

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ПІД ВПЛИВОМ L-АРГІНІНУ L-ГЛУТАМАТ

©В. І. Русин, Є. С. Сірчак, Н. Ю. Курчак, О. М. Москаль

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**РЕЗЮМЕ.** Наведено результати комплексної терапії 96 хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії. Встановлено високу ефективність препарату L-аргініну L-глутамат на динаміку показників ендотеліальної дисфункції (фактор фон Віллебранда, ендотеліязалежна та ендотелійнезалежна вазодилатація) у хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** холецистектомія, хронічний панкреатит, ендотеліальна дисфункція, L-аргініну L-глутамат.

**Вступ.** Пошкодження ендотелію, яке проявляється розвитком запалення і порушенням балансу між факторами, які продукують ендотеліюцити, набуває значення у розвитку та перебігу багатьох хронічних захворювань [1]. Ендотеліальна дисфункція – багатогранний процес, одним з ранніх проявів якого є порушення біодоступності оксиду азоту (NO) під впливом таких факторів, як артеріальна гіпертонія, дисліпідемія, цукровий діабет тощо. Багато авторів зміни властивостей ендотелію розглядають як основний механізм порушення кровопостачання органа, де грає роль не тільки зменшення вивільнення NO судинної стінки, а й підвищення його деградація, активна локальна секреція ендотеліну-1 або порушення його утилізації [2].

Порушення структури і функцій ендотелію залучені в патогенез багатьох хвороб і синдромів, причому активація і пошкодження інтими судин є не тільки патогномічними характеристиками, а й виконують тригерну роль [3]. Тому особливої актуальності набуває проблема своєчасної діагностики та розробки ефективних методів терапії ЕД у пацієнтів з хронічними захворюваннями внутрішніх органів. Остаттім часом дослідники особливо увагу звертають на препарати L-аргініну та можливості застосування їх у складі комплексної терапії різних хронічних захворювань внутрішніх органів.

L-аргінін – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним та різностороннім клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму, а також є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез NO в ендотеліюцитах. Результати численних досліджень показали, що у місцях ураження судинної стінки синтез і біодоступність NO суттєво знижені. Це змінює динамічну рівновагу факторів, які впливають на тонус судин, і провокує розвиток вазоконстрикції [4]. NO відіграє важливу роль в біорегуляції організму, будучи одним із найдрібніших відомих молекул – біологічних ме-

сенджерів. Фізіологічна роль NO полягає в релаксації кровеносних судин, гладкої мускулатури трахеї, шлунка, кишечника, сечового міхура, матки та ін., також у покращенні мікроциркуляції у внутрішніх органах [5, 6]. Тому призначення препаратів L-аргініну для профілактики формування ХП у даних пацієнтів може бути перспективним засобом комплексної терапії хворих після ХЕ.

**Мета дослідження:** визначити вплив L-аргініну L-глутамату на динаміку показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП після ХЕ.

**Матеріали і методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебували 96 хворих на ХП після ХЕ, які лікувалися у хірургічній клініці та в гастроентерологічному відділенні ЗОКЛ ім. Андрія Новака м.Ужгород, а також у терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СОЗ УМВС України в Закарпатській області. Всі дослідження були проведені за згодою пацієнтів, а методика їхнього проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р.

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

Усім хворим до і після лікування були виконані загальноклінічні дослідження. Діагноз загострення ХП встановлювали з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних даних (загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження). Також всім обстеженим хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (апарат Philips HDI-1500).

Всім хворим проводили детальне дослідження крові з акцентом на визначення основних гемореологічних і гемостатичних показників, а також одного з маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕД) – фактора фон Віллебранда (ФФВ) за допомогою

хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500 та 560 (Японія), використовуючи реактиви фірми Siemens.

Ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД) плечової артерії (ПА) вивчали за методом D. Celermajer. Ультразвукове дуплексне сканування ПА виконували на апараті HDI-1500 (США) з використанням імпульсно-хвильового доплерівського датчика 2,5 і 5–10 МГц „Zonarae” (США). ПА досліджували на 3–10 см вище за ліктьовий згин. Дослідження проводили в режимі двомірного сканування з синхронним записом ЕКГ; діаметр ПА вимірювали у фазу діастолу у В-режимі, в доплер-режимі оцінювали зміну швидкості кровотоку до і під час проби з реактивною гіперемією. Стимулом ЕЗВД була реактивна гіперемія, що створюється манжетю, накладеною на ділянку дистальніше проведеного дослідження. Діаметр ПА вимірювали у стані спокою (через 10–15 хв відпочинку). У манжеті створювали тиск 200–300 мм рт. ст. на 5 хв, після чого тиск усували, діаметр і швидкість кровотоку вимірювали відразу після зняття манжети протягом 5 хвилин з інтервалом в 30 секунд. Збільшення діаметра ПА через 60–90 секунд на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації або вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію. Після відновлення діаметра ПА через 15 хв хворий приймав 0,5 мг нітрогліцерину сублінгвально. Нітрогліцерин використовували як ендотелійнезалежний (ЕНВД) стимул, що викликає релаксацію периферійних 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, реакцію на нітрогліцерин – як різницю діаметра на 2 хвилині після прийому нітрогліцерину і початкового. Нормальною реакцією ПА умовно прийнято її розширення на тлі реактивної гіперемії на 10 % і більше від початкового діаметра. Менший ступінь вазодилатації або вазоконстрикцію вважають патологічною реакцією. ЕД верифікували при розширенні судини на реактивну гіперемію достовірно менше, ніж на прийом нітратів [7].

Надання медичної допомоги хворим на ХП після ХЕ проводили згідно з клінічним протоколом лікування МОЗ України від 13.06.2005 р. № 271 та локальними протоколами. Базисне лікування хворих із ХП після ХЕ включало призначення індивідуально підібраної замісної ферментної терапії, спазмолітиків, прокінетиків, при необхідності – ненаркотичних анагетиків.

Хворих поділили на дві групи. У I групу ввійшло 30 хворих на ХП після ХЕ, як отримували тільки базисну терапію. II групу склали 66 пацієнтів з ХП після ХЕ, які, крім базисної терапії, додатково отримували L-аргініну L-глутамат (Глутаргін, фармацевтичної компанії «Здоров'я») 20 % розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим переходом на пероральний прийом препарату по 750 мг 3 рази на добу протягом 2 тижнів.

Після лікування у хворих повторно дослідили показники ЕД. Аналіз і обробку отриманих результатів обстеження хворих здійснювали з використанням комп'ютерної програми STATISTIKA (фірми Statsoft Inc, USA).

**Результати й обговорення.** Розподіл обстежених хворих у двох групах був однорідним. Під впливом комплексного лікування із застосуванням глутаргіну у хворих на ХП після ХЕ оцінювали динаміку клінічної та лабораторної симптоматики. Також визначали динаміку лабораторних та інструментальних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП після ХЕ на фоні комплексної терапії із використанням глутаргіну. Результати представлені в таблиці 1.

Характеризуючи отримані результати при визначенні ЕЗВД та ЕНВД ПА виявили тенденцію до їх нормалізації у хворих на ХП після ХЕ, які в комплексній терапії отримали глутаргін. А саме, у хворих II групи отримали достовірне підвищення ЕНВД з (16,2±0,7) % до (23,9±1,4) % – p<0,05 та ЕЗВД з (9,9±0,5) % до (14,5±0,5) %. У хворих I групи ЕЗВД та ЕНВД після лікування змінювались незначно (з (10,3±0,8) % лише до (11,5±1,1) % та з (17,3±1,2) % лише до (18,1±0,9) % відповідно).

