



О. С. Хухліна, В. С. Смандик

Стан інсулінорезистентності, інтенсивність ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння в динаміці лікування L-карнітином і L-глутатионом

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, L-карнітин, L-глутатіон, підшлункова залоза, метаболічний синдром, ендогенна інтоксикація, інсулінорезистентність.

Мета роботи – дослідити вплив L-карнітину та L-глутатіону на клінічний перебіг хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на ожиріння.

Матеріали та методи. Для визначення ефективності лікування сформували три репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $41,7 \pm 4,2$ року. До групи загального контролю ввійшли 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Контрольна група (група 1 (К), 25 осіб), основна група 2 (група 2 (О), 30 осіб), основна група 3 (група 3 (О), 25 осіб).

Результати. Після застосування запропонованої терапії у хворих на ХП (група О) порівняно з групою К виявили поліпшення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсії на тиждень раніше. Через два тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром був відсутній. Аналіз показників через 3 місяці після лікування вказує на те, що у хворих 2 та 3 підгруп основної групи була досягнута стійка ремісія ХП, оскільки жоден пацієнт повторно не звертався за медичною допомогою в лікувальні заклади. Натомість через 3 місяці після лікування у контрольній групі 2 (10 %) пацієнти надійшли до стаціонара повторно, 5 пацієнтів (25 %) неодноразово звертались за медичною допомогою з приводу загострення симптомів ХП до гастроентеролога поліклініки.

Виявленням позитивного впливу комплексної терапії з додаванням L-глутатіону та L-карнітину на синдром ІР є встановлене нами вірогідне зниження індексу маси тіла у хворих 2 та 3 груп за 60 днів на 7,5 % та 8,1 % відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Розроблений спосіб лікування хворих на ХП на тлі ожиріння, в якому разом із базисною терапією використовується L-глутатіон у комбінації із L-карнітином, дає змогу усунути клінічні та біохімічні ознаки загострення хронічного панкреатиту, знизити ступінь ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, сприяти зниженню маси тіла.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 44–50

Состояние инсулинорезистентности, интенсивность эндогенной интоксикации у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения в динамике лечения L-карнитинином и L-глутатионом

О. С. Хухлина, В. С. Смандик

Цель работы – исследовать влияние L-карнитина и L-глутатиона на клиническое течение хронического панкреатита (ХП) у больных ожирением.

Материалы и методы. Для определения эффективности лечения были сформированы три репрезентативные группы пациентов. Средний возраст больных составлял $(41,7 \pm 4,2)$ года. Группу общего контроля составили 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ) соответствующего возраста и пола. Контрольная группа (группа 1 (К), 25 человек), основная группа 2 (группа 2 (А), 30 человек), основная группа 3 (группа 3 (В) 25 человек).

Результаты. После применения предложенной терапии у больных ХП (основная группа) в сравнении с контрольной группой выявили улучшение самочувствия, уменьшение признаков астено-вегетативного, интоксикационного синдромов диспепсии наступило на неделю раньше. У пациентов О группы через 2 недели от начала терапии астено-вегетативный синдром отсутствовал. Анализ показателей через 3 месяца после лечения указывает на то, что у больных 2 и 3 групп была достигнута стойкая ремиссия ХП, поскольку ни один пациент повторно не обращался за медицинской помощью в лечебные учреждения. Зато за период 3 месяца после лечения в контрольной группе 2 (10 %) пациента поступили в стационар повторно, 5 пациентов (25 %) неоднократно обращались за медицинской помощью по поводу обострения симптомов ХП к гастроэнтерологу поликлиники. Отражением положительного влияния комплексной терапии с добавлением L-глутатиона и L-карнитина на синдром ИР является установленное нами достоверное снижение индекса массы тела у больных 2 и 3 групп за срок 60 дней: соответственно на 7,5 % и 8,1 % ($p < 0,05$).

Выводы. Разработанный способ лечения больных ХП на фоне ожирения, в котором вместе с базисной терапией используется L-глутатіон в комбінації с L-карнітином, позволяет устранить клинические и биохимические признаки обострения хронического панкреатита, снизить степень эндогенной интоксикации, оксидативного и нитрозитивного стресса, стабильно нормализовать уровень гликемии и инсулинемии, способствовать снижению массы тела.

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, L-карнитин, L-глутатион, поджелудочная железа, метаболіческий синдром, ендогенная інтоксикація, інсулінорезистентність.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 44–50

State insulin resistance, the intensity of endogenous intoxication in patients with chronic pancreatitis against obesity treatment in the dynamics of L-carnitine and L-glutathione

O. S. Khuhlina, V. S. Smandych

Aim. To study the L-carnitine and L-glutathione influence on the clinical course of chronic pancreatitis (CP) in patients with obesity.

Materials and methods. Three representative groups of patients were formed to determine the effectiveness of treatment. The average age of patients was (41.7 ± 4.2) years. The common control group included 30 practically healthy persons (PHP) of the corresponding age and gender. The control group (group 1 (K), 25 persons), the basic group 2 (group 2 (A), 30 persons), the basic group 3 (group 3 (B) 25 persons).

