



В. В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,
Київ

Вплив L-аргініну та бетаїну на структурно-функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит

Мета — вивчити вплив препарату «Бетаргін» на структурно-функціональний стан еритроцитів, вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

Матеріали та методи. Обстежено 50 хворих на НАСГ на тлі абдомінального синдрому: 29 (58%) жінок, 21 (42%) чоловік, віком — від 38 до 60 років. Проводились антропометричні, клініко-лабораторні, біохімічні дослідження, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини.

Результати. У хворих на НАСГ до лікування виявлені зміни структурно-функціонального стану еритроцитів: зниження індексу деформації, коефіцієнта агрегації, відносного контактного гемолізу, інтенсивність утилізації глюкози еритроцитами та зниження показника АТФазної активності еритроцитів та резистентності еритроцитів до пероксидного впливу, підвищення відносної в'язкості еритроцитарної суспензії ($p < 0,001$), що свідчило про мікроциркуляторні порушення. У хворих на НАСГ в основній групі показники структурно-функціонального стану еритроцитів після лікування зазнали виражених позитивних змін. Так, один із найважливіших показників, який характеризує здатність еритроцитів змінювати форму з метою доставки кисню та інших речовин до термінальних ділянок мікроциркуляторного русла, — індекс деформації еритроцитів у хворих основної групи через 4 місяці лікування збільшився в 1,7 разу ($p < 0,001$). Лікування із застосуванням препарату «Бетаргін» сприяло покращенню структурно-функціональних показників еритроцитів: зниженню відносної в'язкості еритроцитарної суспензії в 2,1 разу, підвищенню коефіцієнта агрегації еритроцитів в 1,9 разу, відносного контактного гемолізу еритроцитів — в 1,6 разу, АТФаз в 1,9 разу, підсиленню інтенсивності утилізації глюкози еритроцитами, підвищенню резистентності еритроцитів до пероксидних впливів ($p < 0,001$) та позитивній динаміці показників ліпідного спектра крові ($p < 0,001$).

Висновки. В результаті проведеного дослідження виявлено нормалізуючий ефект препарату «Бетаргін» на показники ліпідного обміну, концентрацію гомоцистеїну в крові та структурно-функціональний стан еритроцитів.

Ключові слова: «Бетаргін», L-аргінін, бетаїн, неалкогольний стеатогепатит, ліпіди, гомоцистеїн.

Медичне та соціальне значення неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) зумовлено високою частотою, ураженням осіб молодого і середнього віку, схильністю до прогресування та розвитком ускладнень як з боку печінки, так і серцево-судинної систем. У країнах Європи НАСГ є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки (10–24% популяції). У США

НАСГ посів перше місце серед захворювань печінки (20–30% населення) [5, 14, 16, 17, 19].

Незалежно від причини в основі розвитку стеатозу печінки лежать порушення ліпідного обміну, спричинені дисбалансом між підвищеним надходженням жирних кислот або їх попередників у печінку, порушеннями метаболізму ліпідів у гепатоцитах (посилення синтезу та зменшення окиснення жирних кислот у мітохондріях) та можливостями органа до елімінації тригліцеридів.

дів (ТГ). Зниження процесів виведення ТГ із печінки виникає внаслідок зменшення синтезу транспортних систем [3, 4, 9].

При НАСГ змінюється не лише цитоплазма гепатоцитів за типом жирової дистрофії, зміни цитоскелета гепатоцитів, а й вени, артерії та лімфатичні судини портальних трактів, виникають стази і тромби в судинах, надмірне нагромадження позаклітинних матриксних протеїнів, зокрема колагену [17, 19].

Пошкодження мікроциркуляторного русла печінки внаслідок процесів цитолізу та вогнищового некрозу печінкової тканини призводить до потрапляння в кровообіг тромбопластичних субстанцій. У порушеннях реологічних властивостей крові, які мають місце при порушеннях печінкового кровообігу, провідну роль відіграють еритроцити, оскільки на їх частку припадає 45 % об'єму крові і вони суттєво впливають на біофізичні властивості крові. В процесах транскapілярного обміну тканин та органів еритроцити також мають важливе значення, оскільки, окрім транспорту кисню, вони мають здатність до специфічного транспорту багатьох біологічно активних речовин. Під час руху в мікроциркуляторному руслі внаслідок своєї еластичності еритроцити під дією різноманітних чинників (тиск, зсув у петлях капілярної сітки, зміна рН) можуть змінювати свою конфігурацію, пристосовуючись до форми судин та функціональних потреб тканин [2, 7].

