

31. Beglinger C. *Chronic pancreatitis: diagnosis / C. Beglinger // Ther. Umsch. - 2006. - Vol. 53, № 5. - P. 354-358.*

32. *Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines / C. Tsigos, V. Hainer, A. Basdevant [et al.] // Obesity Facts. - 2008. - Vol. 1, № 2. - P. 106-116.*

Резюме

Бондаренко О.О. Показники системи глутатіону у хворих на хронічний панкреатит, сполучений з ожирінням.

Вивчений стан показників системи глутатіону (СГ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП), сполучений з ожирінням (Ож). Виявлено зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ) на тлі підвищення рівня окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові хворих на ХП сполучений з Ож, та зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ. Встановлено що, при проведенні лікування загальноприйнятими засобами показники СГ залишаються суттєво від'ємними від норми, що свідчить про недостатню ефективність стандартного лікування.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, система глутатіону, патогенез.

Резюме

Бондаренко О.А. Показатели системы глутатиона у больных с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением.

Изучены показатели системы глутатиона (СГ) у больных хроническим панкреатитом (ХП), сочетанным с ожирением (Ож). Виявлено снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) на фоне повышения уровня окисленного глутатина в сыворотке крови больных ХП сочетанным с Ож, и уменьшение коэффициента ВГ/ОГ. Установлено что, при использовании общепринятых методов лечения показатели СГ остаются существенно отличными от нормы, что свидетельствует о недостаточной эффективности стандартной терапии.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, система глутатиона, патогенез.

Summary

Bondarenko O.A. *Indexes of the glutation system at the patients with chronic pancreatitis, combined with obesity.*

Indexes of the glutation system (GS) at the patients with chronic pancreatitis (CP), combined with obesity (Ob) are investigated. It was detected a decrease of recovered glutation (RG) on background of increase of oxidated glutation (OG) at serum of the patients with CP combined with Ob and decrease of RG/OG coefficient. It is established that, at use of the standard methods of treatment parameters SG remain essentially distinct from norm that testifies to insufficient efficiency of these methods.

Key words: chronic pancreatitis, obesity, glutation system, pathogenesis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М.Іванова

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ L-ГЛУТАМИНА L-АРГИНИНА (ГЛУТАРГИНА) В КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ СО СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

И.В. Декалюк, Л.А. Гаврилова, Д.Ю. Крикунов
ГУ "Луганский государственный медицинский университет"

Вступление

В современных условиях хронический некалькулезный холецистит (ХНХ) является широко распространенной патологией желчного пузыря (ЖП), причем отмечается, что заболеваемость ХНХ находится на первом месте в общей структуре хронической патологии гастроэнтерологического профиля [19, 21]. Клинический опыт показывает, что в настоящее время ХНХ часто сочетается с хронической патологией печени, прежде всего со стеатозом печени (СП), что негативно влияет на клиническое течение обоих заболеваний и обуславливает прогрессирование СП с возможным исходом в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [5, 15, 17, 18]. Исходя из современной концепции "двух толчков" (two hits), для возникновения НАСГ необходимо наличие исходного СП (который и считается "первым толчком" - "first hit" и дальнейшее неблагоприятное влияние на печень и организм в целом, которое характеризуется повышением уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ), что и носит характер "второго толчка" ("second hit") [20]. В настоящее время известно, что активация процессов ПОЛ имеет существенное патогенетическое значение в возникновении и дальнейшем прогрессировании хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей [5, 10]. Поэтому мы считали целесообразным проведение исследований, направленных на изучение патогенетической роли СП у больных ХНХ в плане возможного повышения активности ПОЛ и активации метаболических процессов в плане накопления в сыворотке крови "средних молекул" (СМ).

Известно, что увеличение уровня СМ в крови является лабораторным (биохимическим) маркером синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации (СЭМИ) [8, 9]. Таким образом, мы полагаем целесообразным изучить уровень СМ и маркеров ПОЛ - промежуточных, т.е. диеновых конъюгат (ДК) [6] и конечного - малонового диальдегида (МДА) [1] в сыворотке крови наблюдавшихся больных с наличием ХНХ, сочетанного с СП.

В плане коррекции выявленных метаболических расстройств наше внимание привлек современный отечественный препарат L-глутамин L-аргинин (глутаргин), который обладает мощным детоксицирующим эффектом, нормализует белковосинтетическую функцию печени, оказывает мембраностабилизирующее действие и улучшает энергообеспечение гепатоцитов [3].

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа проводилась в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НДР) ГУ "Луганский государственный медицинский университет" и является фрагментом темы НДР "Клинико-патогенетические особенности хронического некалькулезного холецистита в сочетании с хронической патологией печени невирусного генеза" (№ госрегистрации 0109U0030459).

