

Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активних засобів при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаній із хронічним некалькульозним холециститом

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічний некалькульозний холецистит, С-реактивний білок, редокс-система глутатіону, «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамін), лікування.

У сучасних умовах усе більшої поширеності, а отже, і значної актуальності для інтерністів, сімейних лікарів та лікарів-гастроентерологів набуває жирова хвороба печінки (ЖХП), синоніми — неалкогольна жирова хвороба печінки (НЖХП), яка в найменш економічно розвинутих країнах зустрічається нині частіше, ніж хронічне ураження печінки вірусного генезу [2, 6, 15, 25, 29].

Встановлено, що у своєму розвитку НЖХП закономірно проходить декілька стадій: від жирового гепатозу (стеатозу печінки) через стеатогепатит (неалкогольний або алкогольний) до цирозу та фіброзу печінки [9, 16, 22, 27]. Відомо також, що патоморфоз НЖХП пов'язаний із несприятливим впливом на організм хворих різноманітних ендегенних та екзогенних факторів, які сприяють трансформації стеатозу печінки (СП) у стеатогепатит [22, 25, 32]. У цілому це відповідає сучасній концепції «двох поштовхів» (two hits), з яких першим поштовхом (first hit) вважається наявність у хворого СП, а як другий поштовх (second hit) розглядають дію на організм різних провокативних чинників, які сприяють активації процесів ліпопероксидації, унаслідок чого суттєво підвищується та тривало зберігаються надмірна концентрація у крові вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [8, 17, 23, 30]. При цьому встановлено, що формування імунної відповіді на продукти ліпопероксидації є предиктором прогресування НЖХП з подальшим розвитком фіброзу печінки [28].

Клінічний досвід показує, що СП та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) нерідко перебігають на тлі хронічної патології жовчного міхура (ЖМ), частіше у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ), що характеризує відносно несприятливий перебіг такої коморбідної хвороби порівняно з ізольованою клінічною картиною ХНХ або СП [19, 31]. ХНХ досить широко розповсюджений сьогодні в Україні та в інших країнах СНД [24], зокрема у вигляді коморбідної патології в поєднанні з НЖХП [33]. Встановлено, що при сполученні ХНХ та НЖХП, особливо в разі досить частих повторних загострень хронічного патологічного процесу у ЖМ, відмічається чітко виражена тенденція до погіршення перебігу СП та прискорення його трансформації у НАСГ [2, 16, 22].

За останні роки досить детальному аналізу підлягали патофізіологічні й молекулярні механізми розвитку та прогресування НЖХП [14, 22,



**О.Я. Бабак¹,
Г.Д. Фадєєнко¹,
В.М. Фролов²,
О.В. Круглова²**

¹ ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

² ДЗ «Луганський державний медичний університет»

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабак Олег Якович
д. мед. н., проф.,
директор ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

61039, м. Харків, пр-т Постишева, 2а
Тел. (057) 370-20-24
E-mail: gdf-therapy@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
7 грудня 2011 р.

23, 32]. У ході досліджень у цьому напрямку нашу увагу привернули сучасні дані клінічної біохімії про патогенетичну роль найважливішого фактора гострої фази — С-реактивного білка (СРБ) у різноманітних патологічних процесах в організмі [5, 7, 20, 21].

Активация хронічного запального процесу в гепатобілярній системі (ГБС) закономірно супроводжується поряд з активацією ПОЛ, також пригніченням системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що викликає формування оксидативного стресу [8, 17, 23]. Однією із найважливіших складових загальної системи АОЗ вважають ферментативну редокс-систему глутатіону (СГ), яка забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідроперекисів, інактивацію вільних радикалів [10]. До складу СГ входять відновлений глутатіон (ВГ) та специфічні ферменти, які забезпечують регенерацію ВГ з окисненої форми глутатіону (ОГ), а саме глутатіонпероксидаза (ГП), глутатіонредуктаза (ГР) та глутатіонтрансфераза (ГТ) [11, 13].

Водночас у доступній літературі відсутні дані щодо характеристики динаміки СРБ та стану СГ у пацієнтів з коморбідною патологією у вигляді НЖХП, поєднаної з ХНХ. Тому ми вважали доцільним проаналізувати це питання.

