

**ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ  
L-ГЛУТАМІНА-L-АРГІНІНУ ТА АРТИШОКУ  
ЕКСТРАКТУ-ЗДОРОВ'Я НА ПОКАЗНИКИ  
АДЕНІЛОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З  
НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ,  
СПОЛУЧЕНИМ З ХРОНІЧНИМ  
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА  
ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА**

**Т.П.Гарник, В.М.Фролов, В.О. Терьшин,  
М.О.Пересадін**

*Медичний інститут асоціації народної медицини  
України (Київ)*

*Луганський державний медичний університет  
Луганський інститут праці і соціальних технологій*

**Вступ**

В теперешній час в Україні все більше уваги приділяється ушкодженням печінки неалкогольного невірусного генезу у вигляді стеатозу печінки (СП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [9,11,13]. Відомо, що для трансформації СП в НАСГ необхідні конкретні екзогенні фактори, які служать в цьому плані "другим поштовхом". Умови для розвитку стеатогепатиту створюються при поєднанні патології печінки з іншими хронічними процесами в організмі. Доволі часто НАСГ внаслідок дезорганізації метаболічних процесів сполучається з хронічними некалькульозними холециститами (ХНХ) та дисбіозом кишечника (ДБК). Вивчення патогенетичних аспектів перебігу сполученої патології печінки, жовчного міхура та ДБК в теперешній час перспективне з точки зору корекції виявлених порушень. В літературі майже не висвітлено питання щодо стану енергетичного метаболізму, зокрема показників аденілової системи, у пацієнтів з НАСГ, сполученим з ХНХ та ДБК. Тому вважаємо доцільним вивчення динаміки показників адені-

*Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*

лової системи у хворих з цією коморбідною патологією під впливом комбінації метаболічно активного препарату L-глутаміна-L-аргініну (глутаргіну) та засобу рослинного походження з артишоку колючого - артишоку екстракту Здоров'я (АЕЗ).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Оцінка ефективності препаратів рослинного походження у хворих з патологією органів травлення" (№ держреєстрації 0102U002349).

**Метою** роботи було вивчення впливу глутаргіну та АЕЗ на показники аденілової системи у хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК.

**Матеріали та методи дослідження**

Під нашим спостереженням знаходилося дві групи хворих - основна (50 пацієнтів) та група зіставлення (52 пацієнти), що були рандомізовані за клінічними діагнозами основного та супутніх захворювань, тривалістю захворювання, віком та статтю. Діагноз НАСГ та ХНХ встановлювали на підставі даних анамнезу, клініко-лабораторного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) обстеження, при необхідності також проводили дуоденальне зондування з подальшим лабораторним вивченням жовчі. Комплексне мікробіологічне дослідження фекалій проводилось з наступним визначенням мікробіологічного статусу не тільки вмісту порожнини товстої кишки, але й мікрофлори, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки. При їх співвідношенні розраховували частоту життєздатних клітин в одному грамі вмісту товстої кишки, загальне число анаеробних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, клостридій, еубактерій (пептококів, пептострептококів) і анаеробних мікроорганізмів (кишкових паличок, в тому числі і інших ентеробактерій а також гриби роду *Candida* та інші мікроорганізми.

Хворі обох груп отримували лікування основного захворювання загальноприйнятими методами, в залежності від фази патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія). Крім

*Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії*

того, хворі основної групи отримували додаткове лікування за допомогою введення комбінації глутаргіну та АЕЗ. L-глутамін L-аргінін призначали по 1 г 3 рази на добу протягом 10 - 20 діб поспіль, АЕЗ призначали по 0,4 г (2 капсули) усередину 3 рази на добу протягом того ж періоду.

Глутаргін (L-глутамін L-аргінін) володіє могутнім детоксуючим ефектом, нормалізує білковосинтетичну функцію печінки, здійснює мембраностабілізуючу дію і поліпшує енергозабезпечення гепатоцитів [2]. Антитоксична дія глутаргіну реалізується шляхом активації перетворення амміку в сечовину в орнітиновому циклі і зв'язуванні аміаку глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну. Було встановлено цілий ряд позитивних ефектів препарату, а саме - поліпшення енергетичного обміну через первинне нагромадження клітинної енергії у виді креатинфосфату, корекція кислотно-основного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові, антиоксидантна і мембраностабілізуюча дія через здатність знижувати рівень продуктів ПОЛ. Тому глутаргін суттєво може зменшити прояви ендогенного "метаболичного" токсикозу та сприятиме підвищенню антитоксичної функції печінки [2]. Крім того, глутаргін нормалізує показники білкового, вуглеводного і жирового обміну. Цей препарат затверджений Наказом МОЗ України № 499 від 20.07.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/4766/01/01).

