

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТУ G894T ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ

Т.П. Цинтар

Обласна комунальна установа "Чернівецька обласна клінічна лікарня"

Ключові слова:
неалкогольний
стеатогепатит,
хронічне
обструктивне
захворювання
легень, L-аргінін,
ендотелій.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.16, №3
(61). С.62-69.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVI.3.61.2017.38

E-mail: tanyacintar@
gmail.com

Мета роботи - дослідити функціональний стан ендотелію та печінки, вуглеводний обмін і ліпідний спектр крові залежно від поліморфізму гена eNOS (G894T/ G1917T) у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, у динаміці комплексного лікування із застосуванням на тлі базисної терапії L-аргінину. **Матеріали та методи.** Проаналізовано ефективність призначення L-аргінину 60 хворим на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень з урахуванням поліморфізму гена eNOS (G894T/ G1917T) шляхом дослідження вмісту в крові ендотеліну-1, кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, sVCAM-1, стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, загального холестеролу, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької щільності, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а також визначення рівня глюкози та глікозилизованого гемоглобіну в крові натще. **Результати.** Застосування L-аргінину гідрохлориду (довенно) з подальшим призначенням L-аргінину аспартату (per os) на тлі базисної терапії неалкогольного стеатогепатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із GG-генотипом та із GT+TT-генотипом (з корекцією дози та тривалості лікування) сприяє істотному зниженню рівня ендотеліну-1, sVCAM та кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів за одночасного зростання рівня нітратів/нітритів у сироватці крові. Водночас відзначається позитивна динаміка вмісту глюкози, глікозилизованого гемоглобіну, загального білірубину, активностей амінотрансфераз, γ -глутамілтранспептидази, тригліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької та високої щільності в сироватці крові.

Висновки. Призначення L-аргінину в комплексному лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, призводить до більш вираженого покращення функціонального стану печінки та ендотелію, показників вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові в групі хворих із GG генотипом та в групі пацієнтів із GT+TT генотипом, яким проводилась корекція дози та тривалості лікування порівняно із групою пацієнтів із GT+TT генотипом, яким не проводилась корекція лікування та яким L-аргінін не призначався.

Ключевые слова:
неалкогольный
стеатогепатит,
хроническое
обструктивное
заболевание
легких, L-аргинин,
эндотелий.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.16, №3
(61). С.62-69.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ, СОЧЕТАННОМ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ

Т.П. Цинтар

Цель работы. Исследовать функциональное состояние эндотелия и печени, углеводный обмен и липидный спектр крови в зависимости от полиморфизма гена eNOS (G894T/ G1917T) у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим обструктивным заболеванием легких, в динамике комплексного лечения с применением на фоне базисной терапии L-аргинина. **Материалы и методы.** Проанализирована эффективность назначения L-аргинина 60 больным неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких с учетом полиморфизма гена eNOS (G894T/G1917T) путем исследования содержания в крови эндотелина-1, количества циркулирующих злуцених эндотелиоцитов, sVCAM-1, стабильных метаболитов оксида азота, общего холестерина, триглицерола, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности и холестерина липопротеинов высокой плотности, а также определения уровня глюкозы и гликозилизованного гемоглобина в крови натощак. **Результаты.** Применение L-аргинина гидрохлорида

(внутривенно) с последующим назначением L-аргинина аспартата (*per os*) на фоне базисной терапии неалкогольного стеатогепатита у больных хроническим обструктивным заболеванием легких с GG-генотипом и с GT + TT-генотипом (с коррекцией дозы и длительности лечения) способствует существенному снижению уровня эндотелина-1, sVCAM и количества циркулирующих слущенных эндотелиоцитов при одновременном росте уровня нитратов/ нитритов в сыворотке крови. В то же время отмечается положительная динамика содержания глюкозы, гликозилированного гемоглобина, общего билирубина, активности аминотрансфераз, γ -глутамилтранспептидазы, триглицерола, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности в сыворотке крови.

