



В. І. Русин, Є. С. Сірчак, Н. Ю. Курчак, О. М. Москаль
Ужгородський національний університет

Динаміка показників дисфункції ендотелію у хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії під впливом препарату «Глутаргін»

Мета — визначити вплив препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) на динаміку показників ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит (ХП) після холецистектомії (ХЕ).

Матеріали та методи. Обстежено 96 хворих на ХП після ХЕ, які перебували на лікуванні у хірургічній клініці та гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака (Ужгород), а також у терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СОЗ УМВС України в Закарпатській області. Вік хворих — від 20 до 68 років, середній вік — $(41,9 \pm 7,7)$ року. Чоловіків було 30 (31,3%), жінок — 66 (68,7%). ХЕ проведено в середньому $(5,9 \pm 2,7)$ року тому. В контрольну групу залучено 20 практично здорових осіб віком від 20 до 63 років, середній вік — $(40,1 \pm 4,6)$ року. Усім хворим до і після лікування виконано загальноклінічні дослідження. Діагноз загострення ХП установлювали з урахуванням скарг, анамнестичних даних, результатів лабораторних досліджень. Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, проведено визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників, а також одного з маркерів ендотеліальної дисфункції — фактора Віллебранда. Хворих розподілили на дві групи: 1-ша — 30 хворих, які отримували лише базисну терапію, 2-га — 66 пацієнтів, які додатково отримували L-аргініну L-глутамат («Глутаргін», «Здоров'я») 20% розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів з переходом на пероральний прийом препарату по 750 мг тричі на добу протягом 2 тиж.

Результати. Застосування L-аргініну L-глутамату («Глутаргін») у комплексній терапії хворих на ХП після ХЕ сприяє вираженій достовірній позитивній динаміці лабораторно-інструментальних показників ендотеліальної дисфункції.

Висновки. «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) є ефективним засобом для корекції ендотеліальної дисфункції та профілактики хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії.

Ключові слова: холецистектомія, хронічний панкреатит, ендотеліальна дисфункція, L-аргініну L-глутамат.

Позитивним фактором розвитку запалення і порушенням балансу між факторами, котрі продукуються ендотеліоцитами, має важливе значення у розвитку та перебігу багатьох хронічних захворювань [3]. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) — багатограний процес, одним з ранніх виявів якого є порушення біодоступності оксиду азоту (NO) під впливом таких чинників, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет тощо. Багатьма авторами зміна властивостей ендотелію роз-

глядається як основний механізм порушення кровопостачання органа, в якому відіграє роль не лише зменшення вивільнення NO судинної стінки, а й підвищення його деградація, активна локальна секреція ендотеліну-1 або порушення його утилізації [4].

Порушення структури та функцій ендотелію відіграють певну роль у патогенезі багатьох захворювань і синдромів, причому активація і пошкодження інтими судин є не лише патогмонічними характеристиками, а й тригерами [3]. У зв'язку з цим актуальною є проблема своєчасної діагностики та розробки ефективних методів те-

рапії ЕД у хворих з хронічними захворюваннями внутрішніх органів. Останнім часом особливу увагу звертають на препарати L-аргініну та можливості застосування їх у складі комплексної терапії хронічних захворювань внутрішніх органів.

L-аргінін — амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму, а також субстратом для NO-синтази — ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Результати численних досліджень свідчать про те, що у місцях ураження судинної стінки синтез і біодоступність NO суттєво знижені. Це змінює баланс чинників, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції [4]. NO відіграє важливу роль у біорегуляції організму, будучи однією з найдрібніших відомих молекул — біологічних месенджерів. Фізіологічна роль NO полягає в релаксації кровеносних судин, гладенької мускулатури трахеї, шлунка, кишечника, сечового міхура, матки тощо, поліпшує мікроциркуляцію у внутрішніх органах [1, 2]. На нашу думку, перспективними засобами комплексної терапії для профілактики формування хронічного панкреатиту (ХП) у хворих після холецистектомії (ХЕ) можуть бути препарати L-аргініну.