За останні роки нами встановлена ефективність нового вітчизняного метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) в комплексній терапії патології ГБС та інших хвороб гастроентерологічного профілю [1, 4]. При цьому встановлено, що поряд із гепатозахисною та мембраностабілізуючою дією глутаргін справляє імуномодулювальний вплив на організм та сприяє регенерації печінки, а також ліквідує застій жовчі у ЖМ [3, 4]. Виходячи з цього, ми вважали доцільним та перспективним вивчити можливий вплив сучасного вітчизняного метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) на рівень СРБ та стан СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ.

Мета дослідження — вивчення впливу метаболічно активного препарату «Глутаргін» на рівень СРБ та стан СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, в динаміці лікування.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 80 хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, віком від 28 до 55 років, із них 41 особа (51,25 %) чоловічої статі та 39 (48,75 %) — жіночої. Діагноз НЖХП та ХНХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з Наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. [18]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дос-

лідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) — ВГВ, ВГС та ВГD за допомогою ІФА. За наявності маркерів ВГ у сироватці крові ці хворі були вилучені з подальшого дослідження. З роботи були вилучені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями й перебували на обліку в лікаря-нарколога або мали досвід уведення наркотичних речовин.

До початку лікування у всіх обстежених пацієнтів НЖХП та ХНХ перебували у фазі помірного загострення хронічного патологічного процесу.

Обстежених хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, які були під наглядом, розподілили на дві групи, рандомізовані за віком, статтю й частотою загострень ХНХ за останній календарний рік, — основну (44 хворих) і групу зіставлення (36 пацієнтів). Обидві групи хворих отримували лікування відповідно до стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [18]. Крім того, основна група хворих як метаболічно активний засіб отримувала сучасний вітчизняний препарат «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат), який призначали у вигляді 20 % розчину по 10 мл внутрішньом'язово 2 рази на день протягом 10—14 діб поспіль, далі — перорально по 0,75 г 3 рази на день протягом 14—16 діб поспіль. Ця схема введення «Глутаргину» (L-аргініну L-глутамату) розроблена авторами дослідним шляхом, виходячи з того конкретного контингенту хворих, що перебували під спостереженням [4]. «Глутаргін» за хімічною структурою складається з двох амінокислот (L-глутаміну та L-аргініну), кожна з яких володіє чітко вираженою гепатопротекторною активністю; крім того, препарат виявляє антиоксидантний, детоксикуючий та мембраностабілізуючий ефекти [1].

Загальноприйнятні лабораторні методи дослідження охоплювали клінічний аналіз крові й сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки відповідно до протоколів дослідження вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які передбачали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз — АлАТ і АсАТ, вмісту холестерину та альбуміну в сироватці крові, активності екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Для досягнення мети роботи поряд із загальноклінічним та щойно вказаним лабораторним обстеженням усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення концентрації СРБ за методом [7]. У всіх обстежених аналізували також вміст ВГ і ОГ в сироватці крові [11] з підрахуванням коефіцієнта ВГ/ОГ та вивчали активність специфічних ферментів СГ: ГП, ГР, ГТ в гомогенаті еритроцитів [12].

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях ефективності лікарських препаратів [26].

Результати та обговорення

До початку лікування обстежені хворі на НЖХП, поєднану з ХНХ, у фазі помірного загострення скаржилися на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ вони нерідко погано переносили гостру або жирну їжу. У частини пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми, як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, пониження працездатності та інші вияви помірно вираженого астеничного або астеноневротичного регістрів. При об'єктивному дослідженні в частини хворих виявляли помірно позитивні симптоми Кера, Ортнера та Мерфі, збільшення розмірів печінки (у межах 3–6 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У низці випадків відмічалася також чутливість печінкового краю при пальпації. У цілому клінічна картина коморбідної хвороби відповідала симптомокомплексам хронічного ураження ЖМ та печінки у вигляді НЖХП.

