

Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом при застосуванні імуномодулятора галавіту та гепатозахисного препарату рослинного походження артіхолу

Гарник К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка

Вступ

У теперішній час поряд з хронічними ураженнями печінки вірусного та алкогольного генезу все більшу увагу дослідників привертає проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який складає досить значну частку хронічної патології печінки у сучасних умовах [7,14]. Вважають, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу, при впливі на організм хворого додаткових патогенних агентів, які викликають оксидантний стрес та підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (так звана концепція „другого поштовху“) [2,9,17,18]. Відомо, що роль у подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки при стеатогепатиті може грати остеопороз (ОП) [13,19,20].

Відомо, що при наявності сполученої (коморбідної) патології нерідко відмічається синдром взаємного обтяження двох та більшої кількості хвороб, які поєднані у даного конкретного хворого. Тому було важливим у науково-патогенетичному плані проаналізувати особливості клінічного перебігу та функціонального стану печінки у хворих з НАСГ, сполученим з ОП. Встановлено, що активація процесів перекисного окислення ліпідів у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних проміжних продуктів — дієнових кон'югат (ДК), які можуть викликати або посилювати запальні процеси в тканині печінки [8,16]. Активація процесів ліпопероксидації у хворих з хронічною патологією печінки, зокрема НАСГ, сполученому з ОП, сприяє формуванню оксидативного стресу, тобто патологічного стану, при якому відмічається виражене посилення процесів ПОЛ, що показано в наших попередніх роботах [5].

Внаслідок цього у крові та інших біологічних середовищах організму накопичується значна кількість вільних радикалів та інших токсичних речовин, що негативно впливають на стан клітин печінки та інших органів і тканин [8,16]. Відомо, ферменти системи антиоксидантного захисту (АОЗ) запобігають ушкоджуючій дії продуктів ліпопероксидації: каталаза (КТ) запобігає накопиченню в крові перекису водню, який утворюється в організмі при аеробному окислюванні, а супероксиддисмутаза (СОД) каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів [16].

Саме тому вважаємо доцільним включення до лікувального комплексу у хворих на хронічну патологію печінки, поєднану з ОП, препаратів, які володіють імуномодулюючими властивостями та гепатопротекторів, що оказують одночасно антиоксидантні ефекти. Нашу увагу в цьому плані привернула можливість застосування в комплексі патогенетичного лікування хворих на НАСГ, сполучений з ОП, комбінації, до складу якої входить імуноотропний засіб галавіт та сучасний гепатопротектор артіхол. Галавіт — це сучасний імуноактивний препарат з протизапальним та регенеруючим ефектом, первинною точкою дії якого є саме антиоксидантні властивості, тобто здатність зменшувати кількість продуктів ПОЛ в організмі людини, який також володіє вираженим позитивним впливом як на макрофагальну фагоцитуючу систему, так і на інші ланки імунітету: регулює синтез цитокінів макрофагами (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО-а) і лімфоцитами (ІЛ-2), стимулює бактерицидну активність нейтрофілів, регулює проліферативну функцію Т-лимфоцитів та синтез антитіл [3,4].

Артихол — це вітчизняний засіб рослинного походження з артишоку колючого (*Synaps scolymus L.*) [1]. Препарат володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою діями. Цей лікарський засіб завдяки сполученій дії фенольної речовини цинарину в поєднанні з фенокислотами, биофлавоїноїдами та іншими речовинами, нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційну дію, володіє гіпохолестеринемічним ефектом, поліпшує клубочкову фільтрацію нирок, що сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також різних токсичних речовин [6]. Раніше нами отримані дані про позитивний вплив артихолу в комбінації з галавітом на динаміку показників ліпопероксидації у хворих при НАСГ на тлі ОП [5]. Тому вважаємо доцільним проаналізувати вплив комбінації імуномодулятора галавіту та гепатозахисного і антиоксидантного засобу артихолу на активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика та є фрагментом теми НДР "Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація" (№ держреєстрації 0103U006468).

Метою роботи було вивчення впливу імуномодулятора галавіту та гепатозахисного і антиоксидантного засобу артихолу на активність ферментів АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 89 хворих на НАСГ в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв. До початку проведення лікування ці хворі в більшості випадків отримували в періоді диспансерного нагляду лише загальноприйнятту терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9–12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу. Усі хворі були розподілені на дві групи — основну (47 осіб) і зіставлення (42 пацієнта), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання вираженістю НАСГ.