Мета — визначити вплив препарату «Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) на динаміку показників ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит ХП після ХЕ.

Матеріали та методи

Обстежено 96 хворих на ХП після ХЕ, які перебували на лікуванні у хірургічній клініці та гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні імені Андрія Новака (м. Ужгород), а також у терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СОЗ УМВС України в Закарпатській області. Всі дослідження проведено за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Хворі були віком від 20 до 68 років, середній вік — $(41,9 \pm 7,7)$ року. Чоловіків було 30 (31,3%), жінок — 66 (68,7%). ХЕ проведено в середньому $(5,9 \pm 2,7)$ року тому. В контрольну групу залучено 20 практично здорових осіб віком від 20 до 63 років, середній вік — $(40,1 \pm 4,6)$ року. Чоловіків було 11 (55,0%), жінок — 9 (45,0%).

Усім хворим до і після лікування виконано загальноклінічні дослідження. Діагноз загострення ХП установлювали з урахуванням скарг, анамнестичних даних, результатів лабораторних досліджень (загальний аналіз крові та сечі, біо-

хімічний аналіз крові, копрологічне дослідження). Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат Philips HDI-1500).

Проведено детальне дослідження крові, зокрема визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників, а також одного з маркерів ЕД — фактора Віллебранда за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та Sysmex 560 (Японія) з використанням реактивів фірми Siemens.

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) вивчали за методом D. Celermajer [6]. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконували на апараті HDI-1500 (США) з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 і 5–10 мГц Zonare (США). ПА досліджували на 3–10 см вище за ліктьовий згин. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування із синхронним записом ЕКГ; діаметр ПА вимірювали у фазу діастолі у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, яку створювали манжетною, накладеною на ділянку, розташовану дистальніше за місце проведення дослідження. Діаметр ПА вимірювали у стані спокою (через 10–15 хв відпочинку). У манжеті створювали тиск 200–300 мм рт. ст. впродовж 5 хв, після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом 5 хв з інтервалом 30 с. Збільшення діаметра ПА через 60–90 с на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше вважали нормальною реакцією, менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію — як патологічну реакцію. Через 15 хв після відновлення діаметра ПА хворий приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Нітрогліцерин використовували як ендотелійнезалежний (ЕНВД) стимул, який спричиняв релаксацію периферичних судин. Вимірювання повторювали через 2 і 5 хв після прийому нітрогліцерину. Реакцію на посилення кровотоку розраховували як різницю діаметра на тлі реактивної гіперемії і початкового діаметра, реакцію на нітрогліцерин — як різницю діаметра на 2-й хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового діаметра. Нормальною реакцією ПА прийнято вважати розширення її діаметра на тлі реактивної гіперемії на 10% і більше від початкового значення. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикцію вважають патологічною реакцією. ЕД верифікували при розширенні судини у відповідь на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж при прийомі нітратів [6].

Таблиця. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії під впливом комплексної терапії із застосуванням «Глутаргіну», %

Показник	Контрольна група	1-ша група (n = 30)		2-га група (n = 66)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ендотелійзалежна вазодилатація	15,6 ± 1,1	10,3 ± 0,8	11,5 ± 1,1	9,9 ± 0,5	14,5 ± 0,5
Ендотелійнезалежна вазодилатація	26,2 ± 2,4	17,3 ± 1,2	18,1 ± 0,9	16,2 ± 0,7	23,9 ± 1,4*
Фактор Віллебранда	95,2 ± 4,1	158,7 ± 7,0 [#]	139,7 ± 5,7	155,0 ± 4,7 [#]	115,4 ± 4,9*

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща (p < 0,05).

[#] Різниця щодо показників контрольної групи статистично значуща (p < 0,05).

Надання медичної допомоги хворим на ХП після ХЕ здійснювали згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. та локальних протоколів. Базисне лікування хворих передбачало призначення індивідуально підібраної замісної ферментної терапії, спазмолітиків, прокінетиків, за потреби — ненаркотичних анальгетиків.