При вивченні біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, встановлено, що до початку лікування в обстежених хворих з НЖХП, поєднаної з ХНХ, у фазі помірного загострення відмічалася підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,3 разу відносно норми; $p < 0,05$); рівень прямого білірубину збільшений у середньому в 2,8 разу ($p < 0,001$), активність АлАТ — в 1,8 разу ($p < 0,01$), АсАТ — в 1,5 разу ($p < 0,05$), показник тимолової проби — в 1,6 разу ($p < 0,05$) відносно норми. У частини хворих відмічено також помірне підвищення активності екскреторних ферментів — ГГТП та ЛФ, що свідчило про наяв-

ність у цих випадках часткового внутрішньопечінкового холестазу (холестатичного компонента).

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, у частини осіб було виявлено збільшення косоного верхнього розміру лівої або правої ділянки печінки на 11–19 мм, дифузне рівномірне підвищення лунощільності печінкової паренхіми, помірне збільшення дрібних сегментів судинного малонка в печінці, а також досить гарну візуалізацію внутрішньопечінкового відділу нижньої порожнистої та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки. У решти пацієнтів при сонографічному дослідженні спостерігали виражену дифузну гепатомегалію, внаслідок якої відмічали збільшення косоного верхнього розміру всієї печінки на 20–29 мм, дифузну однорідну гіперлунощільність паренхіми печінки у вигляді так званої «білої печінки», погіршення візуалізації та порушення ангіоархітектоніки печінкових вен, досить гарну візуалізацію внутрішньопечінкового відділу нижньої порожнистої та ворітної вен і жовчних протоків у воротах печінки, та водночас була значно погіршена візуалізація капсули печінки й межі між нею та жировою тканиною навколо. Сумарно сонографічні ознаки СП II ступеня за С.С. Бацковим (1988) були виявлені у 44 осіб (55,0 %) та III ступеня — у 36 хворих (45,0 %). При УЗД органів черевної порожнини також встановлено потовщення стінки ЖМ, переважно в межах 3–7 мм, у частини хворих — двоконтурність його стінки. У 52 пацієнтів (65,0 %) виявлено деформацію ЖМ спайками або перетинками, при цьому в порожнині ЖМ нерідко спостерігали наявність концентрованої жовчі (детриту) та мікролітів.

У результаті проведених спеціальних лабораторних досліджень на момент загострення хронічної коморбідної патології ГБС у вигляді НЖХП та ХНХ (тобто до початку лікування) було встановлено вірогідне зростання концентрації СРБ в обстежених осіб обох груп. Так, у пацієнтів основної групи вміст СРБ у сироватці крові до початку лікування складав у середньому ($12,1 \pm 1,7$) мг/мл, що перевищувало значення норми ($5,1 \pm 0,01$) мг/мл у середньому в 2,4 разу ($p < 0,001$). В осіб, які ввійшли до групи зіставлення, рівень СРБ у крові складав ($11,6 \pm 1,3$) мг/мл, що перевищувало норму в середньому в 2,3 разу ($p < 0,001$). Також встановлено, що до початку лікування в обох групах обстежених хворих були принципово однотипові зсуви з боку СГ (табл. 1).

З табл. 1 видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвімісних ферментів та справляє стабілізаційний вплив на вміст високо-

Таблиця 1. Показники СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, до початку лікування (М ± m)

Показник	Норма	Група хворих		p
		Основна (n = 44)	Зіставлення (n = 36)	
ВГ, ммоль/л	1,0 ± 0,07	0,63 ± 0,05*	0,64 ± 0,04*	> 0,1
ОГ, ммоль/л	0,16 ± 0,02	0,49 ± 0,03***	0,47 ± 0,02***	> 0,1
ВГ/ОГ	6,25 ± 0,03	1,29 ± 0,04***	1,36 ± 0,05***	> 0,1
ГП, нмоль ГВ/хв · г Нв	156,2 ± 6,3	116,5 ± 5,1*	119,3 ± 5,4*	> 0,1
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв · г Нв	35,4 ± 1,5	22,7 ± 1,9**	23,2 ± 1,7**	> 0,1
ГТ, нмоль ГВ/хв · г Нв	139,5 ± 5,4	98,0 ± 5,7**	99,5 ± 4,5**	> 0,1

Примітка. У табл. 1 та 2 ймовірність різниці показників відносно норми: * — при $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; стовпчик p — вірогідність розбіжностей між основною групою і групою зіставлення.