Выводы. Назначение L-аргинина в комплексном лечении больных неалкогольный стеатогепатит, соединенный с хроническим обструктивным заболеванием легких, приводит к более выраженному улучшению функционального состояния печени и эндотелия, показателей углеводного обмена и липидного спектра крови в группе больных с GG генотипом и в группе пациентов с GT + TT генотипом, которым проводилась коррекция дозы и длительности лечения по сравнению с группой пациентов с GT + TT генотипом, которым не проводилась коррекция лечения и каким L-аргинин не предназначалась.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF L-ARGININE APPLICATION AT COMBINED CLINICAL COURSE OF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TAKING INTO ACCOUNT POLYMORPHOUS VARIANT G894T OF THE GENE OF ENDOTHELIAL NO-SYNTASE

T.P. Tsyntar

Objective. The aim of the study was to investigate the functional state of the endothelium and liver; carbohydrate metabolism and lipid spectrum of blood, depending on the polymorphism of the eNOS gene (G894T / G1917T) in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with chronic obstructive pulmonary disease, in the dynamics of complex treatment with baseline L-arginine. **Material and methods.** The efficacy of administering L-arginine to 60 patients with non-alcoholic steatohepatitis in combination with chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the polymorphism of the eNOS gene (G894T/G1917T), was studied by examining the content of endothelin-1, the number of circulating desquamated endotheliocytes, sVCAM-1, stable metabolites of nitric oxide, total cholesterol, triglycerols, low density lipoprotein cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol, the presence of glucose and glycosylated hemoglobin in the blood on an empty stomach. **Results.** The use of L-arginine hydrochloride (intravenously) followed by administration of L-arginine aspartate (*per os*) against a background of baseline therapy of non-alcoholic steatohepatitis in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease with GG genotype and with GT + TT genotype (with dose adjustment and treatment duration) contributes to a significant decrease of endothelin-1 the level, sVCAM and the number of circulating desquamated endotheliocytes, while the level of nitrates / nitrites in the blood serum increases. At the same time there is a positive dynamics of glucose, glycosylated hemoglobin, total bilirubin, aminotransferase activity, γ -glutamyltranspeptidase, triglycerol, low and high density lipoprotein cholesterol in blood serum.

Conclusions. The use of L-arginine in the complex treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with chronic obstructive pulmonary disease leads to a more pronounced improvement in the functional state of the liver and endothelium, carbohydrate metabolism and lipid profile in the group of patients with GG genotype and in the group of patients with GT + TT genotype, which was used to adjust the dose and duration of treatment compared to the group of patients with GT + TT genotype, who did not undergo treatment correction and to whom L-arginine was not prescribed.

Key words: Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic obstructive pulmonary disease, L-arginine, endothelium.

Clinical and experimental pathology. Vol.16, №3 (61). P.62-69.

Вступ

Дослідження щодо ефективності використання L-аргініну залежно від поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази в літературі є поодинокими [1]. Так, у post hoc-аналізі L.D. Monti та колег вивчали фармакогенетичний вплив поліморфізму eNOS гена (rs753482-A > C) на ендотелій та метаболізм глюкози при використанні L-аргініну [2]. Встановили, що функція ендотелію, Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

кількість колонієутворюючих одиниць ендотеліальних клітин, рівень асиметричного диметиларгініну (ADMA) і індекс чутливості до інсуліну були гірші у суб'єктів, які несуть мінорний алель С (як гетерозиготи, АС, так і гомозиготи, СС) в порівнянні з суб'єктами, що несуть основний аллель А (гомозиготи, АА) ($p < 0,01$). У порівнянні з плацебо, L-аргінін покращував функцію ендотелію, кількість колонієутворюючих одиниць ендоте-

ліальних клітин, і індекс чутливості до інсуліну, рівень ADMA і секрецію інсуліну ($p < 0,01$). Найкращі результати були виявлені в пацієнтів, які отримували L-аргінін з генотипом AA, в той час як найгірші результати були виявлені в пацієнтів CC+AC, які отримували плацебо. У групі плацебо, функцію ендотелію, кількість колонієутворюючих одиниць ендотеліальних клітин, і індекс чутливості до інсуліну були значно нижчими і вищий ADMA у пацієнтів AC + CC ніж у пацієнтів із генотипом AA [2].

У дослідженні Charles J. Glueck та колег щодо ефективності використання L-аргініну у хворих із варіантною стенокардією Принцметала залежно від поліморфізму T-786C eNOS гена встановлено, що за наявності мутації відбувається зниження продукції оксиду азота і використання L-аргініну в цій ситуації є доцільним, що доведено клінічними даними ефективності терапії [3].

