Накопичення ліпідів у печінці знижує окислювальний потенціал мітохондрій, що стимулює пероксисомальний і мікросомальний шляхи окислення жирів [7-9]. Це викликає підвищене утворення активних форм кисню і активних похідних альдегіду, які в свою чергу викликають окислювальний стрес і загибель клітин. Окис-

лювальний стрес також викликає утворення запальних цитокинів, наслідком чого є запалення і фіброгенна відповідь [7, 8, 10].

Таким чином, завданням лікування пацієнтів з НАСГ у поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння є захист гепатоцитів від пошкодження, нормалізація білкового та жирового обміну печінки. Виходячи з цього, нами був обраний препарат цитраргінін, що володіє даними властивостями.

Цитраргінін є гепатопротектором, що містить дві амінокислоти - аргінін і бетаїн. Аргінін бере участь у біосинтезі білкових молекул, є компонентом орнітинового циклу, крім того, з нього за участю NO-синтетаз утворюється оксид азоту, що володіє протизапальним ефектом [7-14]. Бетаїн є природним метаболітом, що синтезуються *in vivo* з холіну, підвищує рівень s-аденозілметіоніну. Бетаїн виступає донором метил-групи в реакції перетворення гомоцистеїну в метіонін, продукції глутатіону та фосфатидилхоліну, останній, в свою чергу, є компонентом ліпопротеїдів дуже низької щільності і бере участь в елімінації тригліцеридів з печінки [12-14].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи (НДР) ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини "Клініко-патогенетичні особливості хворих з хронічною патологією печінки невірусного генезу і їх корекція" (№ держреєстрації 0106U009526).

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування цитраргініну у хворих з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 67 пацієнтів з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння віком від 23 до 75 років. Серед них чоловіків було 39 (58%), жінок - 28 (42%). Верифікацію діагнозу НАСГ здійснювали відповідно до Наказу МОЗ України № 271 (2005); хронічного простого бронхіту - на підставі комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження з урахуванням Наказу № 128 МОЗ України (2007). Ступінь ожиріння визначали за допомогою Queteled-індексу.

Всі пацієнти були розділені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю захворювання: основну групу (39 пацієнтів) і групу зіставлення (28 пацієнтів). Хворі обох груп отримували стандартну терапію згідно з існуючими "Протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" (2007) і "Гастроентерологія" (2006). Пацієнтам основної групи додатково до базисної терапії призначали сучасний препарат цитрагінін по 1 ампулі всередину 2 рази на день протягом 1 місяця.

У пацієнтів проводився ретельний збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження. Лабораторне дослідження включало визначення активності аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамилтранспептидази (ГТП), рівнів загального та прямого білірубину, білків крові, показників ліпідного профілю крові, у тому числі загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) за допомогою біохімічного аналізатора Vitalab Flexor -2000 (Нідерланди).

Для визначення референтної норми обстежили 35 практично здорових людей, вік і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно-і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Exel та Statistica). Достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента з урахуванням його параметрів, прийнятих в медико-біологічних дослідженнях.

Отримані результати та їх обговорення

У хворих з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння в результаті лікування зменшилися частота і вираженість астенії, нейровегетативні прояви. Так, до початку лікування загальну слабкість відзначали 64 (95,5%) пацієнта, після - 13 (20%) основної групи. Зниження апетиту, гіркота або металевий присмак у роті, метеоризм, порушення стулу (частіше послаблення) до лікування турбували 58 (86,8%) пацієнтів. Після проведеної терапії простежувалося зменшення проявів диспептичного синдрому у хворих основної групи.

Так, зниження апетиту відзначали 9 (13,4%) пацієнтів, гіркота або металевий присмак у роті - 11 (16,4%), метеоризм - 13 (19,4%), порушення стулу - 11 (16,4%); аналогічні показники у хворих групи зіставлення відповідали 16 (23,9%); 18 (26,8%); 18 (26,8%) і 16 (23,8%) пацієнтам. Об'єктивно після лікування у пацієнтів основної групи субіктеричність склер спостерігалась рідше ніж у групі зіставлення (7 хворих (10,4%) і 11 (16,4%) відповідно).