Ригідні еритроцити здатні до оклюзії частини капілярного русла, що погіршує мікроциркуляцію. Значення ригідності еритроцитів у патогенезі захворювань печінки полягає у порушенні мікроциркуляції через оклюзію мікроциркуляторного русла, погіршенні показників центральної та печінкової гемодинаміки внаслідок підвищення в'язкості крові, секвестрації та посилення фізіологічного гемолізу еритроцитів [2, 7, 13].

Еритроцит — це єдина клітина організму, яка має здатність проходити крізь найменші капіляри. Крім кисню, необхідного для клітинного дихання, еритроцити транспортують інсулін, катехоламіни, фактори зсідання та інші біологічно активні речовини, без яких неможливий обмін речовин між клітинами та кров'ю. Функціональний стан еритроцитів тісно пов'язаний зі станом судинного русла, на який значний вплив має оксид азоту (NO) — сигнальна молекула, яка синтезується із амінокислоти аргініну. Молекули NO виявлено в усіх тканинах тіла. NO відіграє важливу роль у функціонуванні серцево-судинної, імунної та нервової систем, інгібує адгезію мононуклеарів, агрегацію тромбоцитів, про-

ліферацію гладенької мускулатури судин, вивільнення реактивних форм кисню [2, 6, 7, 13].

Існує велика доказова база щодо ролі аргініну в лікуванні низки захворювань. Є підстави вважати, що введення L-аргініну поліпшує ендотеліальну функцію при стенокардії, позитивно впливає при серцево-судинній недостатності, гіперхолестеринемії. Зазначені ефекти зумовлені не лише можливістю збільшення продукції NO ендотеліальною NO-синтазою, а й непрямыми антиоксидантними ефектами [1, 8, 10, 11, 20].

Застосування аргініну в гепатологічній практиці зумовлено властивостями цієї амінокислоти сприяти знешкодженню аміаку в печінці шляхом перетворення його на сечовину, зв'язувати токсичні іони амонію, які утворюються при катаболізмі білків у печінці. L-аргінін має цитопротекторні властивості, знижуючи в'язкість зони білково-ліпідного контакту і нормалізуючи активність ферментів системи цитохрому P450, що підсилює детоксикаційну функцію печінки [1, 8, 10–12, 20].

Бетаїн бере участь у багатьох біохімічних процесах в організмі і має мультивекторне фізіологічне значення. Сприятливий вплив бетаїну на організм пояснюється його здатністю віддавати метильні групи іншим молекулам у реакціях метилювання. Найважливіша реакція, яка перебігає за участю бетаїну, — метилювання амінокислоти гомоцистеїну в метіонін, що знижує концентрацію гомоцистеїну в крові. Відомо, що підвищений рівень гомоцистеїну в крові є незалежним чинником ураження судинної стінки, збільшення ризику тромбоутворення. Прийом бетаїну сприяє підвищенню рівня S-аденозилметіоніну (SAME) [8, 18].

Мета дослідження — вивчити вплив L-аргініну в поєднанні із бетаїном («Бетаргін») на структурно-функціональний стан еритроциту, вміст ліпідів та гомоцистеїну в крові хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 50 (29 (58 %) жінок та 21 (42 %) чоловік) хворих на НАСГ на тлі абдомінального синдрому. Вік хворих — від 38 до 60 років. Використовували загальноклінічні методи обстеження: опитування, антропометричні дослідження, добовий моніторинг артеріального тиску, проводили електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторні та біохімічні дослідження. Для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ). Для діагностики фенотипу ожиріння проводили візуальну оцінку локалізації жирових відкла-

день (у верхній, нижній половині тулубу). Вимірювали обвід талії (ОТ) та стегон (ОС), вираховували величину відношення ОТ/ОС. Характер харчування оцінювали методом дводенного інтерв'ю про найтипівіші харчові раціони.

Для виключення вірусної етіології гепатиту проводили визначення серологічних маркерів вірусного гепатиту В (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb IgM та IgG), методом полімерної ланцюгової реакції визначали наявність ДНК HBV і РНК HCV. У сироватці крові визначали вміст загального білірубину та його фракцій, білкові фракції, активність трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), γ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ)), тимолову пробу, а також рівень загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ) та гомоцистеїну.