реакційних SH-груп у мембранах еритроцитів [10], був зниженим у середньому в 1,59 разу відносно норми в пацієнтів основної групи і становив $(0,63 \pm 0,05)$ ммоль/л та в 1,56 разу у хворих групи зіставлення, що складало $(0,64 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Водночас концентрація ОГ була вище норми в середньому в 3,1 разу в основній групі та досягала значення $(0,49 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,001$), а в групі зіставлення — у 2,93 разу, що дорівнювало в середньому $(0,47 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p < 0,001$). У результаті виявлених зсувів вмісту глутатіону у крові обстежених співвідношення ВГ/ОГ становило у хворих основної групи в середньому $1,29 \pm 0,04$, а в пацієнтів групи зіставлення — $1,39 \pm 0,05$, що відповідно в 4,8 разу та в 4,6 разу нижче норми ($p < 0,001$). Таким чином, встановлено, що у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, у фазі загострення до початку лікування наявний дисбаланс у СГ, що характеризується зниженням коефіцієнта ВГ/ОГ. Можливо, це пов'язано зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації [10, 13]. При цьому виявлені зсуви з боку СГ були однотиповими в обох досліджених групах, що свідчило про їхню практичну ідентичність у біохімічному плані.

При дослідженні активності специфічних ферментів СГ в обстежених хворих встановлено, що в більшості пацієнтів до початку лікування було наявне вірогідне зниження активності всіх трьох вивчених ферментів — ГП, ГР та ГТ, які беруть участь у регенерації ВГ з ОГ (табл. 1). Так, активність ГП у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, до початку лікування була знижена в основній групі в середньому в 1,34 разу ($p < 0,05$) та в групі зіставлення в 1,31 разу ($p < 0,05$), активність ГР була знижена в основній групі в середньому в 1,56 разу порівняно з показником норми ($p < 0,01$) та в групі зіставлення — в 1,53 разу

($p < 0,01$), активність ГТ відносно норми до початку лікування складала в основній групі в 1,42 разу ($p < 0,01$) та в групі зіставлення — в 1,4 разу ($p < 0,01$). При цьому показники активності всіх вивчених специфічних ферментів СГ до початку лікування в основній групі та групі зіставлення суттєво не відрізнялися ($p > 0,1$), що свідчить про однотиповість вивчених груп хворих у біохімічному плані. Таким чином, можна вважати, що суттєве зниження вмісту ВГ у сироватці крові в обстежених хворих може бути пов'язано не лише з підвищеним споживанням відновленої форми глутатіону, а й із недостатньою його регенерацією з ОГ внаслідок зниження активності специфічних ферментів СГ, які забезпечують відновлення ОГ та поповнення пулу ВГ у крові.

Клінічне обстеження в динаміці дозволило встановити, що в ході лікування в основній групі хворих уже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікування з використанням «Глутаргіну» (L-аргініну L-глутамату) зменшується та потім зникає більшість клінічних симптомів, які свідчать про загострення захворювання. У групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйнятту терапію, клінічна симптоматика загострення хронічного патологічного процесу у ГБС зберігалася в середньому на 6–7 днів довше ($p < 0,05$). Одночасно з поліпшенням клінічної симптоматики під впливом терапії з додаванням «Глутаргіну» (L-аргініну L-глутамату) відмічається також позитивна динаміка з боку біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (відбувається зниження до норми вмісту білірубину, зокрема його прямої фракції, ліквідація гіпертрансфераземії, нормалізація показника тимолової проби та ін.).

При повторному біохімічному обстеженні встановлено, що у хворих основної групи спостерігалася також чітко виражена позитивна дина-

ЗМЕНШИЛ
АСЯ ЧИ
ЗБІЛЬШИЛ
АСЯ?