В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполучений з ОП, додатково використовували галавіт внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 20 ін'єкцій та артихол по 0,4 г (2 таблетки) усередину 3 рази на добу протягом 20–30 діб поспіль. Артихол випускається ВАТ «Київський вітамінний завод», затверджений Наказом МОЗ України №758 від 16.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5383/01/01).

У групі зіставлення здійснювалася лише загальноприйнята терапія гепатопротекторами (карсіл, силібор) без використання антиоксидантних та імуноотропних препаратів. Усі обстежені хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МЕ) 1 раз на добу протягом 10 діб поспіль.

У всіх хворих вивчали активність ферментів системи АОЗ — СОД [15] та КТ [10] спектрофотометрично. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica) [11], враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [12].

Отримані результати і їх аналіз

До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з ОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди (метеозалежність). Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї. При біохімічному дослідженні до початку лікування у переважної більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, встановлено суттєве зниження рівня СОД та різнонаправлені зсуви концентрації КТ, що свідчило про загальне падіння активності системи АОЗ. Так, активність КТ у 18 (20,2 %) обстежених пацієнтів підвищилася відносно норми, у 10 осіб (11,2%) рівень КТ відповідав межах норми, але у переважної більшості пацієнтів (61 особа (68,6%)) концентрація КТ була нижче норми. Врешті-решт узагальнена активність КТ була знижена відносно норми в середньому в 1,65 рази (при нормі $392 \pm 11,0$ МО мг/Нб; $P < 0,01$) в основній групі і становила $238 \pm 10,1$ МО мг/Нб, та в групі зіставлення в — 1,6 рази, складаючи при цьому $244 \pm 9,9$ МО мг/Нб ($P < 0,01$). Активність СОД в основній групі дорівнювала $13,9 \pm 2,2$ МО/мгНб, що було в середньому в 2,1 рази нижче норми (при нормі $28,4 \pm 0,9$ МО/мгНб; $P < 0,001$) та у групі зіставлення цей показник був вище норми в — 2 рази ($P < 0,001$) та становив $14,1 \pm 2,3$ МО/мгНб.

Таблиця 1. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений із ОП, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КТ, МО мг/Нб	$392 \pm 11,0$	$238 \pm 10,1^{**}$	$244 \pm 9,9^{**}$	$> 0,05$
СОД, МО мг/Нб	$29,5 \pm 2,4$	$13,9 \pm 2,2^{***}$	$14,1 \pm 2,3^{***}$	$> 0,05$

Примітки: стовпчик P — різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * — при $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$.

Отже, активність ферментів системи АОЗ у пацієнтів з НАСГ, сполученим з ОП, до початку лікування в цілому була нижче норми. Водночас виявлені зсуви в обох досліджуваних групах носили однотиповий характер, що є необхідною умовою для подальшого вивчення ефективності комбінації галавіту та артіхолу у обстежених хворих.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування за допомогою комбінації імуноактивного препарату галавіту та засобу рослинного походження артіхолу було встановлено виражений позитивний вплив даної комбінації на активність ферментів АОЗ. Дійсно, концентрація КТ у переважної більшості пацієнтів основної групи підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,62 рази до $385 \pm 10,8$ МО мг/Нб, що практично не відрізнялося від показника норми ($P > 0,05$). Активність СОД під впливом лікування з включенням галавіту та артіхолу зросла стосовно початкового рівня у середньому в 2,1 рази до $29,2 \pm 1,8$ МО мг/Нб, і це відповідало нижній межі норми ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений із ОП, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КТ, МО мг/Нб	392±11,0	385±10,8	312±10,1*	<0,05
СОД, МО мг/Нб	29,5±2,4	29,2±1,8	17,8±1,5*	<0,05

З таблиці 2 видно, що загальноприйняте лікування у хворих групи зіставлення також позитивно впливає на активність ферментів системи АОЗ, але позитивні ефекти менш виражені ніж в основній групі (яка додатково отримувала комбінацію галавіту та артіхолу). Так, у пацієнтів групи зіставлення активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,3 рази і становила 312±10,1 МО мг/Нб, що все ж таки було меншим як стосовно норми в 1,26 рази (P<0,05), так і відповідного показника основної групи в 1,23 рази (P<0,05). Одночасно активність СОД у хворих групи зіставлення також дещо підвищилася відносно початкового рівня в середньому в 1,26 рази до 17,8±1,5 МО мг/Нб, але це було нижче показника норми в середньому в 1,66 рази (P<0,05) та аналогічного показника основної групи в 1,64 рази (P<0,05). Таким чином, комбінація галавіту та артіхолу сприяє вираженому підвищенню та навіть нормалізації активності ферментів АОЗ у хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, тобто володіє вираженим антиоксидантним ефектом. Антиоксидантні властивості комбінації галавіту та артіхолу найшли відображення і у клінічному перебігу сполученої патології печінки та опорно-рухової системи. Вже протягом 3-х тижнів у більшості пацієнтів основної групи, що отримували дану комбінацію препаратів, була досягнута стійка клініко-біохімічна ремісія НАСГ та зникли скарги кістково-суглобового апарату. В групі зіставлення після проведення лікування також відмічалась позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті. Отримані результати показують, що включення комбінації галавіту та артіхолу до лікувальних заходів сприяє зворотному розвитку клінічної симптоматики як НАСГ, так і ОП, а також позитивній динаміці та навіть нормалізації активності ферментів АОЗ. Це дозволяє вважати клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим застосування даної комбінації в комплексній терапії хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