Хворих розподілили на дві групи: 1-ша — 30 хворих на ХП після ХЕ, які отримували лише базисну терапію, 2-га — 66 пацієнтів, котрі додатково отримували L-аргініну L-глутамат («Глутаргін», «Здоров'я») 20 % розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів з переходом на пероральний прийом препарату по 750 мг тричі на добу протягом 2 тиж.

Аналіз і обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою комп'ютерної програми Statistica (StatSoft Inc, США).

Результати та обговорення

Розподіл хворих у групах був однорідним. Під впливом комплексного лікування із застосуванням «Глутаргіну» у хворих на ХП після ХЕ оцінювали динаміку клінічної і лабораторної симптоматики (таблиця).

У 2-й групі виявлено тенденцію до нормалізації ЕЗВД та ЕНВД ПА, тоді як у 1-й групі ці показники після лікування змінювались незначно. Подібну картину спостерігали і щодо динаміки фактора Віллебранда.

У розвитку і хронізації ураження внутрішніх органів встановлено участь судинного русла, що виявлялося порушенням функції ендотелію. Про це свідчить підвищення синтезу ендотелієм фактора Віллебранда. Таким чином, запальні зміни у підшлунковій залозі у хворих після ХЕ індукуються порушенням мікроциркуляції вна-

слідок дисбалансу ендотеліального гомеостазу, на що вказує ЕД у хворих з ХП.

Отже, поліпшуючи біосинтез NO, L-аргінін стимулює ендотелійзалежну вазодилатацію у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію. Використання препаратів L-аргініну («Глутаргін») має важливе значення у профілактиці та лікуванні захворювань, в основі патогенезу яких лежить ЕД. Логічно припустити, що терапія L-аргініном є найбільш ефективною у разі вираженої ЕД — він значно зменшує її вияви, таким чином впливаючи на «динамічний компонент» формування судинних патологій при хронічних захворюваннях внутрішніх органів. У хворих на ХП після ХЕ комплексна терапія із використанням «Глутаргіну» значно поліпшувала функцію ендотелію.

Лікування L-аргініном є безпечним, поліпшує лабораторно-інструментальні показники ЕД, позитивно впливає на клінічний перебіг у хворих на ХП після ХЕ.

Висновки

Застосування L-аргініну L-глутамату («Глутаргін») у комплексній терапії хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії сприяє вираженій достовірній позитивній динаміці лабораторно-інструментальних показників ендотеліальної дисфункції.

«Глутаргін» (L-аргініну L-глутамат) є ефективним засобом для корекції ендотеліальної дисфункції та профілактики хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії.

Перспективи досліджень полягають у подальшому вивченні механізмів формування хронічного панкреатиту у хворих після холецистектомії та оптимізації методів їх корекції.

Список літератури

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // *Consilium medicum Ukraina*. — 2008. — № 11. — С. 38—40.
2. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // *Трудный пациент*. — 2006 — № 3. — С. 23—29.
3. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. и др. Метаболический синдром. — М.: Реафарм, 2004. — 141 с.
4. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // *Рус. мед. журн.* — 2001. — № 9 (2). — С. 68—76.
5. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137, N 6, suppl. 2. — P. 1650—1655.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction // *J.Am. Coll.Cariol.* — 1994. — N 24 (6). — P. 1468—1474.
7. Endemann D.H., Schiffman E.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — N 14. — P. 1983—1992.

В. И. Русин, Е. С. Сирчак, Н. Ю. Курчак, О. М. Москаль
Ужгородский национальный университет

Динамика показателей дисфункции эндотелия у больных хроническим панкреатитом после холецистэктомии под воздействием препарата «Глутаргин»

Цель — определить влияние препарата «Глутаргин» (L-аргинина L-глутамат) на динамику показателей эндотелиальной дисфункции у больных хроническим панкреатитом (ХП) после холецистэктомии (ХЭ).

