

**Міністерство охорони здоров'я України  
Товариство токсикологів України  
Управління охорони здоров'я Чернівецької обласної  
держадміністрації  
Буковинська державна медична академія  
НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України  
Інститут екогігієни і токсикології  
ім. Л.І. Медведя МОЗ України  
Асоціація анестезіологів Чернівецької області**

**Проблеми діагностики, профілактики та  
лікування екзогенних та ендогенних  
інтоксикацій:**

**Тези доповідей  
Всеукраїнської науково-практичної конференції.  
м.Чернівці, 16-18 жовтня 2004 р.**

**м.Чернівці  
2004 р.**

**ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ  
ДІАБЕТИ 2 ТИПУ ІЗ СУПРОВІДНИМ НЕАЛКОГОЛЬНИМ  
СТЕАТОГЕПАТИТОМ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ ГЛУТАРГІНОМ**

*О.С. Хухліна*

*Буковинська державна медична академія, м. Чернівці*

Питання фармакологічної корекції синдрому ендogenous інтоксикації (ЕІ) як в гепатології, так і в діабетології на сьогоднішній день є досить актуальними. Це зумовлено значною частотою розвитку цього синдрому в зазначеного контингенту хворих, особливо при високій активності запального процесу в печінці, реалізації токсичних ефектів гіперглікемії при субкомпенсованому та декомпенсованому цукровому діабеті (ЦД), сприянням розвитку ускладнень та суттєвим зниженнями „якості” життя хворих.

Традиційні методи лікування ендотоксикозу, який супроводжує перебіг неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) досить добре розроблені у відношенні крайнього прояву синдрому ЕІ - печінкової енцефалопатії. З урахуванням амонієгенної теорії її розвитку на сьогоднішній день з дезінтоксикаційною метою застосовують гепа-мерц (L-орнітин-L-аспартат), цитраргінін, гепасол А, лактулозу поряд з іншими активними засобами детоксикації: селективна деконтамінація товстої кишки антибіотиками, активними у відношенні амонієгенної мікрофлори, застосування ентеросорбентів, активна інфузійна терапія, екстракорпоральна детоксикація тощо.

В Україні, на базі Державного наукового центру лікарських засобів та ФК „Здоров`я” (м. Харків) синтезований новий препарат гепатопротекторної дії – глутаргін. На сьогоднішній день в літературних джерелах відсутні відомості про застосування глутаргіну з дезінтоксикаційною метою у комплексній терапії НАСГ та ЦД 2 типу за їх поєднаного перебігу.

Метою роботи було дослідження ступеня та ймовірних джерел ендотоксикозу у хворих на НАСГ, що перебігає на тлі ЦД та ефективності його лікування глутаргіном.

Обстежено 50 хворих на неалкогольний стеатогепатит із супутнім цукровим діабетом 2 типу, у тому числі 27 хворих – на хронічний неалкогольний стеатогепатит низької та 23 хворих помірної активності, віком від 47 до 63 років. У всіх пацієнтів НАСГ перебігав на тлі субкомпенсованого ЦД 2 типу середнього ступеня тяжкості. Усі хворі були розподілені на дві групи. Перша група (основна) – 25 осіб, які, крім дієтичного харчування (№9/5), метформіну, препаратів б-ліпоєвої кислоти, периферичних вазодилататорів та дезагрегантів, у якості гепатопротектора одержували глутаргін по 50 мл (10 ампул) 4% розчину в/в крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази в день впродовж 10 днів. Друга група (контрольна) – 25 осіб, яким здійснювалася адекватна

базисна терапія з гепатопротектором – есенціале Н по 5 мл в/в струминно впродовж 5 днів з переходом на пероральне вживання препарату по 2 капсули 3 рази на день впродовж 10 днів. Для порівняння результатів лікування були сформовані групи хворих, однорідні за віком, статтю, активністю патологічного процесу, тривалістю захворювання.

Інтенсивність синдрому ендотоксикозу вивчали за вмістом в крові білірубіну та його фракцій, аміаку, глюкози натше, глікозильованого гемоглобіну, рівнем токсичності плазми крові (ТП), рівнем токсичності сечі (ТС) та кліренсом ендогенних токсинів (Ст) (параметрійний тест В.С.Генеса у модифікації В.М.Коновчука), за вмістом в крові малонового альдегіду (МА) (за Ю.А.Владіміровим, О.І.Арчаковим), вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) (за Н.І.Габрієлян), циркулюючих імунних комплексів (ЦК) (за Digeon, Laver).