Таблиця 2. Показники СГ у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, після завершення лікування (М ± m)

Показник	Норма	Група хворих		p
		Основна (n = 44)	Зіставлення (n = 36)	
ВГ, ммоль/л	1,0 ± 0,07	0,97 ± 0,04	0,81 ± 0,03*	< 0,05
ОГ, ммоль/л	0,16 ± 0,02	0,17 ± 0,01	0,33 ± 0,03**	< 0,01
ВГ/ОГ	6,25 ± 0,03	5,7 ± 0,08	2,45 ± 0,07**	< 0,001
ГП, нмоль ГВ/хв · г Нв	156,2 ± 6,3	155,7 ± 5,2	131,5 ± 5,0*	= 0,05
ГР, мкмоль НАДФ ₂ /хв · г Нв	35,4 ± 1,5	35,0 ± 1,5	26,1 ± 1,4*	= 0,05
ГТ, нмоль ГВ/хв · г Нв	139,5 ± 5,4	137,9 ± 4,9	114,2 ± 5,2*	< 0,05

міка з боку рівня СРБ, причому в ході лікування його рівень у сироватці крові знизився до (5,8 ± 0,2) мл/г, тимчасом як в осіб групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, лише до (8,6 ± 0,03) мл/г, що перевищувало референтний показник норми в середньому в 1,69 разу (p < 0,01).

Повторне вивчення біохімічних показників СГ дало змогу встановити, що в основній групі хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, за вказаний термін відбулася практично повна нормалізація вивчених показників, тимчасом як у групі зіставлення тенденція до покращення показників СГ була менш виражена. Тому на момент завершення лікування проаналізовані показники СГ у хворих групи зіставлення істотно відрізнялися як від показників норми, так і основної групи обстежених (табл. 2).

Так, рівень ВГ у крові хворих групи зіставлення складав на момент завершення терапії в середньому (0,81 ± 0,03) ммоль/л, що було в 1,23 разу нижче показника норми (p < 0,05) та в 1,2 разу нижче відповідного показника в основній групі (p < 0,05). Концентрація ОГ у сироватці крові хворих цієї групи на момент завершення лікування була в 2,1 разу вище норми (p < 0,01) та в 1,94 разу вище відповідного показника в основній групі (p < 0,01). Виходячи з того, що у хворих групи зіставлення зберігалися суттєві зсуви рівня ВГ та ОГ, на момент завершення лікування за допомогою загальноприйнятих засобів коефіцієнт ВГ/ОГ в цій групі також був значно нижче як норми — у середньому в 2,55 разу (p < 0,001), так і відповідного індексу в основній групі — у середньому в 2,32 разу (p < 0,001). Отже, отримані дані засвідчують, що введення до комплексу лікування хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, метаболічно активного засобу «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) позитивно впливає на стан СГ, оскільки забезпечує чітко виражену позитивну динаміку у виг-

ляді підвищення вмісту ВГ у крові та коефіцієнта ВГ/ОГ.

При повторному біохімічному обстеженні також встановлено, що на момент завершення лікування у хворих основної групи наявна чітко виражена позитивна динаміка активності специфічних ферментів СГ (ГП, ГР, ГТ), яка в більшості випадків нормалізувалася (табл. 2). У групі зіставлення, в якій лікування проводилося лише із застосуванням загальноприйнятих засобів, відмічалася суттєво менше відновлення активності вивчених ферментів СГ, при цьому проаналізовані показники залишалися вірогідно нижчими відносно норми (табл. 2). Справді, у хворих групи зіставлення активність ГП на момент завершення терапії залишалася в середньому в 1,2 разу (p < 0,05) нижче норми, ГР — в 1,36 разу (p < 0,05), ГТ — в 1,22 разу (p < 0,05).

Отже, отримані дані свідчать про те, що введення до лікувального комплексу хворих на НЖХП в поєднанні з ХНХ, у фазі помірного загострення метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) справляє чітко виражений позитивний вплив на стан СГ, що виявляється нормалізацією вмісту у крові хворих ВГ, суттєвим підвищенням коефіцієнта ВГ/ОГ та чіткою тенденцією до відновлення активності специфічних ферментів СГ — ГП, ГР та ГТ.

За даними диспансерного нагляду, тривалість збереження повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічної патології ГБС у 37 пацієнтів основної групи (84,1 %) складала 1 рік і більше (період диспансерного нагляду) та у 7 осіб (15,9 %) — від 6 до 11 місяців. У групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою і становила у 17 хворих (47,2 %) від 3 до 6 місяців, у 7 обстежених (19,4 %) — від 7 до 11 місяців і у 12 пацієнтів (33,3 %) — 1 рік і більше. Отже, клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік та більше у хворих основної групи, які в комплексі лікування отримували «Глутаргін»

(L-аргініну L-глутамат), відмічалася в 2,53 разу частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($p < 0,01$).