Мета роботи

Дослідити функціональний стан ендотелію та печінки, вуглеводний обмін і ліпідний спектр крові залежно від поліморфізму гена eNOS (G894T/ G1917T) у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), у динаміці комплексного лікування із застосуванням на тлі базисної терапії L-аргініну.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 60 хворих на НАСГ у поєднанні з ХОЗЛ. У дослідження були включені пацієнти віком від 40 до 68 років (у середньому $58,46 \pm 3,25$). Тривалість ХОЗЛ на момент включення у дослідження становила від 2 до 22 років.

Діагноз НАСГ ґрунтувався на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів УСД згідно з наказом МОЗ України від 13.06.2005 за №271 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" за урахуванням МКХ-10.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 р., наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року. Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2008: стадія 1 (легка) - ОФВ1 $\geq 80\%$, стадія 2 (середня) - ОФВ1 50-79%, стадія 3 (важка) - ОФВ1 30-49%, стадія 4 (дуже важка) - ОФВ1 $< 30\%$.

Діагноз ожиріння встановлювали за індексом маси тіла, який розраховували за формулою: вага (кг)/ріст² (см²). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла - ІМТ 19-24,9 кг/м², надмірна маса тіла - ІМТ 25-29,9 кг/м², ожиріння I-го ступеня - ІМТ 30-34,9 кг/м², II-го ступеня - ІМТ 35-39,9 кг/м², III-го ступеня - ІМТ ≥ 40 кг/м². Тип ожиріння визначали за співвідношенням окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОС) та рівнем вісцерального жиру (біоімпедансометрія). За наявності абдомінального ожиріння (АО) ОТ/ОС перевищував 1,0 (у чоловіків) та 0,8 (у жінок), а рівень вісцерального

жиру був більшим за 12.

За призначеним лікуванням хворі були розподілені на такі групи: 20 пацієнтів, яким не проводилось генотипування і призначалась базисна терапія (група 1), 22 пацієнти із GG генотипом, яким на тлі базисної терапії призначали внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду 1 раз на добу 7 днів з переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату в дозі 5 мл 3 рази на добу впродовж місяця (група 2), 9 пацієнтів з GT та TT генотипами, яким на тлі базисної терапії призначали внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду 1 раз на добу 7 днів з переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату у дозі 5 мл 3 рази на добу впродовж місяця (група 3), 9 пацієнтів з GT та TT генотипами, яким на тлі базисної терапії проводилася корекція дози і тривалості лікування L-аргініном (призначався L-аргініну гідрохлорид у дозі 100 мл 1 раз на добу доведено 14 днів з переходом на пероральне застосування L-аргініну аспартату у дозі 5 мл 6 разів на добу впродовж 2 місяців) (група 4).

З метою дослідження поліморфного варіанта G894T гена eNOS 1 кров у обстежених брали вранці, натще з ліктьової вени в об'ємі 2 мл у пробірці з антикоагулянтном EDTA (1 мг/мл) після підписання інформованої згоди на генетичне дослідження. Виділення ДНК із лейкоцитів периферичної крові здійснювали за стандартним методом із використанням комерційної тест-системи "ДНК-сорб-В" (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я РФ). У всі одноразові стерильні мікропробірки, відповідно до рекомендацій виробника, перед початком роботи додавали по 10 мкл внутрішнього контрольного зразка (ВКЗ) та 300 мкл лізуючого розчину. В окрему мікропробірку додавали необхідний для дотримання протоколу негативний контроль (НК) у кількості 100 мкл. Після перенесення зразків у мікропробірки працювали за протоколом. Отриманий супернатант містив очищену ДНК. Виділені препарати ДНК використовувалися для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для дослідження поліморфних варіантів G894T гена eNOS, у кожній мікропробірці розводили суміш для ПЛР та додавали специфічні для цих поліморфних варіантів олігонуклеотидні праймери, після чого в мікропробірки вносили 3 мкл виділеної ДНК. Реакцію ампліфікації проводили в термоциклері Applied Biosystems 2700 (Великобританія) із додержанням відповідних до протоколів дослідження температурних режимів реакції.

Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом у крові загального ХС, тригліцеролів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та ХС ЛПВЩ із використанням діагностичних стандартних наборів (PZ Comau, Польща).

Вуглеводний обмін вивчали за рівнем глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в крові натще. Рівень глікемії досліджували глюкозооксидазним методом із використанням стандартних наборів реактивів виробництва НПП "Філісит діагностика" (Україна). Глікозильований гемоглобін визначали за допомогою фотоколориметричного методу з використанням набору реактивів фірми "Erba Lachema s.r.o." (Чехія).