Материалы и методы. Обследованы 96 больных на ХП после ХЭ, которые находились на лечении в хирургической клинике и гастроэнтерологическом отделении Закарпатской областной клинической больницы имени Андрея Новака (Ужгород), а также в терапевтическом отделении больницы с поликлиникой СОЗ УМВД Украины в Закарпатской области. Возраст больных — от 20 до 68 лет, средний возраст — $(41,9 \pm 7,7)$ года. Мужчин было 30 (31,3%), женщин — 66 (68,7%). ХЭ проведено в среднем $(5,9 \pm 2,7)$ года назад. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 63 лет, средний возраст — $(40,1 \pm 4,6)$ года. Всем больным до и после лечения выполнены общеклинические исследования. Диагноз обострения ХП устанавливали с учетом жалоб, анамнестических данных, результатов лабораторных исследований. Всем больным выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, проведено определение основных гемореологических и гемостатических показателей, а также одного из маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда. Больных распределили на две группы: 1-я — 30 больных, которые получали лишь базисную терапию, 2-я — 66 пациентов, которые дополнительно получали L-аргинина L-глутамат («Глутаргин», «Здоровье») 20% раствор по 5,0 мл внутримышечно 1 раз в сутки в течение 10 дней с переходом на пероральный прием препарата по 750 мг трижды в сутки в течение 2 нед.

Результаты. Применение L-аргинина L-глутамата («Глутаргин») в комплексной терапии больных на ХП после ХЭ способствует выраженной достоверной позитивной динамике лабораторно-инструментальных показателей эндотелиальной дисфункции.

Выводы. «Глутаргин» (L-аргинина L-глутамат) является эффективным средством для коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики хронического панкреатита у больных после холецистэктомии.

Ключевые слова: холецистэктомия, хронический панкреатит, эндотелиальная дисфункция, L-аргинина L-глутамат.

V. I. Rusin, E. S. Sirchak, N. Yu. Kurchak, O. M. Moskal
Uzhhorod National University

Dynamics of indicators of endothelial dysfunction in patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy under the influence of *Glutargin* preparation

Objective — to define the effects of *Glutargin* preparation (L-arginine L-glutamate) on the dynamics of endothelial dysfunction parameters in patients with chronic pancreatitis (ChP) after cholecystectomy (ChE).

Materials and methods. The investigations involved 96 patients with ChP after ChE, who were hospitalized in the surgical hospital and Gastroenterological Department of Zakarpatskaya Regional Clinical Hospital n.a. Andrey Novak (Uzhhorod), as well as in the Therapeutic Department of the Hospital with Polyclinics of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine in Zakarpatskaya Region. The patients' age was 20 to 68 years, the mean age (41.9 ± 7.7) years. From them 30 patients were men (31.3%), and 66 women (68.7%). ChE was performed (5.9 ± 2.7) years ago at average. The control group consisted of 20 practically healthy people aged 20 to 63 years, the mean age (40.1 ± 4.6) years. All patients were undergone routine clinical investigations before and after the treatment. The diagnosis of ChP exacerbation was established based on the complaints, medical history, and results of laboratory investigations. All patients passed ultrasound investigation of the abdominal cavity organs, determination of the basic hemorheologic and hemostatic indices, as well as one of the endothelial dysfunction markers — Willebrand factor. Patients were distributed into 2 groups: the first consisted of 30 patients, who received basic therapy only; the 2nd group included 66 patients, who received additional L-arginine L-glutamate (*Glutargin, Zdotovye*), 20% solution in a dose of 5.0 ml intramuscular 1 time a day during 10 days with subsequent switchover on the oral intake in a dose of 750 mg three times a day during 2 weeks.

Results. The use of L-arginine L-glutamate (*Glutargin*) in the complex therapy of patients with ChP after ChE promoted the pronounced significant dynamics of the laboratory and instrumental indices of endothelial function.

Conclusions. *Glutargin* (L-arginine L-glutamate) proved to be effective remedy for correction of the endothelial dysfunction and prophylaxis of the chronic pancreatitis in patients after cholecystectomy.

Key words: cholecystectomy, chronic pancreatitis, endothelial dysfunction, L-arginine L-glutamate. □

Контактна інформація

Русин Василь Іванович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
88018, м. Ужгород, вул. Капушанська, 22
Тел. (312) 61-35-70. E-mail: khosphir@univ.uzhgorod.ua

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2015 р.