Целью работы было изучение эффективности L-глутамин L-аргинина (глутаргина) в коррекции метаболических расстройств при лечении ХНХ, сочетанного с СП.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 64 пациента в возрасте 20 до 55 лет, у которых был установлен на основании Стандартизованных протоколов диагностики и лечения болезней органов пищеварения [14] диагноз ХНХ, сочетанного с СП. Обследованные пациенты были разделены на две группы - основную (33 больных), получавших глутаргин в виде таблеток внутрь по 500 мг 3 раза в день на протяжении 20-25 дней и группу сопоставления (31 пациент), получавших только общепринятое лечение (спазмолитики, гепатопротекторы - эссенциале Н, карсил, силибор, по показаниям - антибактериальные и желчегонные препараты) [2].

Обе группы обследованных были рандомизированы по полу, возрасту, длительности заболевания и фазе патологического процесса в желчевыводящих путях. На момент начала обследования

все наблюдавшиеся находились в фазе умеренного обострения ХНХ. Сонографическое исследование печени и ЖП проводили на ультразвуковом сканере Aloka SSD-630 (Япония) и Esaote MyLab 40 (Германия) с использованием датчиков 3,5 и 5 МГц в В-режиме. Диагноз ХНХ и СП был выставлен с учетом результатов сонографического исследования органов гепатобилиарной системы [4] в соответствии с существующими критериями [14].

Кроме общеклинического и ультразвукового обследования осуществлялось изучение биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени с помощью унифицированных методов [16]. При этом исследовали уровень общего билирубина и содержание его фракций - свободной (непрямой) и связанной (прямой), активность сывороточных аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), экскреторных ферментов - щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), показатель тимоловой пробы.

Кроме того, изучали в динамике концентрацию СМ в крови [13], содержание продуктов ПОЛ - малонового диальдегида (МДА) [1] и диеновых конъюгат (ДК) спектрофотометрически [6]. Вирусная этиология поражения печени исключалась путем исследования крови на маркеры гепатитов В, С и Д с помощью ИФА.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли на персональном компьютере AMD Athlon 3600 с применением методов дисперсионного анализа пакетов с использованием лицензионных программ Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof i Statistica [11], при этом учитывали основные принципы использования статистических методов исследования при клинических испытаниях лекарственных средств [12].

Полученные данные и их анализ

У больных ХНХ, сочетанным со СП, до начала лечения отмечалась типичная клиническая картина заболевания, характеризующаяся наличием астено-невротического, абдоминально-болевого и диспептического синдромов. При изучении в обеих группах обследованных больных ХНХ, сочетанным со СП, биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, до начала терапии были отмечены однотипные изменения со стороны изученных биохимических

показателей. Принципиально они заключаются в умеренной гипербилирубинемии с более выраженным повышением содержания в сыворотке крови прямой (связанной) фракции билирубина, гипертрансфераземии, повышении активности экскреторных ферментов - ЩФ и ГГТП, а также показателя тимоловой пробы. В целом полученные данные свидетельствуют о четко выраженных нарушениях функциональной активности печеночной паренхимы, а именно наличии синдрома цитолиза и умеренного внутрипеченочного холестаза.

При проведении специального биохимического исследования было установлено, что на фоне умеренно выраженного обострения патологического процесса в печени и желчевыводящих путях, в крови больных ХНХ, сочетанным со СП, была существенно повышена концентрация СМ - в среднем до $(1,28 \pm 0,12)$ г/л в основной группе, то есть в среднем в 2,51 раза и до $(1,16 \pm 0,13)$ г/л в группе сопоставления, т.е. в 2,27 раза (норма - $0,51 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,001$). Кроме того, у обследованных больных отмечалось увеличение содержания продуктов ПОЛ: промежуточных - ДК и конечного - МДА. Так, до начала лечения уровень МДА в крови больных составил в основной группе в среднем $(6,39 \pm 0,14)$ мкмоль/л, что превышало норму в 1,97 раза в группе сопоставления - до $(6,25 \pm 0,12)$ мкмоль/л, то есть в 1,92 раза выше нормы (норма - $3,25 \pm 0,08$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Концентрация ДК в основной группе составляла в среднем $(12,8 \pm 0,32)$ мкмоль/л, что превышало норму в 2,09 раза, в группе сопоставления - в среднем $(12,5 \pm 0,28)$ мкмоль/л, то есть в среднем в 2,05 раза относительно нормы (норма - $6,11 \pm 0,12$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Таким образом, у больных ХНХ, сочетанным со СП, отмечается наличие лабораторных признаков СЭМИ и активации процессов ПОЛ.