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (нітритів/нітратів), ET-1, КЦЗЕ, вмістом sVCAM-1. Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом J. Hladovec (1978) у модифікації Н.Н.Петрищева та ін. (1999). Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) досліджували за методом L.C. Green et al. (1982), рівень ET-1 - за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів "Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG" (Австрія). sVCAM-1 визначали у сироватці крові за допомогою ІФА із використанням реактивів "Bender MedSystems" (Австрія).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шаніро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку пе-

ревіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Для порівняння декількох груп використовували дисперсійний аналіз. Відмінності вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування при нормальному розподілі у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках - за непараметричним парним T-критерієм Вілкоксона. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

Результати та їх обговорення

При аналізі показників функціонального стану ендотелію залежно від поліморфізму гена eNOS (G894T/G1917T), встановлено, що рівень ендотеліну-1 у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ із генотипом GT та TT, яким проводили корекцію лікування та без її корекції вірогідно знижувався наприкінці лікування у 1,7 раза (табл. 1). За генотипу GG даний показник знижувався в динаміці лікування у 1,8 раза. У групі пацієнтів, яким не призначався L-аргінін, ендотеліну-1 знижувався на 54%.

Таблиця 1

Показники функціонального стану ендотелію в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, залежно від генотипу та призначеної терапії

Показники		Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким не призначали L-аргінін (1 група) n=20	Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким призначали L-аргінін, до та після лікування		
			GG генотип (2 група) n=22	GT+TT генотипи без корекції дози та тривалості лікування (3 група) n=9	GT+TT генотипи з корекцією дози та тривалості лікування (4 група) n=9
Ендотелін-1, pmol/l	До лікування	0,291±0,03	0,185±0,03	0,278±0,03	0,254±0,05
	Після лікування	0,189±0,03 p<0,05	0,102±0,02 p<0,05	0,168±0,04 p<0,05	0,146±0,04 p<0,05
sVCAM, ng/ml	До лікування	2722,92±405,19	2423,13±346,64	3219,06±534,74	3193,89±457,95
	Після лікування	2278,75±409,54 p<0,05	1317,62±217,60 p<0,05	2506,67±533,23 p<0,05	1588,33±302,52 p<0,05
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	До лікування	16,5±0,94	20,05±0,83	21,56±1,56	21,89±1,44
	Після лікування	14,60±0,91 p<0,05	10,00±0,70 p<0,05	19,44±1,63 p<0,05	9,11±1,06 p<0,05
Рівень нітратів/нітритів, мкмоль/л	До лікування	14,14±1,42	15,35±1,28	12,67±1,74	11,46±1,12
	Після лікування	16,84±1,38 p<0,05	23,91±1,08 p<0,05	16,88±1,70 p<0,05	22,92±1,70 p<0,05

Примітки: p – різниця показників до та після лікування

телін-1 знижувався на 54%.

sVCAM значного зниження зазнавав у динаміці лікування у хворих 2 та 4 групи (у 1,8 та 2 раза відповідно). У хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ за генотипу GT та TT, яким не проводилась корекція лікування, даний показник знижувався на 28,4%. У хворих контрольної групи sVCAM знижувався на 19,5%.

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

Кількість циркулюючих злушених ендотеліоцитів також значно знижувалась в динаміці терапії L-аргініном у групах пацієнтів із GG генотипом та GT генотипом, яким проводилась корекція лікування (у 2 та 2,4 раза). У групі пацієнтів із генотипом GT та TT, яким не проводилась корекція лікування, даний показник знижувався на 10,9%. У контрольній групі кількість циркулюючих злушених ендотеліоцитів у динаміці лікування знижувалася на 13%.

У хворих 4 групи рівень нітратів/нітритів вірогідно зростає у динаміці лікування на 50%. Меншого зростання даний показник зазнавав у 3 групі (на 24,9%). У хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ за генотипу GG в динаміці лікування L-аргініном рівень нітратів/нітритів зростає на 35,8%.

Отже, призначення L-аргініну у групі хворих із GG генотипом та у групі пацієнтів із GT+TT генотипом, яким проводилась корекція дози та тривалості лікування, призводить до більш вираженого покращення функціонального стану ендотелію ніж у групах пацієнтів із

GT генотипом, яким не проводилась корекція лікування та контрольній групі хворих, що характеризувалось зниженням рівня ендотеліну-1, sVCAM та циркулюючих злушених ендотеліоцитів за одночасного зростання рівня нітратів/нітритів у сироватці крові.