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним уведення метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) до загальної програми терапії хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ.

Висновки

1. Клінічна картина НЖХП, поєднаної з ХНХ, у фазі помірного загострення характеризувалася наявністю тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти або металевого присмаку в роті, а також проявами астеничного або астеноневротичного регістрів. При об'єктивному дослідженні виявлялася наявність помірно позитивних симптомів Кера, Ортнера та Мерфі, збільшення розмірів печінки (у межах 3–6 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих також відмічалася чутливість печінкового краю при пальпації.

2. До початку лікування в обстежених хворих з НЖХП, поєднаною з ХНХ, у фазі помірного загострення встановлено вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові, переважно за рахунок фракції прямого білірубину, підвищення активності сироваткових амінотрансфераз — АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби; у частини хворих — також помірне підвищення активності екскреторних ферментів — ГГТП та ЛФ, що свідчило про наявність холестатичного компонента.

3. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини в обстежених хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, виявлено збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми, розмитий чи стертий судинний малюнок, нечітку візуалізацію діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту, а також потовщення стінки ЖМ, переважно в межах 3–7 мм, у частини хворих — двоконтурність його стінки, деформація ЖМ спайками або перетинками, при цьому в порожнині ЖМ нерідко виявляли наявність концентрованої жовчі (біліарно-го сладжу) та мікролітів.

4. У хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, до початку лікування встановлено збільшення рів-

ня СРБ у крові — в основній групі в 2,4 разу, в групі зіставлення — в 2,3 разу. Спостерігалася також наявність дисбалансу з боку СГ: рівень ВГ був зниженим в 1,59 разу в основній групі та в 1,56 разу у хворих групи зіставлення; концентрація ОГ була вище від норми в середньому в 3,1 разу в основній групі та в 2,93 разу в пацієнтів групи зіставлення; співвідношення ВГ/ОГ у хворих основної групи було нижчим від значень норми в середньому в 4,8 разу та в пацієнтів групи зіставлення — в 4,6 разу. При цьому активність ГП у хворих основної групи була зменшена в середньому в 1,34 разу, ГР — в 1,56 разу, ГТ — в 1,42 разу; у пацієнтів групи зіставлення активність ГП була знижена в середньому в 1,31 разу відносно норми, ГР — в 1,53 разу, ГТ — в 1,4 разу.

5. При повторному вивченні після завершення курсу лікування встановлено, що в основній групі в переважній більшості обстежених вивчені біохімічні показники нормалізувалися, тимчасом як у хворих групи зіставлення їхня тенденція до покращення була менш виражена. Тому на момент завершення лікування значення цих показників у групі зіставлення істотно відрізнялися від норми: вміст СРБ перевищував норму в 1,69 разу, рівень ВГ був в 1,23 разу нижче відповідного показника норми, в той час як концентрація ОГ перевищувала його в 2,1 разу; коефіцієнт ВГ/ОГ був нижче від норми в середньому в 2,55 разу. Активність ферментів СГ у хворих групи зіставлення залишалася вірогідно зниженою відносно норми: ГП — в 1,2 разу, ГР — в 1,36 разу, ГТ — в 1,22 разу.