Ідентичні результати отримали і при характеристиці показників фактора фон Віллебранда,

Таблиця 1. Динаміка показників ендотеліальної дисфункції у хворих на ХП після ХЕ під впливом комплексної терапії із застосуванням глутаргіну

Показник	Контрольна група	Хворі на ХП після ХЕ			
		I група (n=30)		II група (n=66)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЕЗВД (%)	15,6±1,1	10,3±0,8	11,5±1,1	9,9±0,5	14,5±0,5
ЕНВД (%)	26,2±2,4	17,3±1,2	18,1±0,9	16,2±0,7	23,9±1,4*
ФфВ (%)	95,2±4,1	158,7±7,0^	139,7±5,7	155,0±4,7^	115,4±4,9*

Примітка: ^ – достовірна різниця між показниками у хворих на ХП після ХЕ та контрольною групою (p<0,05); \* – достовірна різниця між показниками у хворих на ХП після ХЕ до та після лікування (p<0,05).

тобто достовірно зниження цього маркера ЕД у групі хворих, які в комплексному лікуванні отримали глутаргін (табл.1), а саме, у хворих II групи ФФВ знизився з (155,0±4,7) % до (115,4±4,9) % –  $p < 0,05$ , тоді як у хворих I групи спостерігали тільки незначні зміни цього показника.

У розвитку і хронізації ураження внутрішніх органів виявлено участь судинного русла, що проявляється порушенням функції ендотелію. На це вказують підвищення рівня синтезу ендотелієм ФФВ. Таким чином, запальні зміни у підшлунковій залозі у хворих після ХЕ індукують порушення мікроциркуляції внаслідок дисбалансу ендотеліального гомеостазу, на що вказує ЕД у хворих з ХП.

Покращуючи біосинтез NO, L-аргінін стимулює ендотеліозалежну вазодилатацію у пацієнтів з порушеною функцією ендотелію. Використання препаратів L-аргініну (глутаргін) має велике значення у профілактиці та лікуванні захворювань,

в патогенезі яких лежить ЕД. Логічно припустити, що терапія L-аргініном найефективніша там, де виражена ЕД – він значно зменшує її прояви, 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 покращила функцію ендотелію.

**Висновки.** 1. L-аргініну L-глутамат (глутаргін) у комплексній терапії хворих на ХП після ХЕ приводить до вираженої достовірної позитивної динаміки лабораторно-інструментальних показників ЕД.

2. L-аргініну L-глутамат ефективний для корекції ЕД та профілактики ХП у хворих після ХЕ.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше вивчення механізмів формування ХП у хворих після ХЕ та оптимізація методів їх корекції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром / [О. П. Шевченко, Е. А. Праскурничий, А. О. Шевченко и др.] – М. : Реафарм, 2004. – 141 с.
2. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // Рус. мед. журн. – 2001. – № 9 (2). – С. 68–76.
3. Endemann D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffirn // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – № 14. – С. 1983–1992.
4. Boger R. H. The pharmacodynamics of L-arginine / Boger R. H. // J. Nutr. – 2007 Jun. – Vol. 137 (6 Suppl 2). – P. 1650–1655.

5. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina – 2008. – № 11. – С. 38–40.

6. Гуревич М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23–29.

7. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factor and their interaction / D. S. Ceermajer, K. E. Sorensen, C. Bull [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1994. – № 24 (6). – P. 1468–1474.

## **DYNAMICS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION INDEXES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AFTER CHOLECYSTECTOMY UNDER THE INFLUENCE OF L-ARGININE L-GLUTAMAT**

©V. I. Rusyn, Ye. S. Sirchak, N. Yu. Kurchak, O. M. Moskal

*SHEI «Uzhhorod National University»*

**SUMMARY.** The results of combined therapy of 96 patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy are presented. The high efficacy of L-arginine L-glutamate on the dynamics of endothelial dysfunction (von Willebrand factor, endothelium-dependent and endothelium-non-dependent vasodilation) in patients with chronic pancreatitis after cholecystectomy are shown.

**KEY WORDS:** cholecystectomy, chronic pancreatitis, endothelial dysfunction, L-arginine L-glutamate.

Отримано 10.04.2014