Наступним етапом дослідження стало вивчення показників функції печінки в динаміці лікування L-аргініном залежно від поліморфізму гена eNOS (G894T/G1917T). Загальний білірубін вірогідно знижувався в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень за генотипу GG на 32,4% (табл. 2).

У групі хворих із GT+TT генотипом, яким проводилась корекція лікування даний показник знижувався на 68,2%. У хворих контрольної групи загальний білірубін у динаміці лікування зазнавав незначного зниження (на 7,1%).

Зв'язаний білірубін також відповідно значного зниження в динаміці лікування зазнавав у 2 та 4 групі хворих (на 75,8% та у 2,5 раза). У першій та 3 групі даний

Таблиця 2

Показники функціонального стану печінки в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від генотипу та призначеної терапії

Показники		Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким не призначали L-аргінін (1 група) n=20	Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким призначали L-аргінін, до та після лікування		
			GG генотип (2 група) n=22	GT+TT генотипи без корекції дози та тривалості лікування (3 група) n=9	GT+TT генотипи з корекцією дози та тривалості лікування (4 група) n=9
Загальний білірубін, ммоль/л	До лікування	30,57±1,80	26,42±0,76	31,66±3,11	33,98±3,15
	Після лікування	28,54±1,49 p<0,05	19,95±0,55 p<0,05	26,36±3,19 p<0,05	20,20±1,59 p<0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	До лікування	12,44±0,99	10,09±0,36	11,27±1,31	12,68±1,59
	Після лікування	9,20±0,70 p<0,05	5,74±0,27 p<0,05	8,57±1,05 p<0,05	5,12±0,62 p<0,05
Білірубін непряний, мкмоль/л	До лікування	18,63±1,40	16,33±0,52	20,39±1,85	21,30±2,19
	Після лікування	19,34±0,86 p>0,05	14,21±0,49 p<0,05	17,79±2,31 p>0,05	15,08±1,17 p<0,05
АлАт, ммоль/л	До лікування	1,24±0,17	1,21±0,13	1,79±0,27	1,78±0,24
	Після лікування	1,03±0,14 p<0,05	0,68±0,06 p<0,05	1,34±0,21 p<0,05	0,79±0,14 p<0,05
АсАт, ммоль/л	До лікування	0,92±0,09	0,80±0,04	1,04±0,08	0,97±0,08
	Після лікування	0,69±0,05 p<0,05	0,45±0,03 p<0,05	0,69±0,07 p<0,05	0,44±0,04 p<0,05
АсАт/АлАт	До лікування	1,02±0,15	0,87±0,12	0,69±0,12	0,65±0,12
	Після лікування	0,92±0,12 p>0,05	0,73±0,08 p>0,05	0,61±0,10 p>0,05	0,68±0,12 p>0,05
ГГТП, мкмоль/(л на год)	До лікування	5,87±0,03	5,38±0,35	6,78±0,41	6,50±0,36
	Після лікування	5,13±0,24 p>0,05	4,10±0,23 p<0,05	5,77±0,30 p<0,05	4,66±0,35 p<0,05
Загальний білок, г/л	До лікування	67,45±1,35	69,30±1,60	65,89±2,83	64,44±2,93
	Після лікування	69,25±1,43 p<0,05	72,85±1,48 p<0,05	69,11±2,83 p<0,05	70,56±2,43 p<0,05
Альбуміни, %	До лікування	41,70±1,12	44,50±0,88	41,56±1,57	41,33±1,40
	Після лікування	43,70±1,17 p<0,05	47,65±0,50 p<0,05	43,89±1,37 p<0,05	46,00±0,75 p<0,05

Примітки: p – різниця показників до та після лікування

показник знижувався на 35,2 та 31,5% відповідно.

Вільний білірубін вірогідно знижувався тільки в двох

групах пацієнтів - за генотипу GG (на 14,9%) та у групі хворих із генотипом GT+TT, яким проводилась корек-

Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

ція лікування (на 41,2%).

АлАт та АсАт в динаміці лікування L-аргініном значно знижувались в 4 групі хворих (у 2,3 та 2,2 раза відповідно), а також у пацієнтів на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, яким призначався L-аргінін за генотипу GG (на 77,9 та 77,7% відповідно). У групі пацієнтів за генотипу GT+TT, яким не проводилася корекція лікування, дані показники в динаміці лікування знижувалися на 33,6 та 50,7% відповідно. У контрольній групі хворих АлАт та АсАт знижувалися на 20,4 та 33,3; відповідно.

ГТТП знижувався у групах пацієнтів, яким призначався L-аргінін на 30,2% (2 група), на 17,5% (3 група) та на 39,5% (4 група). У контрольній групі не спостерігалася вірогідної динаміки даного показника.

Стосовно таких показників, як рівень загального білка та альбумінів крові, то вони не зазнавали такої значної динаміки в процесі лікування. Найкраща динаміка спостерігалася у групі пацієнтів на неалкогольний

стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень із генотипом GT+TT, яким проводилася корекція дози та тривалості лікування L-аргініном (вони зросли на 8,7 та 10,2% відповідно).

Отже, призначення L-аргініну у комплексному лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень призводить до більш вираженого покращення функціонального стану печінки у хворих за наявності генотипу GG та при корекції дози та тривалості лікування у групі пацієнтів із GT+TT генотипом порівняно із групою хворих із GT+TT, яким не проводилася корекція лікування та яким L-аргінін не призначався.

При аналізі показників вуглеводного та ліпідного спектру крові встановлено, що найкраща динаміка спостерігалася у групі пацієнтів, яким призначався L-аргінін за генотипу GG та при корекції дози та тривалості лікування в групі пацієнтів із генотипом GT+TT (табл 3).

Так, рівень глюкози натще в другій та третій групі в

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну та ліпідного спектру крові в динаміці лікування у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень залежно від генотипу та призначеної терапії

Показники		Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким не призначали L-аргінін (1 група) n=20	Хворі на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ХОЗЛ, яким призначали L-аргінін, до та після лікування		
			GG генотип (2 група) n=22	GT+TT генотипи без корекції дози та тривалості лікування (3 група) n=9	GT+TT генотипи з корекцією дози та тривалості лікування (4 група) n=9
Глюкоза натще, ммоль/л	До лікування	4,99±0,35	6,31±0,56	6,02±0,30	5,80±0,55
	Після лікування	4,75±0,25	5,19±0,27 p<0,05	5,44±0,24	4,96±0,19 p<0,05
Глюкоза через 2 години, ммоль/л	До лікування	7,25±1,02	9,46±1,06	8,71±1,27	7,10±1,15
	Після лікування	7,04±0,64	7,28±0,66 p<0,05	7,94±1,07	5,99±0,71 p<0,05
HbA1c, %	До лікування	5,31±0,36	6,51±0,39	6,30±0,52	5,66±0,64
	Після лікування	5,25±0,28	5,32±0,28 p<0,05	5,88±0,52	4,69±0,30 p<0,05
Загальний холестерин, ммоль/л	До лікування	6,96±0,24	6,28±0,23	6,57±0,40	6,74±0,48
	Після лікування	6,37±0,15 p>0,05	5,45±0,15 p<0,05	6,14±0,39 p<0,05	5,70±0,28 p<0,05
Тригліцероли, ммоль/л	До лікування	2,57±0,15	2,24±0,12	2,42±0,24	2,54±0,25
	Після лікування	2,29±0,10 p<0,05	1,92±0,08 p<0,05	2,21±0,20 p<0,05	1,96±0,12 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, мг/дл	До лікування	75,65±2,98	64,73±2,73	72,56±4,29	68,67±4,53
	Після лікування	69,40±2,13 p<0,05	59,23±2,07 p<0,05	67,89±4,54 p<0,05	58,56±2,87 p<0,05

Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	До лікування	0,92±0,03	1,02±0,05	0,90±0,02	1,02±0,12
	Після лікування	0,98±0,03 p>0,05	1,29±0,06 p<0,05	1,06±0,07 p>0,05	1,33±0,15 p<0,05
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	До лікування	1,20±0,06	1,04±0,05	1,21±0,12	1,19±0,10
	Після лікування	1,07±0,04 p<0,05	0,92±0,06 p<0,05	1,09±0,11 p<0,05	0,87±0,04 p<0,05
Індекс атерогенності	До лікування	6,50±0,55	4,73±0,45	6,53±0,96	5,43±1,31
	Після лікування	5,33±0,32 p<0,05	3,12±0,29 p<0,05	5,47±0,60 p>0,05	3,37±0,74 p<0,05

Примітки: p – різниця показників до та після лікування

динаміці лікування знижувались на 21,6 та 16,9% відповідно. У даних групах пацієнтів рівень глюкози через 2 години та глікозилизованого гемоглобіну вірогідно знижувались на 29,9 та 18,5 і на 22,4 та 20,7% відповідно. У контрольній групі та у пацієнтів на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень у динаміці лікування L-аргініном із генотипом GT+TT, яким не проводилась корекція лікування, дані показники вірогідної динаміки не зазнавали.

Тригліцероли в динаміці лікування L-аргініном знижувались на 16,7% у хворих із генотипом GG та на 29,6% - у групі пацієнтів із генотипом GT+TT, яким проводилась корекція лікування. У контрольній групі та в третій групі даний показник знижувався на 12,2 та 9,5% відповідно.

Холестерин ліпопротеїнів низької щільності найбільшої динаміки в процесі лікування L-аргініном зазнавав у групі пацієнтів із генотипом GT+TT, яким проводилась корекція терапії і він знижувався на 17,3%.

Холестерин ліпопротеїнів високої щільності вірогідно зростав в динаміці лікування у двох групах пацієнтів - за наявності генотипу GG та при корекції терапії у хворих із генотипом GT та TT (на 20,9 та 23,3% відповідно).

Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності в динаміці лікування знижувався у всіх групах хворих, проте у четвертій групі зазнавав найкращої динаміки (знижувався на 36,8%).

В останній групі хворих також і індекс атерогенності в динаміці лікування значно більше знижувався ніж в інших групах пацієнтів (на 61%). У групі пацієнтів із GG генотипом даний показник знижувався на 51,6%, а в контрольній групі - на 22%.

Отже, у групах хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, яким призначався L-аргінін за наявності GG генотипу та при корекції дози та тривалості лікування у

хворих із GT та TT генотипом спостерігалось більш значне покращення показників вуглеводного та ліпідного спектру крові порівняно із групою пацієнтів із GT+TT, яким не проводилась корекція лікування та контрольною групою хворих.

Висновки

1. Призначення L-аргініну в комплексній терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, призводить до більш вираженого покращення функціонального стану ендотелію у групі хворих із GG генотипом та у групі пацієнтів із GT+TT генотипом, яким проводилась корекція дози та тривалості лікування порівняно із групою пацієнтів із GT+TT генотипом, яким не проводилась корекція лікування та із контрольною групою хворих, що характеризувалось зниженням рівня ендотеліну-1, sVCAM та циркулюючих злушених ендотеліоцитів за одночасного зростання рівня нітратів/нітритів у сироватці крові.

2. Використання L-аргініну у комплексному лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із хронічним обструктивним захворюванням легень, призводить до більш вираженого покращення функціонального стану печінки та показників вуглеводного обміну і ліпідного спектру крові у хворих за наявності генотипу GG та при корекції дози та тривалості лікування у групі пацієнтів із GT+TT генотипом порівняно із групою хворих із GT+TT, яким не проводилась корекція лікування, та яким L-аргінін не призначався.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним залишається пошук нових персоналізованих підходів до лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від поліморфізму генів.

References.

1. Cherney DZI, Scholey JW, Zhou J. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the renal hemodynamic response to L-arginine. *Kidney International*. 2009, 75: 327-332.
2. Monti Lucilla D, Galluccio E, Fontana B et al. Pharmacogenetic influence of eNOS gene variant on endothelial and glucose metabolism responses to L-arginine supplementation: Post hoc analysis of the L-arginine trial. *Metabolism-Clinical And Experimental*. 2015;64(11): 1582-1591.
3. Charles J. Glueck, Marloe P, Parth S. The eNOS T786C mutation, Prinzmetal's Variant Angina, and amelioration of angina by L-arginine in 59 patients with intractable angina despite calcium channel blocker-nitrate therapy. *IJC Metabolic & Endocrine*. 2015; 8: 13-19.

Information about authors:

Tsyntar T. - Pulmonologist, Chernivtsi Regional Clinical Hospital, Chernivtsi

Дані про авторів:

Цинтар Т. - лікар-пульмонолог, ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня", м. Чернівці

Сведения об авторах:

Цинтар Т. - врач-пульмонолог, ОКУ "Черновицкая областная клиническая больница", г. Черновцы

Стаття надійшла до редакції 15.08.2017

Рецензент – проф. Л.О. Зуб

© Т.П. Цинтар, 2017