Отримані дані та їх аналіз свідчать, що під впливом глутаргіну покращення самопочуття, зменшення ознак астенізації, диспепсичних та больових проявів у пацієнтів першої групи відмічалось вже на 4-5 день від початку лікування, тоді як у хворих другої групи лише з 10-12 дня. Через 2 тижні від початку лікування астенічний синдром зберігався лише у 2 чоловік (8%), тоді як в 2 групі він залишався у 15 хворих (60%). До 14-15 дня лікування у 23 хворих (92%) 1-ї групи зникла жовтяниця, у 2 хворих (8%) жовтяниця набула значно меншої інтенсивності. У контролі дане співвідношення склало відповідно 19/16 (76%/24%)

Через 2 тижні від початку лікування спостерігалось зниження вмісту загального білірубіну в крові хворих 1 групи у середньому на 62,3% проти 37,7% у контролі ( $p < 0,05$ ). Нормалізація показників глікемії та відсутність значимих добових коливань вмісту глюкози в крові спостерігались у хворих 1 групи в середньому з 4-5 дня лікування, в той час як у хворих 2 групи ознаки компенсації починали реєструватися лише на 10-12 добу лікування. Через 2 тижні після початку лікування спостерігалось вірогідне зниження показника ТП на 36,1% у порівнянні з вихідними даними ( $p < 0,05$ ), в той час як у контролі цей показник зменшився на 24,4% ( $p < 0,05$ ). Зниження ступеня ЕІ в 1-й групі ми пов'язуємо з дезінтоксикаційними властивостями глутаргіну. При аналізі показника ТС в динаміці лікування хворих на ХГ із супутнім ЦД ми спостерігаємо різноспрямованість результатів у хворих основної та контрольної груп спостереження. Зокрема, у хворих основної групи встановлено вірогідне збільшення показника ТС на 45,7% у порівнянні із показником до лікування ( $p < 0,05$ ), в той час, як показник ТС у контролі невірогідно зменшився ( $p > 0,05$ ). Доказом потужної детоксикуючої дії глутаргіну стало значне вірогідне збільшення кліренсу ендогенних токсинів як у порівнянні з вихідними даними (на 183,3%), так і у порівнянні з показниками після лікування контрольної групи (45,7%) ( $p < 0,05$ ). Зменшення ступеня важкості ендотоксикозу під впливом глутаргіну підтверджується і динамікою змін показників вмісту в крові СМП, який у хворих 1 групи після лікування вірогідно зменшився як у порівнянні з показником до лікування ( $p < 0,05$ ), так і у порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ). Нами зареєстроване

вірогідне зниження ще одного показника ендотоксикозу- вмісту ЦК в сироватці крові обстежених хворих, причому в основній групі показник знизився на 38,3% ( $p < 0,05$ ) проти 19,7% ( $p < 0,05$ ) у контролі. Цей факт є непрямим свідченням ймовірних імуномодулюючих властивостей глутаргіну. При залученні до комплексної терапії глутаргіну, у хворих на НАСГ із супутнім ЦД встановлено суттєве вірогідне зменшення показника вмісту кінцевого продукту ПОЛ у сироватці крові хворих основної групи у порівнянні з аналогічними показниками у контролі. Вміст МА без ініціації у хворих I групи зменшився у порівнянні з показником до лікування на 25,4% ( $p < 0,05$ ) проти 16,7% ( $p < 0,05$ ) у контрольній групі. Крім того, ми встановили потужні гіпоамонійемічні властивості глутаргіну, на що вказує вірогідне зниження вмісту аміаку в крові хворих I-ої групи в динаміці лікування ( $p < 0,05$ ) і відсутність змін показника у контролі.

Встановлені потужні протиоксидантні та дезінтоксикаційні властивості глутаргіну зумовлені не лише амонійзв'язуючими властивостями аргініну та активацією процесів мікросомального окислення гепатоцитів, але й наявністю в молекулі глутамінової кислоти, яка є одним із інгредієнтів біосинтезу глутатіону відновленого (гама-L-глутаміл-L-цистеїлгліцин), який є потужним агентом детоксикації як ксенобіотиків, так і ендогенних токсинів.

**Висновки.** Особливостями ендотоксикозу при ЦД 2 типу за умов поєднаного перебігу з НАСГ є накопичення продуктів глікозилювання білків, ПОЛ, гіпербілірубінемія, гіперамонійемія, накопичення в крові ендотоксинів, неестерифікованих жирних та жовчних кислот, які складають пул молекул середньої маси, а також підвищення утворення та зниження елімінації циркулюючих імуних комплексів.

Результати проведених досліджень доводять ефективність нового вітчизняного гепатопротектора глутаргіну в комплексній терапії хворих із поєднаним перебігом НАСГ та ЦД 2 типу. Глутаргін сприяє швидкому регресу основних клінічних та біохімічних ознак ендотоксикозу, компенсації цукрового діабету, виявляє потужні дезінтоксикаційні властивості.