Results. After applying the proposed therapy in CP patients (main group) in the course of the disease compared with the group K showed an improvement of health, reduction of asthenic-vegetative, intoxication, and dyspepsia syndromes signs. After 2 weeks of therapy asthenic-



vegetative syndrome was absent. Analysis of indicators in 3 months after treatment indicated that patients of the 2nd and the 3rd were achieved stable remission of CP, as no patient visited doctors for medical aid again. But, in 3 months after treatment 2 patients of the K group (10%) were admitted again, 5 patients (25%) sought medical help repeatedly concerning exacerbation of CP symptoms to the gastroenterologists. The result of the complex therapy with L-glutathione and L-carnitine addition positive effect on the IR syndrome is defined in our study a significant decrease of body mass index in patients of the 2nd and the 3rd groups during a 60 days period respectively: 7.5% and 8.1% ($p < 0.05$).

Conclusions. A specific method of patients' treatment with CP on the background of obesity, which includes basic therapy together with the using of L-glutathione and L-carnitine combination, helps to eliminate clinical and biochemical signs of chronic pancreatitis exacerbation, to reduce the degree of endogenous intoxication, oxidative and nitro-oxidative stress, to normalize steadily the glycemic and insulin level, to reduce body weight.

Key words: Chronic Pancreatitis, Obesity, L-carnitine, L-glutathione, Pancreas, Metabolic Syndrome, Endogenous Intoxication, Insulin Resistance.

Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 44–50

Обстежили 70 хворих на хронічний панкреатит (ХП) у фазі загострення на тлі ожиріння I ступеня в динаміці лікування з додаванням до базисної терапії L-глутатіону та L-карнітину протягом 60 днів і через 3 місяці після лікування. Встановлено швидке досягнення ремісії ХП за клінічними та біохімічними ознаками загострення, а також вища ефективність комплексної метаболічної, антиоксидантної та дезінтоксикаційної терапії щодо відновлення антиоксидантного потенціалу, вірогідного зниження ступеня ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільної нормалізації рівня постпрандіальної глікемії та інсулінемії, зниження маси тіла порівняно з традиційною терапією ХП.

Останнім часом у клінічній практиці спостерігається істотне зростання частоти захворювання на ожиріння та асоційовані захворювання печінки та підшлункової залози (ПЗ) [4,8,9,15]. Соціальна значущість зростання захворюваності на ожиріння полягає у тому, що воно є найістотнішим компонентом метаболічного синдрому й фактором ризику розвитку судинних і різноманітних дисметаболічних ускладнень [8–11,15].

Серед ускладнень ожиріння вагоме місце посідає формування жирової хвороби печінки (ЖХП) і ХП, виникнення яких суттєво знижує якість життя хворих, сприяє розвитку порушення толерантності до глюкози, істотних розладів ліпідного обміну [1,4,8,10]. ХП у хворих на ожиріння виникає, згідно з даними різних авторів, у 45–80% випадків [4]. Увагу дослідників привертає той факт, що у світі невпинно зростає частота патології панкреато-біліарної системи, зокрема ХП [1,4,18]. Водночас, згідно зі світовими статистичними даними, частка ХП у структурі захворюваності органів травлення становить від 5,1 до 9%, а в загальній клінічній практиці – від 0,2 до 0,6% [1,12].

Розвиток ХП у хворих на ожиріння зумовлений низкою встановлених (малорухливий спосіб життя, зловживання алкоголем, екстрактивними стравами, брак у раціоні фруктів, овочів і зловживання жирами, вуглеводами, фонова патологія гепатобіліарної системи, супровідна неалкогольна ЖХП, паразитарні інвазії, дефіцит чинників протиінфекційного імунітету з розвитком і прогресуванням запального процесу у протоках і тканині підшлункової залози, оксидативний стрес на тлі пригнічення чинників антиоксидантного захисту, дисрегуляція ліпідного та вуглеводного обміну, гіперліпідемія з обструкцією хіломікронами капілярів ПЗ, розлади системи гемостазу, фібринолізу, протеолізу тощо) [1,4,8,12–14] та низкою ще не встановлених факторів, вивчення яких нині є дуже актуальним.

Синдром ендогенної інтоксикації є провідним синдромом у клініці багатьох захворювань, що зумовлює тяжкість стану хворого [13]. Компонентами цього синдрому під час загострення ХП визнано відхилення ферментів підшлункової залози у кров (гіперферментемія: ліпази, амілази, трипсину), активація калікреїн-кінінової системи, протеїназо-інгібіторний дисбаланс із синдромом порушення коагуляції (гіпо- та гіпер-), накопичення недоокиснених продуктів метаболізму, середньомолекулярних пептидів, вільнорадикальна агресія активними формами кисню та гідропероксидами із накопиченням проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) унаслідок виснаження чинників антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази, каталази, пулу глутатіону відновленого, дисфункції глутатіон-залежних ферментів, які водночас забезпечують другу фазу детоксикації ксенобіотиків та ендотоксинів [1,3,4,7,17–19]. Зустрічаються роботи, що присвячені дослідженню ролі нітрозитивного стресу в механізмах розвитку ендотоксикозу та прогресування внутрішньої патології [13,14]. Водночас у хворих на ХП це явище не вивчалось. Не вивчене і питання можливого взаємозв'язку метаболічної інтоксикації, нітрозитивного та оксидативного стресу із явищем інсулінорезистентності (ІР), котре надалі потребує розробки. Важливою проблемою сьогодення є пошук ефективних засобів щодо корекції метаболічних розладів і дезінтоксикації, що сприяли б зростанню ефективності лікування та профілактиці прогресування цих захворювань.

Огляд джерел фахової літератури вказує на важливу патогенетичну роль L-карнітину у процесах регуляції ліпідного обміну [2,5,6], який сприяє анаболізму білків, вуглеводів і катаболізму жирів, тобто зменшенню жирових елементів у вісцеральних жирових депо, печінці, міокарді, у скелетних м'язах, сприяє зменшенню маси тіла [15]. L-карнітин забезпечує активний транспорт жирних кислот через клітинні мембрани з цитоплазми в мітохондрії, де ці кислоти піддаються процесу β-окиснення з утворенням енергії (у формі АТФ), що особливо цінно за умов ІР, коли виснажений запас глікогену як джерела енергії [2,5,6]. Відомо, що він зменшує ступінь лактатацидозу у спортсменів у період інтенсивних тренувань [7]. Однак досі не встановлений вплив L-карнітину на інтенсивність ендотоксикозу за умов загострення ХП на тлі ожиріння, не здійснювались дослідження впливу L-карнітину на процеси вуглеводного обміну та ступінь ІР.

Відома роль системи глутатіону у процесах забезпечення антиоксидантного захисту клітин, детоксикації ксенобіоти-



ків, екзо- та ендотоксинів [3,7]. Дослідження останніх років і наші власні вказують на істотний дефіцит цього середника в еритроцитах хворих на НАЖХП, алкогольний ХП, хронічний некаменевий холецистит, холестероз жовчного міхура, що виникають на тлі ожиріння [3, 12, 13, 15, 16]. Однак праць, які б вказували на встановлену ефективність препаратів глутатіону відновленого на інтенсивність ендотоксикозу та нітрозитивного стресу, стан вуглеводного обміну та ступінь ІР, натепер немає, що визначає актуальність цієї проблеми.

Мета роботи

З'ясувати ймовірний вплив L-карнітину та L-глутатіону на клінічний перебіг хронічного панкреатиту у хворих на ожиріння, інтенсивність ендотоксикозу, оксидативного та нітрозитивного стресу, рівень постпрандіальної глікемії та ступінь інсулінорезистентності.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 80 хворих на ХП змішаної етіології (больова форма, рецидивуючий перебіг у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ожирінням І ступеня). Діагноз хронічного панкреатиту встановлювали згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України за № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит». Діагноз ожиріння та його ступінь визначали за показником індексу маси тіла (ІМТ), який обчислювали за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{квадрат зросту (м)}$. За ожиріння І ступеня вважали показник ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² [15,16].

Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою сформували три репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив 41,7±4,2 року. Група загального контролю – 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі (табл. 1). Контрольна група (група 1 (К), 25 осіб) отримувала гіпокалорійну дієту з усуненням екстрактивних страв, препарат для зниження ступеня ІР метформін по 500 мг на добу, реосорбілакт 400 мл – внутрішньовенно з метою детоксикації № 5, антисекреторний (інгібітор протонної помпи) протягом 14 днів, спазмолітичний (мебеверину гідрохлорид), поліферментний (креон 10–20 тис. ОД) препарат упродовж 60 днів. Основна група 2 (група 2 (О), 30 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала питну форму L-карнітину (стеатель) по 1,0 (10 мл) 2 рази на день протягом 60 днів. Основна група 3 (група 3 (О), 25 осіб), крім базисної терапії, отримувала питну форму L-карнітину по 1,0 (10 мл) 2 рази на день і препарат глутатіону відновленого по 250 мг двічі на день упродовж 60 днів.

Аналіз клінічних, ультрасонографічних проявів ХП, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану підшлункової залози здійснили за загальноприйнятими методиками, що досліджували в динаміці через 15, 30, 60 днів лікування, а також через три місяці після лікування.

Ступінь компенсації вуглеводного обміну та ІР встановлювали за рівнем глікемії натще та через дві години після навантаження глюкозою (ГТТ), рівнем інсуліну у крові натще та після навантаження глюкозою (шляхом імуноферментного аналізу (ІФА) (DRGSystem)), вмістом HbA_{1c}, індексом ІР НОМА-ІР (S. Matthews et al.), показником чутливості

периферичних тканин до інсуліну (S), які обчислювались із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мецишена. Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків із 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів. Вміст у крові кінцевого молекулярного продукту ПОЛ- малонового альдегіду вивчали за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали традиційним методом за О. В. Травіною в модифікації І. Ф. Мецишена, І. В. Петрової. Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н. І. Габріелян, сорбційною здатністю еритроцитів за А. А. Тогайбаєвим зі співавт., активністю аргінази крові – за Л. М. Костюк, І. Ф. Мецишеним, вмістом у крові нітритів/нітратів – за методом L. C. Green зі співавт. за допомогою імуноферментного аналізу.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою сучасних параметричних і непараметричних методів варіаційної статистики. Перед перевіркою статистичних гіпотез виконали аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлка. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$; t-критерій Стьюдента застосовували тільки в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, котрі перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування за нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз здійснили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Належність кореляційного зв'язку до лінійного перевіряли за допомогою критерію Блекмана, а також за результатами дисперсійного аналізу з використанням величин факторної та залишкової дисперсій. Математичне опрацювання даних, що одержали, виконали на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S. Glantz, США).

Результати та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованої терапії у хворих на ХП (група О) на перебіг захворювання порівняно з К групою виявив такі результати. Поліпшення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсії в пацієнтів 2 та 3 груп відзначали на 3–4 день від початку лікування, тоді як у хворих К групи – лише з 10 дня. Через два тижні від початку терапії астено-вегетативний синдром був відсутній у всіх хворих 3 групи (100%), значно



меншої інтенсивності зберігався тільки у 3 осіб (10,0 %) 2 групи, тоді як у К групі він залишався в 11 хворих (36,7 %). У той самий термін у більшості хворих 2 та 3 груп зник біль і відчуття важкості в епігастральній ділянці відповідно у 25 (83,3 %) та 18 (90 %), а також практично не турбували диспепсичні явища у 28 хворих (93,3 %) та 19 (95 %), що продовжувало спостерігатися в більшості хворих К групи на 15, 30, 60 день лікування.

Порівняльна динаміка інтенсивності основних клінічних синдромів О та К груп на 30 день лікування виглядала таким чином: загальні прояви інтоксикаційного синдрому в 2 та 3 групах зменшилися на 32 % та 39 % відповідно ($p < 0,05$) порівняно з К групою, прояви диспепсичного синдрому – на 44–65 % ($p < 0,05$), клінічні прояви абомінально-больового синдрому – у межах 41–46 % ($p < 0,05$).

Аналіз показників синдрому гіперферментемії у хворих на ХП вказує на те, що у хворих О групи він більш інтенсивно підлягав зворотному розвитку. Зокрема, на 15 день лікування активність α -амілази крові повернулася до норми в усіх осіб 3 групи (100 %), у 28 осіб 2 групи (93,3 %) і лише у 12 осіб (60 %) групи контролю. На 30 день у всіх хворих 2 та 3 групи, активність α -амілази, ліпази та трипсину крові були в межах норми ($p > 0,05$). Водночас на 30 день лікування в 5 осіб (25 %) групи контролю активність α -амілази крові вірогідно перевищувала верхню межу норми у межах 23–36 %, $p < 0,05$, ліпази – у межах 18–23 %, трипсину – на 34–41 %, $p < 0,05$. Тобто традиційна терапія хворих на ХП на тлі ожиріння І ступеня не призводила до досягнення ремісії захворювання на ХП протягом 60 днів лікування. Водночас додавання до рекомендованої протоколом терапії L-карнітину та L-глутатіону істотно поліпшує перебіг захворювання, сприяє швидкому досягненню ремісії ХП.

Аналіз показників через три місяці після лікування вказує на те, що у хворих 2 та 3 груп досягнута стійка ремісія ХП, оскільки жоден пацієнт повторно не звертався за медичною допомогою в лікувальні заклади. Натомість за три місяці після лікування у групі К 2 (10 %) пацієнти надійшли до стаціонара повторно, 5 пацієнтів (25 %) неодноразово звертались за медичною допомогою з приводу загострення симптомів ХП до гастроентеролога поліклініки.

Аналіз показників глікемічного профілю крові та інсулінемії показав, що темпи нормалізації вмісту постпрандіальної глюкози у крові та вмісту інсуліну у хворих на ХП 1, 2 та 3 груп порівняння статистично не відрізнялись ($p > 0,05$), однак встановлена вірогідна різниця між показником вмісту у крові інсуліну після лікування між 1 та 2, 1 та 3 групами ($p < 0,05$) (табл. 2). Зокрема, встановлено вірогідне зниження вмісту інсуліну у крові хворих 1 групи – в 1,7 раза, 2 групи – 2,5 раза, 3 групи – 3,2 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією показника у 2 та 3 групах (табл. 2). Водночас нормалізація рівня глюкози та інсуліну у крові у хворих 2 та 3 груп була зареєстрована впродовж трьох місяців після лікування, у той час як у 1 групі статистично значуща нормалізація глікемії спостерігалася лише протягом першого місяця після завершення лікування. Вищу ефективність комплексної терапії L-глутатіоном і L-карнітином також доводить аналіз вмісту у крові HbA1c, нормалізація якого спостерігалася у 2 та 3 групах протягом 3-місячного терміну після лікування, на

відміну від групи контролю, де показники не відрізнялися від норми лише на 30 день лікування ($p > 0,05$). Істотну різницю показників отримали під час дослідження індексів IP (табл. 2). Зокрема, у хворих 1 групи НОМА IR після лікування знизився у 1,6 раза, але не досяг нормативних показників ($p < 0,05$). У хворих 2 та 3 груп НОМА IR знизився у 2,4 і 3,1 раза ($p < 0,05$), що доводить потенціювання L-глутатіоном і L-карнітином ефектів метформіну щодо відновлення чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону порівняно тільки з метформіном. Стабільна нормалізація НОМА IR протягом трьох місяців спостерігалася тільки у хворих 3 групи, що вказує на суттєву роль L-глутатіону в досягненні цього ефекту, що забезпечило додатковий фонд вільних SH-груп за захист мембранних протеїнів, якими є інсулінові рецептори, від токсичних і вільнорадикальних впливів [3].

Відбиттям позитивного впливу комплексної терапії із додаванням L-глутатіону та L-карнітину на синдром IP є встановлене нами вірогідне зниження індексу маси тіла у хворих 2 та 3 груп за 60 днів на 7,5 % та 8,1 % відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз впливу запропонованої терапії на рівень ендотоксикозу теж вказує на вірогідно вищу ефективність терапії у 2 та 3 групах спостереження (табл. 2). Показники ендотоксикозу в динаміці лікування хворих усіх груп змінювалися вірогідно ($p < 0,05$). Зниження відповідно у хворих 1, 2, 3 груп – в 1,2, 2,8 і 3,4 раза, однак у 1 та 2 групах вміст СМП після лікування не досяг нормативного рівня ($p < 0,05$), тільки у хворих 3 групи стабільно нормалізувався протягом трьох місяців після завершення курсу лікування. Аналогічну тенденцію змін спостерігали і щодо СЗЕ з найтривалішою нормалізацією у хворих 3 групи ($p < 0,05$). Активність аргінази крові зростала вірогідно із нормалізацією показника у 3 групі протягом трьох місяців після лікування, у 1 та 2 групах – при аналізі показника лише після лікування з наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Отже, встановлена вірогідно вища дезінтоксикаційна активність комплексної терапії L-глутатіоном із L-карнітином порівняно з традиційними схемами.

Ураховуючи той факт, що до терапії хворих К групи не включені препарати антиоксидантної дії, динамічні показники інтенсивності ПОЛ та ОМБ вірогідно відрізнялися від вихідних тільки у 2 і 3 групах спостереження (табл. 2). Так, вміст МА в Ер після лікування в 1 групі мав тенденцію до зменшення ($p > 0,05$), у 2 групі – у 1,7 раза, у 3 групі – показник зменшився у 2,1 раза ($p < 0,05$) із нормалізацією показника та наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,05$). Водночас стабільність нормалізації відрізнялася: у 2 групі – на етапі завершення лікування (2 місяці), 3 групі – 3 місяці після лікування зі статистично значущою різницею ($p < 0,05$), що вказує на вищу ефективність комплексу протиоксидантів у поєднанні з базисною терапією.

Найвища ефективність впливу терапії на інтенсивність процесів ОМБ у хворих на ХП встановлена у 3 групі, де нормалізація показників вмісту у крові АКДНФГ ОХ після лікування спостерігалася протягом трьох місяців після завершення лікування ($p < 0,05$). У 1 групі зниження вмісту у крові карбонільних похідних у жоден із термінів спостереження нормативних значень не досягало, а у 2 групі

Таблиця 1

zareestrovana normalizacija vmistu liشه AKDNFG OX pišlia 60-dennogo kursu likuvannja (p<0,05) iz vidсутності дальшої стабілізації досягнутих значень (табл. 2).

Протиоксидантні властивості L-глутатіону зумовлені його здатністю заміщувати дефіцит і підсилювати ефекти ГВ – важливого фактора АОЗ і природної системи детоксикації, оскільки 250 мг L-глутатіону – добова потреба в чистому вигляді.

Дійсно, динамічні показники вмісту ГВ змінювалися вірогідно у хворих 2 та 3 груп – вміст зростав відповідно в 1,5 та 1,8 раза (p<0,05), однак лише у хворих 3 групи досягнута фактична нормалізація показника (табл. 2), котра характеризувалася стабільністю протягом трьох місяців, що зумовлено впливом L-глутатіону. Отже, запропонована комплексна терапія, що включала L-карнітин і L-глутатіон, виявила найвищий ступінь ефективності в досягненні потужного антиоксидантного ефекту, що дало змогу стабільно знизити інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ, які є ключовою ланкою патогенезу ХП на тлі ожиріння.

Дослідження інтенсивності нітрозитивного стресу здійснили за вмістом нітритів/нітратів, які внаслідок взаємодії

Показники вмісту глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА IR, середньомолекулярних пептидів, альдегід- і кетондигідрофенілгідрозонів основного характеру, малонового альдегіду, глутатіону відновленого, нітритів/нітратів у крові практично здорових осіб (M±m)

Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=25)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,13±0,26
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,51±0,53
Інсулін, мкОД/мл	9,86±2,35
НОМА IR	1,30±0,29
СМП 254, у. о./л	0,24±0,002
АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	1,37±0,02
МА ер., мкмоль/л	9,09±0,13
ГВ, ммоль/л	0,93±0,01
Нітрити/нітрати, ммоль/л	15,57±1,47

Таблиця 2

Показники вмісту глюкози, інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА IR, середньомолекулярних пептидів, альдегід- і кетондигідрофенілгідрозонів основного характеру, малонового альдегіду, глутатіону відновленого, нітритів/нітратів у крові хворих на хронічний панкреатит та ожиріння в динаміці лікування (M±m)

	Показники, одиниці вимірювання	Група 1 (n=25)	Група 2 (n=30)	Група 3 (n=25)
До лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,71±0,27	5,72±0,21	5,75±0,27
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	9,60±0,31*	9,63±0,35*	9,62±0,30*
	Інсулін, мкОД/мл	32,67±5,62*	32,61±5,57*	32,65±5,59*
	НОМА IR	4,18±0,06*	4,18±0,08*	4,18±0,07*
	СМП 254, у. о./л	0,48±0,004*	0,47±0,004*	0,48±0,005*
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	3,07±0,02*	3,07±0,03*	3,06±0,02*
	МА ер., мкмоль/л	17,61±0,36*	17,63±0,35*	17,62±0,33*
	ГВ, ммоль/л	0,53±0,004*	0,54±0,005*	0,53±0,003*
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	28,99±1,30*	28,97±1,29*	28,99±1,37*
Після лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,60±0,32	5,37±0,12	5,31±0,11
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,86±0,42**	7,65±0,25**	7,53±0,12**
	Інсулін, мкОД/мл	19,36±1,57***	13,29±1,23***#	10,35±1,51***#
	НОМА IR	2,54±0,23**/*	1,74±0,13**/*	1,36±0,09**/*
	СМП 254, у. о./л	0,40±0,007***	0,27±0,005**/*	0,24±0,004***###
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	2,91±0,06*	1,75±0,05**/*	1,53±0,01**/*###
	МА ер., мкмоль/л	16,85±0,52*	10,35±0,21**	8,32±0,25**/*###
	ГВ, ммоль/л;	0,54±0,02*	0,81±0,03**/*	0,98±0,02**/*###
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	25,52±1,31*	19,51±1,22***#	16,23±0,37***###
Через 3 місяці після лікування	Глюкоза натще, ммоль/л	5,75±0,32	5,52±0,11	5,43±0,09
	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	8,78±0,12**	7,73±0,11***#	7,64±0,09**/*
	Інсулін, мкОД/мл	18,13±1,28**	12,81±0,54***#	10,03±0,71***###
	НОМА IR	2,39±0,09**/*	1,70±0,17**/*#	1,32±0,08**/*
	СМП 254, у. о./л	0,38±0,005*	0,28±0,002**/*	0,25±0,003***###
	АКДНФГ ОХ, о. од. г/л білка	2,98±0,095*	1,97±0,073**/*	1,54±0,018 **/*###
	МА ер., мкмоль/л	14,93±0,42*	9,25±0,11**	8,27±0,13**/*###
	ГВ, ммоль/л	0,52±0,07*	0,80±0,01***#	0,95±0,01**/*###
	Нітрити/нітрати, ммоль/л	26,52±1,31*	19,51±1,02***#	16,62±0,27***###

Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником у практично здорових осіб (P<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з показником до лікування (P<0,05); # – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1 групи (P<0,05); ### – різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 2 групи (P<0,05).



з активними формами кисню перетворюються на пероксинітрит (NOOO) – надзвичайно реакційноздатну, токсичну сполуку, що може викликати пошкодження мембран органел і плазматичних мембран клітин у 100 разів інтенсивніше від впливу пероксиду водню [5,6,14]. У хворих на ХП у фазі загострення на тлі ожиріння до лікування встановили значуще зростання вмісту нітритів/нітратів, що вказує на явище інтенсивного нітрозитивного стресу. Результати наших досліджень показали, що комплексне лікування хворих на ХП основної групи 3 призвело до стабільної (3 місяці) нормалізації вмісту нітритів/нітратів після лікування ($p > 0,05$) (табл. 2). Хоча у хворих 2 групи вміст нітритів/нітратів після лікування знизився менш інтенсивно – у 1,5 раза проти 1,8 раза у 3 груп ($p < 0,05$), однак стабільну нормалізацію показників спостерігали лише у хворих 3 групи. Варто також відзначити, що у хворих 1 групи вміст нітритів/нітратів після лікування вірогідно перевищував нормативні, що може стати несприятливим фактором ризику підсилення процесів нітрозитивного стресу. Застосування глутатіону

усунуло цей феномен. Отже, можна стверджувати: застосування L-глутатіону в комбінації з L-карнітином усуває прояви нітрозитивного стресу та ендотоксикозу в цілому.

Висновки

Запропонований спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит на тлі ожиріння, в якому разом із базисною терапією використовується L-глутатіон у комбінації із L-карнітином, дає можливість не тільки усунути клінічні та біохімічні ознаки загострення хронічного панкреатиту, але й шляхом відновлення антиоксидантного потенціалу знизити ступінь ендогенної інтоксикації, оксидативного та нітрозитивного стресу, стабільно нормалізувати рівень глікемії та інсулінемії, сприяти зниженню маси тіла.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні генетичних передумов розвитку синдрому ендогенної інтоксикації та інсулінорезистентності у хворих на ХП на тлі ожиріння.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

- Архій Е.Й. Хронічний панкреатит, поєднаний з ішемічною хворобою серця: особливості процесів травлення та інтерлейкінового статусу / Е.Й. Архій, О.М. Москаль, Т.В. Мишанич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2014. – Вип. 1(49). – С. 24–27.
- Асташкин Е.И. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – №2. – С. 58–65.
- Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения / О.Я. Бабак // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». – 2015. – №1. – С. 1–3.
- Бондаренко О.А. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О.А. Бондаренко // Український терапевтичний журнал. – 2012. – №3–4. – С. 35–39.
- Звягинцева Т.Д. L-карнитин и оксидативный стресс – стресс при неалкогольном стеатогепатите / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Доктор. RU. – 2015. – №2-2(103). – С. 19–20.
- Звягинцева Т.Д. Значение L-карнитина и провоспалительных цитокинов в развитии неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Новости медицины и фармации. – 2014. – №20(522). – С. 20–21_ц.
- Клюйко Д.А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д.А. Клюйко, В.Е. Корик, С.А. Жидков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – №9. – С. 11–15.
- Москаль О.М. Стан процесів травлення та рівень інтерлейкінів при хронічному панкреатиті, поєднаному з ішемічною хворобою серця / О.М. Москаль, Т.В. Мишанич, Е.Й. Архій // Inter. medical journal. – 2014. – Вип. 1(1). – С. 25–27.
- Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. – 620 с.
- Самсонова Н.Г. Генетические механизмы абдоминального ожирения / Н.Г. Самсонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – №1. – С. 34–38.
- Фадеев Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеев, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2. – С. 4–10.
- Хухліна О.С. Особливості патогенезу взаємообтяження хронічного обструктивного захворювання легень, хронічного панкреатиту за їх коморбідного перебігу / О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.О. Урсул // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – №1(20). – С. 129–132.
- Порівняння ефективності плазмаферезу та комплексної протіоксидантної терапії у хворих із поєднаним перебігом хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень / О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич // Буковинський медичний вісник. – 2014. – Т. 18. – №4(72). – С. 164–168.
- Adiponectin-induced endogene synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL 1 in endothelial cells / K.K.Y. Cheng, K.S.L. Lam, Y. Wang [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, №4. – P. 1387–1394.
- Ahima R. Obesity: much silence makes a mighty noise / R. Ahima // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2085–2086.
- Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrol // Gastroenterol. – 2007. – Vol. 132. – P. 2087–2102.
- Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2009. – Vol. 7. – №4. – CD006302.
- Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials / M. Yaghoobi, J. McNabb-Baltar, R. Bijarchi, P.B. Cotton // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 4.
- The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis / G.M.D. Bishop, S.D. Freedman, J. Zielenski, et al. // Hum. Genet. – 2005. – Vol. 118. – №3. – P. 372–381.

References

- Arhiy, E. Y., Moskal, O. M., & Mishanich, T. V. (2014) Khronichniy pankreatyt, poiednanyi z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia: osoblyvosti protsesiv travlennia ta interleikinovoho statusu [Chronic pancreatitis combined with coronary heart disease: peculiarities of the digestion process and interleukin status]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*, 1(49), 24–27. [in Ukrainian].
- Astashkin, E. I., & Glezer, M. G. (2012) Rol' L-karnitina v energeticheskom obmene kardiomiocytov i lechenii zabolevanij serdechno-sosudystoj sistemy [The role of L-carnitine in the energetic metabolism of cardiomyocytes and treatment of cardio-vascular diseases]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*, 2, 58–65. [in Russian].



3. Babak, O. Ya. (2015) Glutathion v norme i pri patologii: biologicheskaya rol' i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya [Glutathione in norm and at pathology: byolohyeheskaya role of application and Clinical Opportunities]. *Zdorovia Ukrainy. Tematychnyi nomer «Hastroenterolohiia. Hepatolohiia. Koloproktolohiia»*, 1, 1–3. [in Ukrainian].
4. Bondarenko, O. A. (2012) Klinicheskaya diagnostika khronicheskogo pankreatita v sochetanii s ozhireniem [Clinical diagnostics of chronic pancreatitis in combination with obesity]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, 3–4, 35–39. [in Ukrainian].
5. Zvyaginceva, T. D., & Glushchenko, S. V. (2015) L-karnitin i oksidativnyj stres – stress pri nealkogol'nom steatogepatite [L-carnitine and oksydat stress – stress with nonalcoholic steatohepatitis]. *Doktor.RU*, 2-2(103), 19–20. [in Russian].
6. Zvyaginceva, T. D., & Glushchenko, S. V. (2014) Znachenie L-karnitina i provospalitel'nykh citokinov v razvitii nealkogol'nogo steatogepatita [L-carnitine and proinflammatory cytokine in the development of NASH]. *Novosti medicyny i farmacii*, 20(522), 20–21_u. [in Russian].
7. Klyuiko, D. A., Korik, V. E., & Zhidkov, S. A. (2011) Sravnenie e'fektivnosti antioksidantnykh preparatov primenitel'no k ostromu pankreatitu v e'ksperimente [Comparative Experimental Study of Antioxidant Efficiency in Treatment of Acute Pancreatitis] *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 74(9), 11–15. [in Russian].
8. Moskal, O. M., Myshanych, T. V., & Arxij, E. J. (2014) Stan protseviv travlennia ta riven interleukiniv pry khronichnomu pankreatyti, poiednanomu z ishemichnoiu khvoroboiu sertsia [State digestive processes and levels of interleukins in chronic pancreatitis combined with coronary heart disease]. *Inter. medical journal*, 1(1), 25–27. [in Ukrainian].
9. Bilovol, O. M., Kovalova, O. M., Popova, S. S., & Tveretynov, O. B. (2009) *Ozhyrinnia v praktytsi kardiolooha ta endokrynolooha [Obesity in practice cardiologist and endocrinologist]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
10. Samsonova, N. G. (2007) Geneticheskie mekhanizmy abdominal'nogo ozhireniya [Genetic mechanisms of abdominal obesity] *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroe'nterologiya*, 1, 34–38. [in Russian].
11. Fadeenko, G. D., Prosolenko, K. A., & Kolesnikova, E. V. (2008) Rol' ozhireniya kak komponenta metabolicheskogo sindroma v vzniknovenii i progressirovanii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [The role of obesity as a component of the metabolic syndrome in appearance and progression of nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna hastroenterolohiia*, 2, 4–10. [in Ukrainian].
12. Khukhlina, O. S., Voyevodka, O. S., & Ursul, O. O. (2014) Osoblyvosti patohenezu vzaiemoobtiazhennia khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen, khronichnoho pankreatytu za yikh komorbidnoho perebihu [Peculiarities of comorbid pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis]. *Zdobutky klinichnoi ta eksperimentalnoi medytsyny*, 1(20), 129–132. [in Ukrainian].
13. Khukhlina, O. S., Ursul, O. O., & Smandych, V. S. (2014) Porivniannia efektyvnosti plazmaferezu ta kompleksnoi protyoksydantnoi terapii u khvorykh iz poiednanym perebihom khronichnoho pankreatytu ta khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [Comparison of plasmapheresis efficacy and complex antioxidant therapy in patients with comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 18, 4(72), 164–168. [in Ukrainian].
14. Cheng, K.K.Y., Lam, K.S.L., Wang Y., Huang, Yu., Carling, D., Wu, D. et al. (2007) Adiponectin-induced endogene synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL 1 in endothelial cells. *Diabetes*, 56(4), 1387–1394. doi: 10.2337/db06-1580.
15. Ahima, R. (2007) Obesity: much silence makes a mighty noise. *Gastroenter*, 132, 2085–2086. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.060.
16. Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007) The epidemiology of obesity. *Gastroenterol*, 132, 2087–2102. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.052.
17. Shafiq, N., Rana, S., Bhasin, D., Pandhi, P., Srivastava, P., Sehmy, S. S., et al. (2009) Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(4), CD006302. doi: 10.1002/14651858.CD006302.pub2.
18. Yaghoobi, M., McNabb-Baltar, J., Bijarchi, R., & Cotton, P. B. (2016) Pancreatic enzyme supplements are not effective for relieving abdominal pain in patients with chronic pancreatitis: meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol*, 4. doi: 10.1155/2016/8541839.
19. Bishop, M.D., Freedman, S. D., Zielenski, J., Ahmed, N., Dupuis, A., Martin, S., et al. (2005) The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis. *Hum. Genet*, 118(3), 372–381. doi: 10.1007/s00439-005-0059-z.

Відомості про авторів:

Хухліна О. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Смандич В. С., асистент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна, E-mail: smanduch@rambler.ru.

Сведения об авторах:

Хухлина О. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Смандыч В. С., ассистент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина, E-mail: smanduch@rambler.ru.

Information about authors:

Khukhlina O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine.

Smandych V. S., MD, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment “Bukovinian State Medical University”, Chernivtsi, Ukraine, E-mail: smanduch@rambler.ru.

Поступила в редакцию 04.10.2016 г.