Структурно-функціональні особливості еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації. Індекс деформації еритроцитів (ІДЕ) та відносну в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) визначали модифікованими методами З. Д. Федорова, С. С. Бессмельцева, М. А. Котовщикова (1989). Для оцінки ступеня спонтанного агрегаутоутворення еритроцитів *in vivo* використовували метод В. А. Лапотнікова та Л. М. Хараша і визначали коефіцієнт агрегації еритроцитів (КАЕ). Вивчали резистентність еритроцитів до пероксидного впливу (ПРЕ) за методикою Н. О. Григорович і О. С. Мавричева, відносний контактний гемоліз (ВКГ) та відносну активність АТФаз (ВА АТФаз) гемолізату — за методикою М. В. Шаплавського. Для характеристики енергетичного обміну еритроцитів вивчали інтенсивність утилізації глюкози еритроцитами (УГЕ) за 1 год інкубації за температури 37 °С за методикою Л. І. Михеєвої та Л. Р. Плотнікової.

Залежно від призначеного лікування виділено дві групи хворих по 25 осіб у кожній. В обох групах пацієнтам рекомендували зменшити в харчуванні продукти, багаті на вуглеводи та жири, і збільшити фізичну активність. В основній групі додатково призначали «Бетаргін» («Фармюніон БСВ Девелопмент») по 1 ампулі двічі на добу протягом 12 тиж.

Результати

У 96 % обстежених хворих виявлено надлишкову масу тіла. Майже всі пацієнти (98 %) скаржилися на загальну слабкість, відчуття тяжкості в правому підбер'ї, яке найчастіше виникало після їди, метеоризм. У більшості хворих мало

місце порушення харчової поведінки: зниження відчуття ситості після їди відзначали 39 (78 %) хворих, ранкову анорексію — 32 (64 %), синдром «нічної їди» — 36 (72 %). Аналіз фізичної активності виявив, що більшість хворих були зайняті діяльністю, яка не потребує значних фізичних витрат.

Аналіз опитувальника щодо найтипівіших раціонів харчування хворих виявив, що харчування чоловіків та жінок дещо відрізнялося. Так, у раціоні жінок щоденно були кондитерські вироби — цукерки, пиріжки, торти, печиво тощо. Страви із круп та картоплі були широко представлені в раціоні як чоловіків, так і жінок. Значну відмінність виявлено в частоті вживання різних сортів м'яса у чоловіків та жінок. Так, чоловіки віддавали перевагу стравам зі свинини та яловичини, ковбасним виробам, тоді як жінки частіше вживали курятину. Раціон хворих містив різноманітні молочні продукти. Значної відмінності в частоті вживання молока, сметани та кисломолочних продуктів між чоловіками та жінками не виявлено, але сири частіше споживали жінки. Дані опитувальника свідчили, що раціон хворих на НАСГ, незважаючи на відмінності щодо вживання тих чи тих продуктів, містив надмірну кількість вуглеводів та жирів.

Згідно з результатами сонографічного дослідження, в усіх пацієнтів мало місце помірне збільшення розмірів печінки, дифузне ущільнення паренхіми печінки, сонографічні ознаки стеатозу печінки. Вивчення показників функціонального стану печінки виявило помірне (не більше ніж у 2,5 разу) підвищення активності АЛТ, не більше ніж удвічі збільшення активності АСТ. За вмістом у крові ліпідів у всіх хворих діагностовано дисліпідемію, яка характеризувалась підвищенням рівня ЗХ, ХС ЛПНГ та зменшенням концентрації ХС ЛПВГ. У 14 хворих основної групи та у 13 групи порівняння виявлено підвищений рівень у крові гомоцистеїну.

У хворих вивчено показники структурно-функціонального стану еритроцитів (табл. 1).

У хворих основної групи ІДЕ вдвічі, а у пацієнтів групи порівняння в 1,8 разу нижчий порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$). Підвищення ригідності еритроцитів супроводжується підсиленням в'язкості еритроцитарної емульсії. Показник ВВЕС був підвищений в 1,9 разу у хворих основної та в 1,7 разу у хворих групи порівняння ($p < 0,001$), КАЕ — знижений в 1,9 разу у хворих основної і в 1,8 разу у хворих групи порівняння ($p < 0,001$). Зниження КАЕ пояснюється збільшенням у крові хворих кількості циркулюючих еритроцитарних агрегатів, що свідчило

Таблиця 1. Структурно-функціональні показники еритроцитів у хворих на неалкогольний стеатогепатит до та після лікування

Показник	Здорові особи (n = 17)	Основна група (n = 25)		Група порівняння (n = 25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІДЕ	2,46 ± 0,06	1,23 ± 0,02*	2,15 ± 0,07#	1,37 ± 0,04*	1,55 ± 0,06
ВВЕС, ум. од.	1,48 ± 0,03	2,76 ± 0,05*	1,32 ± 0,04#	2,63 ± 0,05*	2,12 ± 0,06#
КАЕ	0,98 ± 0,04	0,51 ± 0,02*	0,95 ± 0,05#	0,47 ± 0,02*	0,63 ± 0,03#
ВКГ, %	25,70 ± 0,36	14,1 ± 0,31*	22,13 ± 0,07#	13,98 ± 0,35*	12,63 ± 0,29
ВА АТФаз, %	27,62 ± 1,09	13,17 ± 0,17*	25,14 ± 1,16#	14,21 ± 0,19*	14,93 ± 0,25
ПРЕ, %	5,86 ± 0,14	3,14 ± 0,11*	5,65 ± 0,21#	3,05 ± 0,13*	3,73 ± 0,15#
УТЕ, ум. од.	1,26 ± 0,04	0,75 ± 0,03*	1,12 ± 0,05#	0,78 ± 0,04*	0,83 ± 0,05

Примітка. * Різниця щодо здорових осіб статистично значуща (p < 0,05).

Різниця щодо показника до лікування статистично значуща (p < 0,05).

про наявність синдрому гіперв'язкості, який підвищує ризик тромбоутворення.

Про зміни структурно-функціонального стану еритроцитів у обстежених хворих свідчить також зниження показника ВКГ еритроцитів в обох групах (p < 0,001). Зниження індексу деформації еритроцитів є відображенням підвищення ригідності мембрани еритроцитів, що при порушеннях толерантності тканин до глюкози може поглиблювати резистентність до глюкози в еритроцитах. Це підтверджують дані вивчення УТЕ. Показник УТЕ був знижений у хворих основної групи в 1,6 разу (p < 0,001). Зменшення утилізації глюкози, яка є основним джерелом енергії для цієї клітини, призвело до зниження показника АТФазної активності еритроцитів в 2,1 разу у хворих основної та в 1,9 разу в пацієнтів групи порівняння (p < 0,001).

Важливу роль у пошкодженні клітинних мембран відіграє підсилення процесів вільнора-

дикального окиснення. Особливе значення цей процес має для еритроцитів — клітин, багатих на кисень та залізо. Визначення ПРЕ у хворих на НАСГ показало, що до лікування вона була знижена порівняно зі здоровими особами в 1,9 разу у хворих основної та в 1,7 разу у хворих групи порівняння (p < 0,001).

Таким чином, у хворих на НАСГ поверхневі структури еритроцитів зазнають морфофункціональних змін, що поглиблює мікроциркуляторні порушення. Зміни еритроцитів у хворих на НАСГ зумовлені виснаженням енергетично-пластичних ресурсів еритроцитів та зниженням стійкості до пероксидних впливів.

У хворих на НАСГ в основній групі показники структурно-функціонального стану еритроцитів після лікування зазнали виражених позитивних змін. Так, один із найважливіших показників, який характеризує здатність еритроцитів змінювати форму з метою доставки кисню та

Таблиця 2. Зміни вмісту ліпідів у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит під впливом лікування, ммоль/л

Показник	Здорові особи (n = 17)	Основна група (n = 25)		Група порівняння (n = 25)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ	4,17 ± 0,09	7,12 ± 0,15*	5,97 ± 0,12#	7,60 ± 0,24*	6,88 ± 0,18
ХС ЛПНГ	2,31 ± 0,07	5,78 ± 0,23*	4,25 ± 0,15#	5,81 ± 0,24*	5,26 ± 0,17
ХС ЛПВГ	1,65 ± 0,04	0,89 ± 0,02*	1,04 ± 0,03#	0,91 ± 0,03*	0,96 ± 0,04
ТГ	1,62 ± 0,05	5,15 ± 0,24*	3,16 ± 0,13#	5,07 ± 0,14*	4,79 ± 0,16

Примітка. * Різниця щодо здорових осіб статистично значуща (p < 0,05).

Різниця щодо показника до лікування статистично значуща (p < 0,05).

інших речовин до термінальних ділянок мікроциркуляторного русла, — ІДЕ у хворих основної групи через 3 міс лікування збільшився в 1,7 разу ($p < 0,001$). У цій групі поліпшилися реологічні властивості еритроцитарної емульсії, про що свідчило зниження ВВЕС у 2,1 разу, підвищення КАЕ в 1,9 разу та відсотка ВКГ в 1,6 разу ($p < 0,001$), а також енергетичні процеси еритроцитів — величина ВА АТФаз зросла в 1,9 разу порівняно з показником до лікування ($p < 0,001$). Значення УТЕ збільшилося в 1,5 разу ($p < 0,001$). На тлі проведеного лікування відзначено підвищення резистентності еритроцитів до пероксидних впливів. Так, величина ПРЕ збільшилася в 1,8 разу ($p < 0,001$).

У хворих у групі порівняння показники структурно-функціонального стану еритроцитів після лікування зазнали менш виражених позитивних змін.

Однією із важливих змін, характерних для НАСГ, є розвиток атерогенної дисліпідемії. Гіперхолестеринемія значно погіршує перебіг захворювання та підвищує ризик розвитку таких небезпечних для життя ускладнень з боку серцево-судинної системи, як інфаркт міокарда та інсульт (табл. 2).

У крові хворих на НАСГ має місце дисліпідемія з підвищенням рівня у сироватці крові ЗХ та ХС ЛПНГ і зниженням вмісту ХС ЛПВГ ($p < 0,001$). Однією із найбільш специфічних змін ліпідного обміну, характерних для НАСГ, є підвищення в крові концентрації ТГ — в 3,2 разу у хворих основної групи та в 3,1 разу у хворих групи порівняння ($p < 0,001$; див. табл. 2).

Визначення вмісту ліпідів у сироватці крові хворих на НАСГ через 3 міс від початку лікування показало, що у хворих основної групи спостерігається позитивна динаміка ліпідного спектра сироватки крові, про що свідчить зменшення вмісту

атерогенних ліпідів та підвищення рівня в сироватці крові ХС ЛПВГ, які вважаються антиатерогенними. Концентрація ЗХ у сироватці крові зменшилась в 1,2 разу, ХС ЛПНГ — в 1,4 разу ($p < 0,001$). Найбільш значний вплив «Бетаргін» мав на вміст у сироватці крові ТГ — їх рівень зменшився в 1,6 разу ($p < 0,001$). Концентрація ХС ЛПВГ у сироватці крові підвищилася в 1,2 разу.

Підвищення в крові вмісту амінокислоти гомоцистеїну вважається одним із чинників підвищеного ризику атеросклеротичного ураження судинної стінки. У хворих основної групи цей показник зменшився з $(27,5 \pm 3,6)$ мкмоль/л до лікування до $(16,6 \pm 1,5)$ мкмоль/л (норма — $(10,3 \pm 0,35)$ мкмоль/л), у пацієнтів групи порівняння — з $(25,3 \pm 2,3)$ до $(23,1 \pm 2,5)$ мкмоль/л. Значно нижча концентрація гомоцистеїну в сироватці крові у хворих основної групи порівняно із показниками до лікування зумовлена поліпшенням процесів перетворення гомоцистеїну на метіонін під впливом бетаїну ($p < 0,01$).

Висновки

Розвиток неалкогольного стеатогепатиту на тлі абдомінального ожиріння супроводжується значними змінами ліпідного спектра крові — збільшенням вмісту атерогенних ліпідів більше ніж у 50 % випадків, підвищенням рівня в крові гомоцистеїну та змінами структурно-функціонального стану еритроцитів, що спричиняє розвиток мікроциркуляторних порушень, гіпоксію тканин та підвищує ризик розвитку небезпечних ускладнень з боку серцево-судинної системи. Згідно з отриманими результатами виявлено нормалізуючий ефект «Бетаргину» («Фармюніон БСВ Девелопмент»), який містить L-аргінін та бетаїн, на показники ліпідного обміну, концентрацію гомоцистеїну в сироватці крові та структурно-функціональний стан еритроцитів.

Статтю опубліковано за підтримки ТОВ «Фармюніон БСВ Девелопмент».

Список літератури

- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в ендотелии сосудов у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Клин. мед.* — 2005. — Т. 83, № 8. — С. 62—68.
- Бондарь Т.П., Марченко Л.А., Муратова А.Ю. и др. Анализ исследования ретикулоцитов и некоторых других показателей системы эритрона у больных сахарным диабетом типа 2 // *Клин. лабор. диагностика.* — 2004. — № 12. — С. 38—43.
- Буеверов А.О. Алкогольный и неалкогольный стеатогепатит: общность и различия // *Диффузные заболевания*
- печени: диагностика и лечение: Методическое пособие / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2004. — С. 32—43.
- Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочник поликлинического врача.* — 2008. — С. 71—74.
- Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* (прил. 29). — 2007. — Т. 1, № 17. — С. 65.
- Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // *Тер. архив.* — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 82—87.

7. Пурло Н.В., Попова О.В., Бирюкова Л.С., Козинец Г.И. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как показатель оценки функциональной полноценности мембран эритроцитов // *Клин. лабор. диагностика*. — 2005. — № 1. — С. 40—44.
8. Степанов Ю.М., Кононов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) // *Сучасна гастроентерол.* — 2005. — № 4. — С. 121—127.
9. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 129, N 1. — P. 113—121.
10. Bednarz B., Jaxa-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial // *Kardiol. Pol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 421—428.
11. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* — 2007. — Vol. 137. — P. 1650—1655.
12. Bode-Boger S.M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 62, suppl. 13. — P. 91—99.
13. Bosman G.J., Willekens F.L., Werre J.M. Erythrocyte aging: a more than superficial resemblance to apoptosis? // *Cell Physiol. Biochem.* — 2005. — Vol. 16, N 1—3. — P. 1—8.
14. Cheung O., Sanyal A.J. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 202—208.
15. Hoffman J.R., Ratamess N.A., Kang J. et al. Effect of betaine supplementation on power performance and fatigue // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* — 2009. — N 6. — P. 7.
16. Lazo M., Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // *Semin. Liver. Dis.* — 2008. — Vol. 28. — P. 339—350.
17. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. 272—282.
18. Szegedi S.S., Castro C.C., Koutmos M., Garrow T.A. Betaine-homocysteine S-methyltransferase-2 is an S-methylmethionine-homocysteine methyltransferase // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283. — P. 8939—8945.
19. Vuppalanchi R., Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49. — P. 306—317.
20. Wilson A.M., Harada R., Nair N., Balasubramanian N. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 188—195.

В. В. Харченко

Національна медичинська академія послесереднього освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Влияние L-аргинина и бетаина на структурно-функциональное состояние эритроцитов, содержание липидов и гомоцистеина в крови больных с неалкогольным стеатогепатитом

Цель — изучить влияние препарата «Бетаргин» на структурно-функциональное состояние эритроцитов, содержание липидов и гомоцистеина в крови больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ).

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с НАСГ на фоне абдоминального синдрома: 29 (58%) женщин, 21 (42%) мужчина в возрасте от 38 до 60 лет. Проводились антропометрические, клинико-лабораторные, биохимические исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Результаты. У больных с НАСГ до лечения обнаружены изменения структурно-функционального состояния эритроцитов: снижение индекса деформации, коэффициента агрегации, относительного контактного гемолиза, интенсивность утилизации глюкозы эритроцитами и снижение показателя АТФазной активности эритроцитов и резистентности эритроцитов к пероксидному влиянию, повышению относительной вязкости эритроцитарной суспензии ($p < 0,001$), что свидетельствовало о микроциркуляторных нарушениях. У больных с НАСГ в основной группе показатели структурно-функционального состояния эритроцитов после лечения продемонстрировали выраженные положительные изменения. Так, один из важнейших показателей, который характеризует способность эритроцитов изменять форму с целью доставки кислорода и других веществ к терминальным участкам микроциркуляторного русла, — индекс деформации эритроцитов у больных основной группы через 4 месяца лечения увеличился в 1,7 раза ($p < 0,001$). Лечение с применением препарата «Бетаргин» способствовало улучшению структурно-функциональных показателей эритроцитов: снижению относительной вязкости эритроцитарной суспензии в 2,1 раза, повышению коэффициента агрегации эритроцитов в 1,9 раза, относительного контактного гемолиза эритроцитов — в 1,6 раза, АТФаз в 1,9 раза, усиления интенсивности утилизации глюкозы эритроцитами, повышению резистентности эритроцитов к пероксидным воздействиям ($p < 0,001$) и положительной динамике показателей липидного спектра крови ($p < 0,001$).

Выводы. В результате проведенного исследования выявлено нормализующее действие препарата «Бетаргин» на показатели липидного обмена, концентрацию гомоцистеина в крови и структурно-функциональное состояние эритроцитов.

Ключевые слова: «Бетаргин», L-аргинин, бетаин, неалкогольный стеатогепатит, липиды, гомоцистеин.

V. V. Kharchenko

P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Influence of L-arginine and betaine on structural and functional state of erythrocytes, lipids and homocysteine blood levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis.

Objective — to study *Betargin* effects on the structural and functional state of erythrocytes, lipids and homocysteine blood levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH).

Materials and methods. Investigation involved 50 patients with NASH against the background of abdominal syndrome, from them 29 (58%) women, and 21 (42%) men with the mean age 38 to 60 years. Anthropometric, clinical laboratory, biochemical studies, ultrasound of the abdominal cavity have been conducted.

Results. The following changes of structural and functional state of erythrocytes were revealed before the treatment in patients with NASH: reduction of the deformation index, aggregation index, relative contact hemolysis, intensity of red blood cells and glucose utilization, the decrease of the in erythrocyte ATP levels and erythrocytes resistance to the peroxidation, and increase of the relative viscosity of erythrocyte suspension ($p < 0.001$), indicating the microcirculatory disorders. After the treatment, patients of the main group demonstrated considerable improvement of the structural and functional erythrocytes' status. Thus, one of the most important indicators deformation index, characterizing the ability of erythrocytes to change their form with the purpose of oxygen transport to the terminal parts of the microvasculature, increased in 1.7 times in patients of the main group after 4 months of treatment ($p < 0.001$). Treatment with the *Betargin* contributed to the improvement of structural and functional indicators of erythrocytes. The relative viscosity of erythrocyte suspension reduced in 2.1 times, aggregation index increased in 1.9 times, the relative contact hemolysis increased in 1.6 times, ATP in 1.9 times. Moreover, the intensity of glucose metabolism in erythrocytes and resistance to the peroxidation increased ($p < 0.001$), and positive dynamics of the blood lipid spectrum enhanced ($p < 0.001$).

Conclusions. The study revealed positive effects of *Betargin* on the lipid metabolism, homocysteine blood levels, as well as on the structural-functional state of erythrocytes.

Key words: *Betargin*, L-arginine, betaine, nonalcoholic steatohepatitis, erythrocyte, lipids, homocysteine. □

Контактна інформація

Харченко Вячеслав Вікторович, д. мед. н., асистент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
04201, м. Київ, вул. Кондратюка, 8, КМКЛ № 8
Тел. (44) 342-04-73. E-mail: gastro_endo@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 17 червня 2016 р.

Річард Палін

Клініка Бушло Енд Серджері, Вігстон, Лестершир, Велика Британія

Використання простішого режиму дозування у пацієнтів з недостатньо контрольованою терапією месалазином: вплив на результати лікування, призначення лікаря загальної практики, кількість візитів до лікаря і застосування стероїдів*

Прихильність до лікування є проблемою для будь-якого хронічного захворювання. Причини недотримання призначеного лікування дуже різні, але зазвичай включають погане знання особливостей захворювання, складних захисних механізмів і практичних питань, таких як заплутаність режимів дозування. У цьому огляді продемонстровано переваги спрощення схеми прийому препарату та зменшення необхідної кількості доз месалазину в пацієнтів з погано контрольованим виразковим колітом (ВК). Огляд проведено за підтримки компанії «Доктор Фальк Фарма».

ВК — хронічне запальне захворювання, яке спричиняє запалення слизової оболонки товстої кишки і може бути дуже виснажливим і неприємним для пацієнтів.

Поширеність ВК у Великій Британії становить близько 240 випадків на 100 тис. населення, або близько 150 тис. пацієнтів. Хоча ВК піддається лікуванню, він є постійним (рецидивуюче-ремітуючим) станом.

Традиційною терапією для лікування ВК легкого та середнього ступеня тяжкості (як у період загострення захворювання, так і для підтримки ремісії) є месалазин (5-аміносаліцилова кислота), який можна вживати внутрішньо у вигляді пігулок або гранул або ректально у вигляді свічок, піни чи клізм.

Деякі дослідження показали, що оптимальна тривала терапія месалазином асоціюється з поліпшенням ремісії хвороби, за даними W. Kruis та співавт. (2001) [1], — майже у 75 % випадків. І навпаки, недотримання пероральної терапії (прийом менше ніж 80 % рекомендованої добової дози) пов'язане з підвищеною частотою рецидивів і зниженням якості життя. Недотримання лікування може також збільшити ризик ускладнень, зокрема колоректального раку, що пов'язано з довічним ризиком у близько 20 % пацієнтів з ВК [2].

ВК також пов'язаний з істотним економічним впливом, з довічними витратами, порівнянними з такими при діабеті або раку. Дослідження, проведене у Великій Британії [3] щодо запальних захворювань кишечника (збірний термін для ВК і хвороби Крона), показало, що за 6-місячний період прямі медичні витрати на хворих, які потребували госпіталізації, були в 20 разів вищими, ніж на пацієнтів у стадії ремісії. Амбулаторне спостереження було пов'язане з 2–3-разовим збільшенням витрат порівняно зі стабільними пацієнтами.

Низьку прихильність до лікування (комплаєнтність) підтверджено документально. Приблизно 40–60 % пацієнтів з ВК не дотримуються терапії, зокрема, через незручність багаторазового прийому, що може істотно вплинути на якість життя [4].

Одним зі способів підтримки комплаєнтності може бути зниження лікарського навантаження на пацієнта шляхом зменшення дози месалазину

* Palin R. Adopting a simpler dose regimen in patients inadequately controlled on mesalazine: impact on patient disease outcomes, GP appointments, hospital visits and steroid use // The Journal of the Primary Care Society for Gastroenterology. — 2014, September. — P. 32.