6. Отримані результати дають змогу стверджувати, що введення сучасного вітчизняного метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) до лікувального комплексу у хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, патогенетично обґрунтоване, доцільне та клінічно перспективне, що дозволяє рекомендувати застосування цього засобу в комплексній терапії хворих зі сполученою хронічною патологією ГБС невірусного генезу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними можна вважати продовження досліджень механізмів фармакологічної дії метаболічно активного препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) при лікуванні хворих на НЖХП, поєднану з ХНХ, зокрема вивчення його можливого впливу на імунологічні показники.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 2 (12). — С. 85—88.
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. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів: Метод. рекомендації / О.Я. Бабак, І.Є. Кушнір. — Харків, 2000. — 32 с.
4. 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.
5. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в клинической практике / Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, Е.В. Григорьев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 3. — С. 26—30.
6. Буверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / А.О. Буверов // Практикующий врач. — 2006. — № 1. — С. 36—38.
7. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений / В.В. Вельков // Лаборат. диагностика. — 2007. — № 4. — С. 53—68.
8. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5 (25). — С. 80—83.
9. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени — современный взгляд на проблему / О.М. Драпкина, В.И. Смирнин // Лечащий врач. — 2010. — Т. 5, № 5. — С. 26—30.
10. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 1. — С. 47—53.
11. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. — 2002. — № 2. — С. 69—72.
12. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-трансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. — Симферополь, 1987. — С. 135—136.
13. Мещишен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Мещишен, И.В. Петров // Укр. биохимический журн. — 1983. — Т. 55, № 4. — С. 571—573.
14. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк, Н.Є. Долгая // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 4 (42). — С. 38—43.
15. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / Л.Н. Елисеева, Т.М. Будашова, Т.Ю. Допанова [и др.] // Рос. медицинские вести. — 2009. — Т. 14, № 1. — С. 31—36.
16. Особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від компонентів метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просоленко, Е.О. Крахмалова: Матеріали V конгресу гастроентерологів. — Дніпропетровськ, 2008. — С. 35.
17. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. — 2003. — № 3. — С. 7—13.
18. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.] — К., 2005. — 56 с.
19. 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.
20. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов // Лабораторное дело. — 2004. — № 6. — С. 3—9.
21. Титов В.Н. С-реактивный белок — тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 2. — С. 3—14.
22. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3 (23). — С. 88—95.
23. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 1. — С. 8—13.
24. Філіппов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006 — 2008 рр. / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. — 2010. — № 2 (6). — С. 56—59.
25. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз / О.С. Хухліна // Український медичний часопис. — 2006. — № 1 (51). — I/II. — С. 91—95.
26. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — [2-е изд., доп.]. — СПб: ВМедА, 2005. — 292 с.
27. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A. Adams, J.F. Lymp, J. Sauber // Gastroenterol. — 2007. — Vol. 129. — P. 113—121.
28. Albano E. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis / E. Albano, E. Mottaran, M. Vidali // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 987—993.
29. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact / M. Charlton // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — N 2. — P. 1048—1058.
30. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C.P. Day, O.F.W. James // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 114. — P. 842—845.
31. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medica. — 2006. — N 5. — P. 70—73.
32. Farrell G.C. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / G.C. Farrell, C. Larter // Hepatology. — 2006. — Vol. 43. — P. 99—112.
33. Nesland J.M. Chronic cholecystitis / J.M. Nesland // Ultrastruct. Pathol. — 2004. — Vol. 28 (3). — P. 121—124.

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеенко, В.М. Фролов, О.В. Круглова

Патогенетическое обоснование применения метаболически активных препаратов при неалкогольной жировой болезни печени, сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом

У больных с коморбидной патологией в виде неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) при обострении хронического воспалительного процесса в желчном пузыре отмечалось повышение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в крови и дисбаланс показателей системы глутатиона (СГ). Включение в лечебный комплекс метаболически активного препарата глутаргина (L-глутамин L-аргинина) способствовало наряду с ускорением достижения клинико-биохимической ремиссии НЖБП также нормализации уровня СРБ в крови и показателей СГ. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным применение глутаргина в комплексе лечения больных НЖБП, сочетанной с ХНХ.

O.Ya. Babak, G.D. Fadeenko, V.M. Frolov, O.V. Kruglova

Nosotropic ground of L-glutamine L-arginine application at the patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with chronic uncalculosis cholecystitis

At the patients with comorbide pathology as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) at intensifying of chronic inflammatory process in gallbladder marked increase concentration of C-reactive proteine (CRP) in blood and dysbalance of glutation system (GS) was detected. Including to the medical complex metabolically active preparation glutargin (L-glutamine L-arginine) provided acceleration of achievement of cinical-bio-chemical remission of NAFLD also decline to the limits of norm of content CRP in blood and GS indexes. Finding allow to consider nosotropic reasonable and clinically expedient including of glutargine to the complex of treatment the patients with NAFLD, combined with CUC.