В результате клинических наблюдений было установлено, что в ходе лечения у пациентов обеих групп больных ХНХ, сочетанным со СП, постепенно наступило клиническое улучшение, которое характеризовалось уменьшением проявлений астено-невротического, абдоминально-болевого и диспептического синдромов. У больных ХНХ, сочетанным со СП основной группы, которые в комплексе терапии получали L-глутамин L-аргинина (глутаргин), отмечалась четко выраженная положительная динамика изу-

ченных биохимических показателей. Она характеризовалась снижением до верхней границы нормы уровня общего, прямого и связанного билирубина ($P > 0,1$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации билирубинового обмена. У больных основной группы выявлено также снижение уровня сывороточных аминотрансфераз - АлАТ и АсАТ до верхней границы нормы, что давало основание для заключения о существенном уменьшении выраженности цитолитического синдрома. Показательно, что одновременно с этим практически нормализовалась активность экскреторных ферментов - ЩФ и ГГТП, что дает основание для заключения о ликвидации также синдрома внутрипеченочного холестаза у больных ЦП основной группы. Уровень СМ и МДА в сыворотке крови у больных основной группы в ходе лечения снижались до верхней границы, что говорило о ликвидации СЭМИ и чрезмерно повышенного уровня ПОЛ.

У больных группы сопоставления положительная динамика изученных показателей была существенно менее выраженной, и на момент завершения лечения изученные показатели оставались достоверно выше нормы. Так, у больных основной группы, получавшей L-глутамин L-аргинин (глутаргин), уровень СМ в сыворотке крови на момент завершения лечения составлял в среднем $(0,56 \pm 0,06)$ г/л, тогда как в группе сопоставления - в среднем $(0,84 \pm 0,03)$ г/л, что было больше нормы в 1,65 раза. Концентрация МДА в основной группе на момент завершения лечения составила в среднем $(3,36 \pm 0,06)$ мкмоль/л, т.е. достигла верхней границы нормы ($P < 0,1$); в группе сопоставления в тот же период исследования равнялась $(4,17 \pm 0,09)$ мкмоль/л, т.е. оставалась в 1,3 раза выше соответствующего показателя нормы ($P < 0,01$). Уровень ДК в сыворотке крови больных основной группы на момент завершения лечения составил в среднем $(6,24 \pm 0,09)$ мкмоль/л, т.е. соответствовал верхней границы нормы ($P < 0,1$). В группе сопоставления в указанный период концентрация ДК в крови составила в среднем $(8,62 \pm 0,11)$ мкмоль/л, т.е. оставалась в 1,5 раза выше нормы ($P < 0,01$).

В целом клинико-биохимическая ремиссия ХНХ на фоне СП была достигнута в основной группе на $12,6 \pm 0,5$ день лечения. При этом у обследованных пациентов наряду с отсут-

ствием жалоб на состояние здоровья и ликвидацией клинических признаков обострения патологического процесса, достигнута практически полная нормализация изученных биохимических показателей -СМ, МДА и ДК. Таким образом, исходя из полученных данных, можно считать применение современного отечественного метаболически активного препарата глутаргина (L-глутамин L-аргинин) патогенетически обоснованным, клинически эффективным и перспективным при лечении больных ХНХ, сочетанным со СП.

Выводы

1. У больных ХНХ, сочетанным с СП до начала лечения отмечалась типичная клиническая картина заболевания, характеризующаяся наличием астено-невротического, абдоминально-болевого и диспептического синдромов.

2. У больных ХНХ, сочетанным с СП, при специальном биохимическом исследовании отмечено повышение концентрации СМ и продуктов ПОЛ (МДА и ДК) в сыворотке крови, а именно СМ - в основной группе в 2,51 раза относительно нормы, в группе сопоставления - в 2,27 раза; МДА - в основной группе в 1,97 раза, в группе сопоставления - в 1,92 раза, ДК в основной группе - в 2,09 раза, в группе сопоставления - в среднем в 2,05 раза. Таким образом, у больных ХНХ, сочетанным со СП, отмечается наличие лабораторных признаков СЭМИ и активации процессов ПОЛ.

3. Включение современного отечественного метаболически активного препарата L-глутамин L-аргинин (глутаргин) в комплексную терапию больных ХНХ, сочетанного с СП, наряду с с ускорением достижения клинико-биохимической ремиссии способствует существенному снижению содержания в крови СМ и продуктов ПОЛ - МДА и ДК, что свидетельствует о ликвидации СЭМИ и уменьшении активности пероксидации липидов биомембран.

4. У больных ХНХ, сочетанным с СП, получавших только общепринятое лечение, динамика изученных показателей была существенно менее выраженной, поэтому на момент завершения лечения уровень СМ в сыворотке крови оставался выше нормы в среднем в 1,65 раза, концентрация МДА - в 1,3 раза больше, содержание ДК - в 1,5 раза выше нормы. Таким образом, проведение только общепринятого лечения не обеспечи-

вает полной ликвидации СЭМИ и снижения до нормы исходно увеличенной активности липопероксидации.

5. Исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современного отечественного метаболически активного препарата глутаргина в комплекс лечебных мероприятий у больных ХНХ, сочетанным с СП.

6. В дальнейшем было бы целесообразным дальнейшее изучение влияния L-глутамин L-аргинин (глутаргин) также на другие биохимические показатели, в частности динамику ЛДГ и ее изоферментный спектр.

Литература

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 11. - С. 41 - 43.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
3. Бабак О.Я. Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. - Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2005. - 456 с.
4. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гастроэнтерологии / С.С. Бацков. - СПб.: Основа, 1995. - 152 с.
5. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / А.О. Буеверов // *Практикующий врач*. - 2006. - № 1. - С. 36-38.
6. Гаврилов Б.В. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лабораторное дело*. - 1988. - № 2. - С. 60-63.
7. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // *Сучасна гастроентерологія*. - 2005. - № 5 (25). - С. 80 - 83.
8. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // *Лаборатор. диагностика*. - 1997. - №1. - С. 11-16.
9. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // *Лаборатор. диагностика*. - 2006. - №1 (35). - С. 3-13.

10. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова. - М.: Атмосфера, 2006. - 416 с.

11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

13. Способ определения "средних молекул" / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский, В.В. Шиян // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13 - 18.

14. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.]. - Київ, 2005. - 56 с.

15. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 3 (29). - С. 4 - 7.

16. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

17. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3 (23). - С. 88 - 95.

18. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.

19. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

20. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? / C.P. Day, O.F.W. James // Gastroenterology. - 1998. - Vol. 114. - P. 842 - 845.

21. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - Vol. 28 (3). - P. 121-124.

Резюме

Декалюк И.В., Гаврилова Л.А., Крикунов Д.Ю. Оценка эффективности L-глутамин L-аргинина (глутаргин) в коррекции метаболических расстройств у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным со стеатозом печени.

Изучена эффективность L-глутамин L-аргинина (глутаргин) в коррекции метаболических расстройств у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным со стеатозом печени. Установлено, что включение L-глутамин L-аргинина (глутаргин) в комплексную терапию этих больных наряду с с ускорением достижения клинико-биохимической ремиссии способствует существенному снижению содержания в крови "средних молекул" и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) - малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, что свидетельствует о ликвидации синдрома эндогенной "метаболической" интоксикации и уменьшении активности ПОЛ.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, стеатоз печени, "метаболическая" интоксикация, липопероксидация, "средние молекулы", малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, глутаргин, патогенез, лечение.

Резюме

Декалюк И.В., Гаврилова Л.О., Крикунов Д.Ю. Оцінка ефективності L-глутаміну L-аргініну (глутаргіну) в корекції метаболічних розладів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений зі стеатозом печінки.

Вивчена ефективність L-глутаміну L-аргініну (глутаргіна) в корекції метаболічних розладів у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений зі стеатозом печінки. Встановлено, що включення L-глутаміну L-аргініну (глутаргіну) до комплексної терапії цих хворих поряд з прискоренням досягнення клініко-біохімічної ремісії сприяє суттєвому зниженню вмісту у крові "середніх молекул" та продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - малонового діальдегіду та дієнових кон'югат, що свідчить про ліквідацію синдрому ендогенної "метаболической" інтоксикації та зменшення активності ПОЛ.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, стеатоз печінки, "метаболическая" інтоксикація, ліпепероксидація, "середні молекули", малоновий діальдегід, дієнові кон'югати, глутаргін, патогенез, лікування.

Summary

Dekaluk I.V., Gavrilo L.O., Krikunov D.Yu. Effectivity estimation of L-glutamine L-arginine (glutargin) in correction of metabolic disorders at the patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with hepatic steatosis.

Effectivity estimation of L-glutamine L-arginine (glutargin) in correction of metabolic disorders at the patients with chronic uncalculous cholecystitis, combined with hepatic steatosis was investigated. Including of L-glutamine L-arginine (glutargin) to the complex therapy of these patients provided clinical-biochemical remission achievement and decrease of "average molecules" level and lipoperoxidation (LPO) products - malon dialdehyde and diens conjugates in the blood, that testify about liquidation of endogenic "metabolic" intoxication syndrome and decrease of LPO activity.

Key words: chronic uncalculous cholecystitis, hepatic steatosis, "metabolic" intoxication, lipoperoxidation, "average molecules", malon dialdehyde, diens conjugates, glutargin, pathogenesis, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька