

УДК 616.36 – 002: 615.27.52

## ГЛУТАРГІН ЯК ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ НА СТАДІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ

Скрипник І.М., Дегтярєва І.І., Невоїт Г.В.

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава,  
Українська військово-медична академія, м. Київ

**Ключові слова:** алкогольна хвороба печінки, гепатопротектори, глутаргін, L-аргініну L-глутамат, аргіназа, орнітиндекарбоксилаза.

Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить важливу медико-соціальну проблему. За поширеністю і соціальною значимістю вона займає друге місце після гострих і хронічних захворювань печінки вірусної етіології, а світові дослідження без спеціального підбору пацієнтів довели, що алкоголь є етіологічною причиною як найменше у 29% хворих із ураженням печінки [2]. Ситуація в Україні з цього приводу заслуговує на значну увагу. Так, у 2002 році в структурі поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин гостра алкогольна інтоксикація склала 352,02 випадки на 100 тис. населення (81,79% від усієї групи), хронічні алкогольні синдроми – 1352,13 на 100 тис. населення (86,34% від усієї групи), а середньоукраїнський показник смертності від алкогольного цирозу печінки – кінцевої ланки АХП – у 2001 році становив 4,53 на 100 тис. населення проти 3,7 на 100 тис. населення у 2000 році [6].

Одним з наслідків багатопланового негативного впливу етанолу та продуктів його деградації на функціональний стан печінки є зміни біохімічних показників печінкового профілю. Встановлено зниження білковосинтетичної, детоксикуючої функцій гепатоцитів, порушення пігментного та амінокислотного обмінів, активація колагеноутворюючих процесів у хворих на АХП [4, 5, 7-10]. Ступінь ураження печінки у хворих збільшується з подовженням терміну алкоголізації і збільшенням дози вжитого алкоголю [2].

Таким чином, прогресуючий перебіг ураження печінки, несприятливий медико-соціальний прогноз обумовлює актуальність питань оптимізації фармакотерапії АХП, основними задачами якої є припинення подальшого прогресування хвороби і нормалізація функціональної активності гепатоцитів, особливо на "ранніх" клініко-морфологічних стадіях захворювання. В зв'язку із вищезазначеним метою нашої роботи було дослідити вплив препарату глутаргін на метаболічну активність гепатоцитів у хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту.

**Матеріали і методи.** Обстежено 28 хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту з легким або помірним ступенем активності віком 30-50 років (середній вік  $42 \pm 3,5$  років). У дослідженні брали участь хворі на АХП з верифікованим діагнозом, анамнестично встановленим чинником токсичного ураження, виключеною вірусною етіологією захворювання. Клінічний діагноз "хронічного алкогольного гепатиту" встановлювався на підставі даних анамнезу, результатів комплексної клініко-лабораторної діагностики, а саме даних об'єктивного обстеження, біохімічних (вмісту білірубину, рівня загального білка та протеїнограми, активності аланін- та аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), АсАТ/АлАТ, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази крові, тимолової проби) та інструментальних методів дослідження (ультрасонографія печінки). Обов'язковими критеріями відбору в групу обстежених осіб були від'ємні ознаки циротичної трансформації печінки і відсутність у плазмі крові маркерів вірусного ураження (негативна полімеразна ланцюгова реакція на HBV і HCV, відсутні в крові HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBeIgM, ан-

ти-HCV), що встановлювалось при проведенні серологічного дослідження крові усіх хворих на АХП методом імуноферментного аналізу. Групу практично здорових склали 18 осіб віком 19-50 років (середній вік  $39,3 \pm 3,2$  років).

З метою оцінки метаболічної активності гепатоцитів досліджували стан їх білковосинтетичної функції за активністю орнітиндекарбоксилази крові – індубельного ферменту білкового синтезу (В.А. Храмов, 1997), антиотоксичної – за активністю аргінази крові – ключового ферменту детоксикації (В.А. Храмов, Г.Г. Листопад, 1973), обміну колагену – за вмістом вільного оксипроліну крові (С.С. Тетянец, 1985). З метою визначення резистентності клітинних мембран, а також задля оцінки впливу глутаргину на одну з провідних ланок прогресування АХП у обстежених хворих вивчали стан антиоксидантної системи (АОС) за активністю супероксиддисмутази (СОД) крові (Н.Р. Mirsa, Y. Fredovich, 1972) і процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за концентрацією ТБК-реактантів (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили., 1977).

Лікування хворих, які увійшли у дослідження, включало дотримання режиму III із виключенням суттєвого фізичного навантаження, дієтотерапію (5 стіл за Певзнером із усуненням з раціону потенційно ксенобіотичних продуктів (із барвниками, консервантами, тощо), обов'язкову повну абстиненцію, за необхідністю – симптоматичну терапію супутніх захворювань (потенційно гепатотоксичні ліки не використовувались) і призначення у якості гепатопротектора препарату глутаргін ("Здоров'я", Україна): протягом перших 3 діб внутрішньовенно крапельно по 50 мл (2 г) на 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу, з послідовним переходом з 4-ї доби на пероральний прийом по 2 таблетки (0,5 г) 3 рази на день протягом 8 тижнів.

Призначення хворим на АХП глутаргину у якості засобу патогенетичної терапії зумовлено тим, що додаткове введення L-аргініну і глутамінової кислоти дозволяє при досягненні антиоксидантного ефекту шляхом корегування метаболічних реакцій у клітинах одночасно стимулювати антиотоксичну, синтетичну функції гепатоцитів і є доцільним, особливо за наявності біохімічних ознак зниження детоксикуючої функції печінки. Аргінін стимулює у перипортальних гепатоцитах активність карбомойлфосфатсинтази – ферменту синтезу сечовини, а у перивенозних гепатоцитах, міоцитах, астроцитах – глутамінсинтази – ферменту, який каталізує утворення нетоксичного глутаміну з аміаку, і як інтермедіатор збільшує аміакнейтралізуючу спроможність циклу синтезу сечовини. Встановлено, що L-аргінін являється стимулятором NO-синтази, донатором синтезу оксиду азоту, молекула якого має антиоксидантні властивості, здатна активувати антиоксидантні ферменти, сприяти покращанню мікроциркуляції, усуненню венозного стазу в портальній системі, зменшенню гіпоксії, що підвищує резистентність гепатоцитів [1, 3, 4, 7]. Існують дані стосовно позитивного впливу L-аргініну на азотний баланс, фактор росту, систему імунітету, процеси регенерації сполучної тканини. Відомо, що при стеатогепатозі печінки алкогольного генезу має міс-

це підсилене виведення оротової кислоти, яке зменшується за умов екзогенного введення аргініну. Біохімічна роль глутамінової кислоти — регуляція орнітинового циклу, участь у глутамінсинтазній реакції, і як донору аміногруп для амінокислот орнітинового циклу. Глутамат є важливим складовим компонентом ГАМК-ергічної системи мозку, яка входить до стреслімітуючих систем організму. Це є надто важливим, особливо у хворих на АХП, враховуючи наявні порушення адаптаційних можливостей організму [1, 8-10].

**Результати та їх обговорення.** Вміст у сироватці крові традиційно визначаємих біохімічних показників, що відображають стан лігментного обміну, синтетичну функцію печінки, активність запального процесу й ураження печінкової паренхіми, а також результати ферментної діагностики метаболічної активності гепатоцитів, стану ПОЛ і АОС хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту в динаміці лікування глутаргіном наведені у табл. 1. До лікування у всіх хворих виявлена помірна гіпербілірубінемія, зростання активності ферментів цитолізу; вміст загального білка у сироватці крові хворих по відношенню до показників практично здорових осіб не змінювався; зареєстровано підвищення рівнів альфа-2 та гамма-глобулінів у крові хворих порівняно з групою практично здорових осіб, що свідчить про помірний запальний процес у печінковій тканині і підтверджує діагноз саме хронічного гепатиту. Після проведеної терапії повну нормалізацію рівня білірубину сироватки крові зареєстровано у 26 (92,9%) хворих, у 2 (7,1%) хворих даний показник наблизився до верхньої межі загальноприйнятої норми ( $20,5 \pm 1,5$  мкмоль/л). Активність АЛАТ і АсАТ нормалізувалась у 21 (75%) і у 23 (82%) хворих відповідно. Зміни показників протейнограми в динаміці лікування глутаргіном мали позитивний характер, що можна розцінювати, як тенденцію до зниження активності запального процесу у печінці хворих.

Після лікування зареєстровано достовірне зростання активності аргінази крові на 62% порівняно до лікування, яка

майже не відрізнялась від показника практично здорових осіб. Отримана динаміка показників до і після курсового застосування глутаргіну дозволяє стверджувати про суттєвий активуючий вплив препарату на стан детоксикуючої функції гепатоцитів. Активність орнітиндекарбоксилази крові зростає на 66,7% порівняно з показником до лікування, що дає підстави стверджувати про виражений позитивний вплив глутаргіну на білковосинтетичну функцію гепатоцитів. На фоні лікування глутаргіном концентрація ТБК-активних продуктів у крові хворих зменшилась у 3,2 рази, яка до лікування перевищувала показники практично здорових осіб в 9,6 рази. При цьому в 2,8 рази зростала активність СОД крові, хоча вона залишилась на 20% меншою за показник активності практично здорових осіб. На тлі лікування глутаргіном у хворих зменшився в 1,4 рази вміст вільного оксипроліну у сироватці крові, що свідчить про гальмування процесів фібротизації печінки і позитивний вплив на обмін колагену.

**Висновки:**

1. Глутаргін виявляє стимулюючий вплив на метаболічну активність гепатоцитів у хворих на АХП, зокрема на їх білковосинтетичну та детоксикуючу функції.

2. Глутаргін підвищує резистентність мембранних структур гепатоцитів та позитивно впливає на обмін колагену у хворих на АХП, запобігаючи прогресуванню фібротизації печінки.

Таким чином, застосування глутаргіну у хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту сприяє покращенню регенерації ушкодженої печінкової паренхіми, а також відновленню функціональної активності органа в цілому. Перспективними напрямками продовження дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини, морфологічних показників фіброзу печінки у хворих на АХП, а також дослідження впливу глутаргіну на метаболічну активність за умов комбінованого застосування з іншими гепатопротекторами.

**Таблиця 1.** Основні біохімічні показники метаболічної активності гепатоцитів у хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту в динаміці лікування глутаргіном,  $M \pm m$

Біохімічний показник	Практично здорові (n=18)	Хворі (n=28)	
		до лікування	після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	12,8±0,42	31,1±2,4*	12,6±0,8**
прямий, мкмоль/л	3,60±0,14	9,1±1,18*	5,1±1,14**
АсАТ, ммоль/год/л	0,18±0,01	1,9±0,2 *	0,46±0,02**
АЛАТ, ммоль/год/л	0,52±0,12	0,9±0,1*	0,4±0,02**
ГГТП, ммоль/год/л	4,9±1,37	10,8±1,2*	8,3±1,6
Тимолова проба, од	2,0±1,22	6,3±1,64*	4,2±1,2**
Загальний білок, г/л	65,0±6,62	69,9±4,0	74,0±4,4
Альбуміни, %	57,4±5,3	46,2±4,3	48,5±4,3
α1-глобуліни, %	5,2±0,4	4,8±0,10	5,1±0,5
α2-глобуліни, %	7,0±0,6	8,8±0,04*	8,1±0,84
β-глобуліни, %	9,2±0,6	14,8±0,04*	12,2±1,5
γ-глобуліни, %	15,4±1,3	26,1±2,1*	20,3±2,0**
Орнітиндекарбоксилаза, нкат/л	2,0±0,13	0,9±0,1*	1,5±0,11**
Аргіназа, ммоль/год/л	1,33±0,08	0,74±0,07*	1,2±0,08**
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	0,31±0,02	2,9±0,16*	0,9±0,08 **
Супероксиддисмутаза, УО/мл	3,5±0,3	1,05±0,15*	2,9±0,13**
Вільний оксипролін, мкг/мл	1,4±0,2	2,8±0,2*	2,0±0,2 **

Примітка: \* - достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) показників практично здорових осіб та хворих дослідної групи; \*\* - достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) показників дослідної групи до і після лікування.

Список літератури

1. *Бабак О.Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №2 (12). — С. 85-89.
2. *Майер К.-П.* Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 423с.
3. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А.* Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите // Фармаком. — 1998. — №5. — С. 34-38.
4. *Невойт Г.В.* Оцінка ефективності препаратів L-аргініну на прикладі глутаргіну та цитраргініну в терапії хворих на хронічний токсичний гепатит // Вісник УМСА: Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2003. — Т. 3, Вип. 1. — №5. — С. 56-58.
5. *Нові підходи до оцінки детоксикаційної білковосинтетичної функції печінки і резистентності гепатоцитів* / І.М. Скрипник, К.С. Непорода, Г.В. Невоїт, І.В. Іваніна // Тези допов. міжнар. наук.-практ. конф. "Вчені майбутнього" — Одеса, 2002. — С. 58.
6. *Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2002 рік* (статистичний довідник) / Під редакцією А.В. Підаєва. — К., 2003. — 134с.
7. *Скрипник І.Н., Дегтярева І.І., Невоїт А.В.* Оценка влияния глутаргина на функциональное состояние гепатоцитов у больных с хроническим токсическим поражением печени // 36. робіт наук.-практ. конф. "Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки". — Харків, 2003. — С. 52-53.
8. *Arginase blood activity as an index of liver detoxic function in chronic hepatitis and liver cirrhosis* / Degtjaryova I.I., Skrypnik I.N., Tarasenko L., Skopichenko S.V., Martynenko L. // Gut. — 2001. — V. 49, Suppl. III. — P. 3132.
9. *Lieber C.S.* Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatment // J. Hepatology. — 2000. — V. 32, Suppl. I. — P. 113-128.
10. *Milne M.D.* Pharmacology of amino acid // Clin. Pharmacol. Ther. — 1997. — V. 9, №4. — P. 484-507.

**ГЛУТАРГІН ЯК ЗАСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГЕПАТОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ НА СТАДІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ**

**Скрипник І.М., Дегтярєва І.І., Невоїт Г.В.**

В статті представлені результати вивчення впливу гепатопротекторного засобу — глутаргіну на метаболічні процеси у печінці у хворих на алкогольну хворобу печінки на стадії хронічного алкогольного гепатиту, а також обґрунтована доцільність його призначення.

**GLUTARGINE USAGE FOR THE CORRECTION OF THE HEPATOCYTE METABOLIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH THE ALCOHOLIC LIVER DISEASE AT THE STAGE OF CHRONIC HEPATITIS**

**Skrypnik I.N., Degtjaryova I.I., Nevoyit A.V.**

The article represents the results of the research of hepartoprotector Glutargine influence on metabolic processes in liver of the patients with alcoholic liver disease at the stage of chronic alcoholic hepatitis and the necessity of Glutargine usage of alcoholic liver disease as well.