АЕЗ - препарат рослинного походження з артишоку. Його фармакологічні властивості обумовлені дією комплексу біологічних активних речовин, які входять до складу листя артишоку польового (*Synapsis scolymus*). Фенольна речовина цинарин в поєднанні з фенокислотами, биофлавоноїдами та іншими речовинами володіють жовчогінною, сечогінною та гепатопротектною дією, сприяє виведенню з організму сечовини, токсинів (у тому числі нітросполук, алкалоїдів, солей тяжких металів. АЕЗ затверджений Наказом МОЗ України № 499 від 20.07.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/4766/01/01).

Поряд з загальноклінічним, бактеріологічним та інструментальним обстеженням у хворих, які знаходилися під наглядом, вивчали енергетичний метаболізм, зокрема показники аденілової системи в гемолізаті відмитой суспензії еритроцитів хворих методом тонкошарової хроматографії [12], при цьому визначали вміст АТФ, АДФ і АМФ в мкмоль/л; з одночасним обчисленням енергетичного заряду еритроциту (ЕЗЕ) як співвідношення АТФ/(АДФ+АМФ) [19]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою одної багатфакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензованих програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [6]. При цьому вираховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [7].

#### Отримані результати та їх обговорення

Клінічна картина загострення НАСГ, сполученого з ХНХ та ДБК характеризувалася тяжкістю або помірно вираженим болем у правому підребр'ї, гіркотою у роті, наявністю субфербрилітету, позитивними симптомами Ортнера та Кера, у частини хворих - субіктеричністю склер та шкіри, в окремих випадках - помірною жовтяничністю склер. Поряд із цим у переважній більшості пацієнтів відмічалися порушення стільця у вигляді закріпів, метеоризм. Була характерна також чутливість або наявність болю при пальпації товстої кишки.

При біохімічному дослідженні в обстежених хворих на момент початку лікування встановлено порушення з боку показників, які характеризують функціональний стан печінки: був підвищений рівень прямого (зв'язаного) білірубіну, показник тимолової проби, спостерігалась помірна гіпертрансфераземія, збільшення вмісту печінкових "анаеробних" фракцій лактатдегідрогенази (ЛДГ) - ЛДГ<sub>4+5</sub>. Підвищення активності у сироватці крові екскреторних ферментів - ЛФ та ГГТП, а також збільшення концентрації холестерину та β-ліпопротеїдів у сироватці крові свідчило про наявність помірно вираженого синдрому внутрішньопечінкового холестазу.

До початку проведення лікування у пацієнтів обох груп зі сполученою патологією гепатобіліарної системи та ДБК виявлено однотипові зсуви з боку показників аденілової системи (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст аденінових нуклеотидів в крові хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, до початку лікування (M±m)**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=52)	
АТФ (мкмоль/л)	650±7,2	346±7,5	351±6,2	>0,1
АДФ (мкмоль/л)	232±5,6	290±6	281±5,8	>0,05
АМФ (мкмоль/л)	53±3,2	111±4,8	108±5,3	>0,1
ЕЗЕ	2,28±0,06	0,86±0,04	0,9±0,05	>0,05

**Примітки:** в табл. 1 та 2 вірогідність різниці вчислено відносно показника норми: \* - P<0,05; \*\* - <0,01; \*\*\* - <0,001; P - вірогідність різниці показників між основною групою та групою зіставлення

Рівень АТФ був вірогідно нижче норми майже у всіх обстежених хворих з НАСГ, сполученим з ХНХ та ДБК, і становив в основній групі 346±7,5 мкмоль/л та групі зіставлення 351±6,2 мкмоль/л (при нормі 650±7,2 мкмоль/л; P<0,05). Концентрація АМФ переважно у всіх пацієнтів була суттєво підвищена та складала 111±4,8 мкмоль/л в основній групі та 108±5,3 мкмоль/л в групі зіставлення. У таких пацієнтів кратність зростання рівня АМФ відносно норми складала в середньому 2,1 рази (при нормі 53±3,2 мкмоль/л; P<0,01). Це вказувало на глибоку деградацію АТФ із її розпадом аж до АМФ. Відповідно до цього відбувалося зменшення показника ЕЗЕ в основній групі в середньому в 2,65 рази, в групі зіставлення в 2,53 рази, що вказувало на зниження енергозабезпеченості організму хворих.

Після завершення лікування хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, в основній групі, яка додатково отримувала комбінацію L-аргініну L-глутаміну та АЕЗ, відмічалася виражена позитивна динаміка (підвищення) рівня АТФ на фоні зменшення вмісту АМФ, що вказувало на відновлення енергозабезпеченості клітин (табл. 2).