Результати вивчення функціонального стану печінки у хворих в процесі лікування представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження функціонального стану печінки

Показник	Основна група (n=39)		Група зіставлення (n=28)		Здорові (n=35)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
АлАТ, Ед/л	67,8±4,0	38,3±3,2*	65,6±3,9	50,1±4,2**/**	26,5±2,1
АсАТ, Ед/л	54,3±3,8	33,5±3,7*	53,8±4,0	45,3±3,9**/**	21,4±2,3
ГГТП, Ед/л	92,7±5,2	52,3±5,7*	94,5±6,0	70,5±4,9**/**	40,5±3,6
ЛФ, Ед/л	408,9±12,1	305,3±15,9*	404,5±17,2	362,3±18,1**	187,8±9,2
Білірубін загальний, мкмоль/л	33,6±3,8	20,8±3,2*	35,0±3,6	29,8±2,3**	16,4±2,0
Білірубін прямий, мкмоль/л	7,1±1,0	3,0±0,9*	7,3±1,1	5,5±0,8**	2,8±0,4
Альбуміни, г/л	38,5±2,1	47,5±1,7*	39,6±3,0	42,4±1,5**	49,3±2,0

Примітки: * - достовірність зміни показника в процесі лікування ($p < 0,05$); ** - достовірність відмінностей показників між хворими двох груп ($p < 0,001$).

З даних таблиці видно, що показник АлАТ достовірно знижувався в процесі лікування у хворих обох груп. Так, в основній групі даний показник знизився з $67,8 \pm 4,0$ до $38,3 \pm 3,2$ ($p < 0,05$) у порівнянні з групою зіставлення - з $65,6 \pm 3,9$ до $50,1 \pm 4,2$. Показники АсАТ і ГГТП також достовірно знижувалися в основній групі з $54,3 \pm 3,8$ до $33,5 \pm 3,7$ і з $92,7 \pm 5,2$ до $52,3 \pm 5,7$ відповідно ($p < 0,05$). У групі порівняння АсАТ і ГГТП знижувалися менш значуще: з $53,8 \pm 4,0$ до $45,3 \pm 3,9$ і з $94,5 \pm 6,0$ до $70,5 \pm 4,9$ відповідно. Таким чином, значення цих ферментів після лікування були істотно нижче у хворих, які отримували цитраргінін.

Рівень ЛФ достовірно знижувався тільки в основній групі після проведеного лікування - з $408,9 \pm 12,1$ до $52,3 \pm 5,7$ ($p < 0,05$), в групі порівняння - з $94,5 \pm 6,0$ до $70,5 \pm 4,9$. Простежувалася тенденція до зниження рівня загального білірубіну в основній групі з $33,6 \pm 3,8$ до $20,8 \pm 3,2$, у групі зіставлення також спостерігалось зниження даного показника, який, однак, не досягав меж норми - з $35,0 \pm 3,6$ до $29,8 \pm 2,3$. Рівень прямого білірубіну також знижувався в обох групах дослідження, але з більшою вираженістю в основній групі: з $7,1 \pm 1,0$ до $3,0 \pm 0,9$ в порівнянні з групою зіставлення - з $5,5 \pm 0,8$ до $2,8 \pm 0,4$. Аналогічне співвідношення отримано щодо рівня альбумінів крові: при включенні в комплекс цитраглініну їх зміст зростає достовірно, і до кінця лікування був істотно вище ніж у групі зіставлення: з $38,5 \pm 2,1$ до $47,5 \pm 1,7$ - в основній групі, з $39,6 \pm 3,0$ до $42,4 \pm 1,5$ - в групі зіставлення. Тобто включення цитраглініну до комплексної терапії НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння сприяло зниженню показників цитолізу, а також біохімічних проявів холестазу і поліпшенню білковосинтетичної функції печінки.

Висновки

1. Включення цитраглініну до комплексної терапії хворих з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння є патогенетично обґрунтованим.

2. У хворих з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння в кінці лікування з додатковим призначенням цитраглініну спостерігалось зменшення суб'єктивних проявів захворювання.

3. Застосування цитраглініну в комплексній терапії хворих з коморбідною патологією сприяло зменшенню біохімічних проявів цитолізу, холестазу, поліпшенню білковосинтетичної функції печінки.

4. Надалі ми плануємо вивчити вплив цитраглініну на сонографічні показники хворих з НАСГ в поєднанні з хронічним простим бронхітом на тлі ожиріння.

Література

1. Буверов А.О. *Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита* / А.О.Бу-

еверов, М.В.Маевская // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. - 2003. - № 3. - С. 2-7.

2. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д.Фадеенко // *Сучасна гастроентерологія*. - 2003. - №3 (13). - С. 9-17.

3. Маев И.В. Неалкогольный стеатогепатит: лечить или не лечить? / И.В.Маев, Д.Т.Дичева // *Consilium Medicum "Гастроэнтерология"*. - 2007. - №2. - С. 13-15.

1. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / C.Matteoni, Z.M.Younossi, T.Gramlich [et al.] // *Gastroenterology*. - 1999. - Vol. 116. - P. 1413-1419.

4. Younossi Z. Non-alcoholic fatty liver disease: a review / Z.Younossi // *Current Gastroenterology Reports*. - 1999. - Vol. 1. - P. 57-62.

5. Singal, A.K. Antioxidants as therapeutic agents for liver disease / A.K.Singal, S.C.Jampana, and S.A.Weinman // *Liver International*. - 2011. - Vol. 31. - P. 1432-1448.

6. Muriel P. Role of free radicals in liver diseases / P.Muriel // *Hepatol. Int*. - 2009. - Vol. 3. - P. 526-536.

7. Medina J. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease / J.Medina, R.Moreno-Otero // *Drugs*. - 2005. - Vol. 65. - P. 2445-2461.

8. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / M.Duvnjak, I.Lerotic, N.Barsic [et al.] // *World J. Gastroenterol*. - 2007. - Vol. 13 (34). - P. 4539-4550.

9. Betaine and Non-alcoholic steatohepatitis: back to the future? / S.Mukherjee [et al.] // *World J. Gastroenterology*. - 2011. - Vol. 17 (32). - P. 3663-3664.

10. Betaine for non-alcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial / M.F.Abdelmalek [et al.] // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 50 (6). - P. 1818-1826.

11. Pharmacological therapy of non-alcoholic steatohepatitis / Ratzin [et al.] // *Clin.Liver Dis*. - 2009. - Vol 13 (4). - P. 667-688.

12. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / S.Liangpunsakul [et al.] // *Curr. Treatm. Options Gastroenterol*. - 2003. - №6 (6). - P. 455-464.

13. *Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants / K.Mehta [et al.]// Nutr. Rev. - 2002. - Vol. 60 (9). - P. 289-293.*

14. *Non-alcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress treatment approaches using vitamin E, magnesium and betaine / I.Patrick [et al.]// Altern. Med. Rev. - 2002. - Vol. 34. - P. 434-436.*

Резюме

Налапко К.К. *Ефективність застосування цитраргініну у хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним простим бронхітом на фоні ожиріння.*

Результати дослідження показали, що включення цитраргініну до комплексної терапії неалкогольного стеатогепатиту у сполученні з хронічним простим бронхітом на фоні ожиріння сприяло зменшенню суб'єктивних проявів неалкогольного стеатогепатиту, зменшенню біохімічних проявів цитолізу, холестаза, поліпшенню білковосинтезуючої функції печінки. Таким чином, цитраргінін можна рекомендувати для комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту у сполученні з хронічним простим бронхітом на фоні ожиріння.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний простий бронхіт, ожиріння, цитраргінін.

Резюме

Налапко К.К. *Эффективность применения цитраргинина у больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим простым бронхитом на фоне ожирения.*

Результаты исследования показали, что включение цитраргинина в комплексную терапию неалкогольного стеатогепатита в сочетании с хроническим простым бронхитом на фоне ожирения способствовало уменьшению субъективных проявлений неалкогольного стеатогепатита, биохимических проявлений цитоллиза, холестаза, улучшению белковосинтетической функции печени.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический простой бронхит, ожирение, цитраргинин.

Резюме

Nalapko K.K. *Efficiency of application cytrarginine at patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with chronic simple bronchitis on background of obesity.*

Results of research showed that including of cytrarginine in complex therapy of nonalcoholic steatohepatitis in combination with a chronic simple bronchitis on a background of obesity promoted decreasing of subjective signs of nonalcoholic steatohepatitis, diminishing of biochemical displays of cytolysis, cholestasis, and improvement of protein-synthesizing function of the liver. Thus, cytrarginine may be recommended for the complex treatment of nonalcoholic steatohepatitis in combination with a chronic simple bronchitis on a background of obesity.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic simple bronchitis, obesity, cytrarginine.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.Д.Лук'янчук