(кілька пігулок на добу або прийом препарату у формі гранул один раз на добу).

Огляд, проведений незалежними клінічними фармацевтами, був спроектований з метою визначити, чи впливає зниження лікарського навантаження у пацієнтів без належного застосування месалазину в умовах первинної медичної допомоги на наслідок ВК, тривалість амбулаторного лікування і відвідування лікарень, а також на витрати.

Огляд проведено компанією MMS («Медисинс Менеджмент Солюшнз») [5] за підтримки компанії «Доктор Фальк Фарма».

Два пілотних дослідження проведено на тих самих групах пацієнтів із семи клінік загальної практики Лестершира, зокрема з моєї власної. З етичних причин пацієнти з ВК, які, як було встановлено, добре контролюються за нинішнього режиму дозування, не ввійшли в огляд.

У першому дослідженні оцінили вплив на перебіг захворювання у пацієнтів, у яких було передбачено перехід від багаторазової дози месалазину до дози пероральних гранул «один раз на день». У другому дослідженні спостерігали збільшення або зменшення тривалості амбулаторного лікування і відвідування лікарень, а також підраховувалися заощаджені засоби.

Первинний етап огляду передбачав забезпечення того, щоб зацікавлені сторони і співробітники клініки та адміністрації були обізнані з деталями огляду. Активність захворювання оцінювали за допомогою індексу Уолмслі [6]. Після строгої процедури відбору, зокрема після схвалення лікарями загальної практики та отримання згоди пацієнта, були ідентифіковані та оглянуті 363 пацієнти з ВК. Зміну терапії було рекомендовано для 130 (36%) пацієнтів, які, як вважали, не дотримуються нинішнього режиму дозування, 87 пацієнтів продовжували перебувати під наглядом. Ці пацієнти потім були запрошені в клініку, де під керівництвом фармацевтів оцінювали їх стан і комплаєнтність, а пацієнти, які поміняли режим лікування на альтернативний,

гранули месалазину («Салофальк гранули») один раз на добу, були запрошені для подальших консультацій і терапевтичного спостереження. Спостереження цих пацієнтів упродовж 6-місячного періоду показало, що, згідно з індексом Уолмслі, 70% з них поліпшили свій бал ВК, а у 30% не було жодних змін. У жодного з пацієнтів не спостерігали погіршення симптомів [7]. Більшість пацієнтів повідомили, що вони віддали перевагу режиму одноразового добового прийому.

Через 6 міс, за результатами другого дослідження групи пацієнтів, виявлено, що режим одноразового добового прийому сприяв зниженню на 47% кількості відвідувань лікарів у зв'язку із загостренням ВК, зменшенню на 45% кількості візитів до лікаря загальної практики і зниженню на 50% кількості призначень стероїдів (першочергової терапії при тяжких загостреннях [7]).

У дослідженні також було висловлено припущення про економію 30 тис. фунтів стерлінгів на 100 тис. пацієнтів. Не було враховано теоретичну додаткову економію від скорочення кількості госпіталізацій, операцій або довгострокового страхування по медичному догляду.

У дослідженні також наведено огляд успішної реакції пацієнта на навчання, яке мало на увазі позитивний відгук на режим одноразового добового прийому лікарського засобу.

Третина пацієнтів з ВК на практиці не дотримувалися адекватної терапії, 56% з них вказали на проблеми з дотриманням режиму прийому лікарських засобів як на бар'єр на шляху корекції терапії.

Висновки

Результати наших досліджень показали, що перехід від режиму багатократного дозування месалазину на одноразовий прийом поліпшує результати захворювання у пацієнтів з недостатньо контрольованим раніше ВК. Це доповнює зведені докази припущенням, що спрощені варіанти лікування можуть мати істотні вигоди для пацієнтів з ВК. □

Статтю опубліковано за підтримки представництва «Альпен фарма АГ».

Список літератури

1. Kruis W. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33. — P. 313—322.
2. Kane S.V. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 577—585.
3. Bassi A., Dodd S., Williamson P., Bodger K. // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1471—1478.
4. Kane et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2929—2933.
5. Medical Management Solutions Ravenstone, Leicestershire UK.
6. Walmsley R. et al. // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 29—32.
7. Prasher H., Savania P., Jazrawi R.P. Changing Patients with Ulcerative Colitis to Once Daily Mesalazine Improves Outcomes and Reduces Costs in Primary and Secondary Care. Presented at the 8th ECCO Congress, February 2013, Vienna, Austria.