Таблиця 2

**Вміст аденінових нуклеотидів в крові хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, після завершення лікування (M±m)**

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=50)	зіставлення (n=52)	
АТФ (мкмоль/л)	650±7,2	635±7,1	432±9,4	<0,01
АДФ (мкмоль/л)	232±5,6	246,4±5,2	251,1±5,5	>0,1
АМФ (мкмоль/л)	53±3,2	57,4±4,2	81,2±4,6	<0,05
ЕЗЕ	2,28±0,06	2,09±0,05	1,3±0,06	<0,01

Дійсно, концентрація АТФ у хворих основної групи зросла в 1,8 рази відносно вихідного показника та складала 635±7,1 мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від показника норми (P>0,05). Одночасно рівень АМФ знизився в 1,8 рази відносно початкового значення і досяг верхньої межі норми - 57,4±4,2 мкмоль/л (P>0,1). В результаті показник ЕЗЕ підвищився в середньому в 3,25 рази та становив 2,09±0,05 (при нормі 2,28±0,06; P>0,05). Навпаки, у переважній більшості хворих групи зіставлення (які отримували лише загальноприйняте лікування) залишалося зниження вмісту АТФ відносно норми в середньому в 1,5 рази (432±9,4 мкмоль/л; P<0,05) та показника ЕЗЕ - в 1,7 рази (1,3±0,06) при збереженні підвищеного рівня АМФ в 1,4 рази (81,2±4,6; мкмоль/л; P<0,05).

В клінічному плані у хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, встановлено, що у хворих основної групи має місце більш швидка ліквідація проявів патології гепатобіліарної локалізації, ніж у хворих групи зіставлення, а саме - загальної слабкості - на 6,9±0,2 дні (в 1,9 рази), нездужання - на 6,7±0,15 дні (в 1,9 рази), тяжкості у правому підбер'ї - на 9,2±0,2 дні (в 2,2 рази), зниження апетиту - на 7,1±0,2 дні (в 2 рази), диспептичних проявів, у тому числі нудоти - на 5,5±0,2 дні (в 1,8 рази), почуття гіркоти у роті - на 7,0±0,3 дні (в 2,1 рази), запорів - на 6,2±0,25 дні (в 2 рази), обкладеності язика густим білим або жовтуватобрудним нальотом - на 14,5±0,4 дні (в 2 рази). Після проведення лікування хворих з включенням комбінації L-аргініну L-глутаміну та АЕЗ на фоні відповідного дієтичного харчування спостерігались позитивні зміни з боку

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

кишкового тракту: нормалізувався стілець, зменшились явища метеоризму та шлункової диспепсії, зникли болі по ходу товстої кишки, аноректальні порушення.

Таким чином, використання комбінації L-аргініну L-глутаміну та АЕЗ при лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, сприяє нормалізації функціонального стану уражених органів та одночасно сприяє відновленню показників аденілової системи. Тому вважаємо застосування даної комбінації патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним, та перспективним для широкого використання в гастроентерологічній практиці.

### Висновки

1. Клінічна картина загострення НАСГ, сполученого з ХНХ та ДБК, до початку проведення лікування характеризувалася тяжкістю або помірно вираженим болем у правому підреб'ї, гіркотою у роті, наявністю субфербрилітету, позитивними симптомами Ортнера та Кера, у частини хворих - субіктеричністю склер та шкіри, в окремих випадках - помірною жовтяничністю склер. Поряд із цим у переважній більшості пацієнтів відмічалися порушення стільця у вигляді закріпів, які чергувалися з проносами, метеоризм. Була характерна також чутливість або наявність болю при пальпації товстої кишки.

2. До початку лікування у переважній більшості обстежених пацієнтів обох груп виявлено зсуви показників аденілової системи, які характеризувалися зниженим рівнем АТФ та одночасно підвищеною концентрацією АМФ, що вказувало на глибоку деградацію АТФ з її розпадом аж до АМФ. Відповідно до цього відбувалося зменшення показника ЕЗЕ, що вказувало на зниження енергозабезпеченості організму хворих.

3. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ та ДБК, комбінації метаболічно активного препарату L-аргініну L-глутаміну (глутаргіну) та засобу рослинного походження артишоку екстракту-Здоров'я сприяє швидкому досягненню клініко-біохімічної ремісії цієї коморбідної патології.

4. Після завершення лікування хворих з НАСГ, сполученим з ХНХ та ДБК, під впливом терапії з включенням комбінації глутаргіну та АЕЗ відмічалася виражена позитивна динаміка показників аденілової системи: підвищення рівня АТФ на

фоні зменшення вмісту АМФ, що вказувало на відновлення енергозабезпеченості клітин.

5. Таким чином, вважаємо застосування комбінації вітчизняних препаратів глутаргіну та АЕЗ патогенетично обґрунтованим і клінічно доцільним, та перспективним для широкого використання в гастроентерологічній практиці.

6. В подальшому можна вважати перспективним вивчити вплив даної комбінації препаратів на інші показники метаболічного гомеостазу, зокрема на концентрацію середніх молекул у крові, за якими можна судити про ступінь вираженості синдрому метаболічної інтоксикації.

### Література

1. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение. - Харьков; Луганск: Элтон, 2005.- 456 с.
2. Бабак О.Я., Фролов В.М., Харченко Н.В. Артишока экстракт-Здоровье - фармакологическое действие и клиническое применение. - Харьков; Луганск: Элтон, 2006. - 101 с.
3. Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин М.О. Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2006. - Вип. 6 (75). - С. 17-36.
4. Дегтярева И.И., Скрипник И.М., Сопиченко С.В. Нарушение микробиоценоза толстой кишки и метаболические аспекты его влияния на формирование патогенетических механизмов заболеваний внутренних органов // Гастроентерология. Межведомственный сборник. - Днепропетровськ, 2000. - Вип. 31. - С. 88-97.
5. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол // Лаборат. дело. - 1980. - № 12. - С. 735-738.
6. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. - 2003. - Т. 2, №2. - С. 41 - 46.

7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - Киев: Моршон, 2002. - 160 с.

8. Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению // Ліки України. - 2004. - №4. - С. 27 - 31.

9. Рубин В.И., Захарова Н.Б., Целик Н.И. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования: Методич пособие для врачей-лаборантов. - 2-е изд. - Саратов, 1992. - 32 с.

10. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Здоров'я України. - 2004. - №18 (103). - С. 20 - 21.

11. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 3 (29). - С. 4 - 7.

12. Філіпов Ю.О., Мельниченко Л.Я., Яемур С.С. та інші. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів // Гастроентерологія: Міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2005. - Вип. 36. - С. 312 - 318.

13. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбиоза кишечника // Consilium Medicum. - 2005. - №8. - С. 33-35.

14. Nesland J.M. Chronic cholecystitis // Ultrastruct. Pathol. - 2004. - Vol. 28, №3. - P. 121 - 123.

15. Dixon J.B., Bhathal P.S., Hughes N.R., O'Brien P.E. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss // Hepatology. - 2004. - Vol. 39, № 6. - P. 1647 - 1654.

16. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95. - P. 3503-3506.

#### Резюме

Гарник Т.П., Фролов В.М., Терешин В.О., Пересадін М.О. Вплив метаболічно активного препарату L-глутаміна-L-аргініну

та артишоку екстракту Здоров'я на показники аденилової системи у хворих з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом та дисбіозом кишечника.

У хворих з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом та дисбіозом кишечника виявлені суттєві зсуви вмісту у крові аденинових нуклеотидів, перш за все зниження рівня АТФ. Включення L-глутаміна-L-аргініну та артишоку екстракту-Здоров'я в комплекс лікування сприяло досягненню клініко-біохімічної ремісії, а в патогенетичному плані позитивній динаміці рівня аденинових нуклеотидів, що проявлялося відновленням вмісту АТФ у крові та ліквідацією дисбалансу АДФ та АМФ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний некалькульозний холецистит, дисбіоз кишечника, аденинові нуклеотиди, лікування, L-глутаміна-L-аргінін, артишоку екстракт.

#### Резюме

Гарник Т.П., Фролов В.М., Терешин В.О., Пересадін М.О. Влияние метаболически активного препарата L-глутамин-L-аргинина и артишока экстракта-Здоровья на показатели адениловой системы у больных с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом и дисбиозом кишечника.

У больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом и дисбиозом кишечника выявлены существенные сдвиги со стороны адениновых нуклеотидов (АДН) крови, прежде всего снижение уровня АТФ. Включение L-глутамин-L-аргинина и артишока экстракта-Здоровья в комплекс лечения способствовало достижению клинико-биохимической ремиссии, а в патогенетическом плане позитивной динамике адениновых нуклеотидов, которая проявлялась восстановлением содержания АТФ в крови и ликвидацией дисбаланса АДФ и АМФ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический некалькульозный холецистит, дисбиоз кишечника, адениновые нуклеотиды, лечение, L-глутамин-L-аргинин, артишока экстракт.

#### Summary

Granik T.P., Frolov V.M., Tereshin V.A., Peresadin N.A. The influence of metabolic active preparation L-glutamine-L-argininum and artichoke extract on indexes of adenine system at patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic noncalculous cholecystitis and dysbiosis of intestine.

Patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic noncalculous cholecystitis and dysbiosis of intestine had substantial changes from the side of adenine nucleotides. Including in the medical complex of these patients of L-glutamine-L-argininum and artichoke extract promoted to normalization of indicators ATP, ADP and AMP.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic noncalculous cholecystitis, dysbiosis of intestine, adenine nucleotides, treatment, L-glutamine-L-argininum, artichoke extract.