Висновки:

1. До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з ОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди (метеозалежність). Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.
2. При біохімічному дослідженні до початку лікування у переважній більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, встановлено суттєве зниження рівня СОД та різнонаправлені зсуви концентрації КТ, що свідчило про загальне падіння активності системи АОЗ. Так, активність КТ у 20,2 % пацієнтів підвищилася відносно норми, у 11,2% відповідала межах норми, у 68,6 % — була нижче норми. Узагальнена активність КТ була нижче норми в середньому в 1,6–1,65 рази, активність СОД в 2–2,1 рази.

4. Включення комбінації імуноактивного препарату галавіту та гепатопротектору рослинного походження артіхолу сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці НАСГ, поєднаного з ОП, при цьому у переважної більшості пацієнтів основної групи протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобілярної системи, так і кістково-суглобового апарату.
5. Під впливом комбінація галавіту та артіхолу у обстежених пацієнтів спостерігалось суттєве підвищення та навіть нормалізація активності ферментів АОЗ — КТ та СОД, що свідчить про виражений антиоксидантний ефектом даних препаратів.
6. Отримані результати дозволяють вважати включення комбінації галавіту та артіхолу до лікувальних заходів у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, і рекомендувати широке застосування цієї комбінації лікарських засобів в терапевтичній практиці.
7. В подальшому можна вважати доцільним вивчити вплив комбінації галавіту та артіхолу на інші показники метаболічного гомеостазу, зокрема на рівень середніх молекул у крові хворих на НАСГ, сполучений з ОП, як показник вираженості клініко-біохімічного синдрому метаболічної інтоксикації.

Література:

1. *Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.*
2. *Богомолів П.О., Павлова Т.В. Неалкогольний стеатогепатит: патофізіологія, патоморфологія, клініка і походи к лечению // Фарматека. — 2003. — №10. — С. 31–39.*
3. *Галавіт. Клиническое использование и механизмы действия. — М.: Арт-лестница, 2003. — 109 с.*
4. *Галавіт: інструкція для медичного застосування препарату/Затверджена 14.03.05 р. Наказом МОЗ України №106.*
5. *Гарник К.В. Динаміка показників ліпопероксидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, які отримували комбінацію артіхолу та галавіту // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С.151–159.*
6. *Гарник Т.П., Фролов В.М., Пересадин М.О. Артишок полевой (Gynura scolymus L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ-Луганськ-Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С. 17–36.*
7. *Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — №2. — С. 53 — 85.*
8. *Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — №5 (25). — С. 80 — 83.*
9. *Ивашкин В.Т., Шупельникова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Болезни органов пищеварения. — 2003. — №2. — С. 41 — 45.*
10. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.И. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16–18.*
11. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.*
12. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — Киев: МОРИОН, 2002. — 160 с.*
13. *Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под.ред. Н.А.Коржа. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.*
14. *Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению // Ліки України. — 2004. — №4. — С. 27–31.*
15. *Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы // Украинский биохимический журнал. — 1989. — Т. 61, № 2. — С. 14–27.*
16. *Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии // Гепатология. — 2003. — №3. — С. 7 — 13.*

17. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3. — С. 88 — 95.
18. Brunt E.M, Tiniakos D.G. Pathological features of NASH // Front Biosci. — 2005. — Vol. 1, № 10. — P. 1475 — 1484.
19. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis // Am. J. Med. — 1993. — V.94. — P. 646–650.
20. Eisman A., Kelly J., Morrison A. Peak bone mass and osteoporosis prevention // Osteoporos. Intern. — 1993. (Suppl.3). — P. 56–60.

Гарник К.В.

Активность ферментов антиоксидантной защиты у больных неалкогольный стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, при применении иммуномодулятора галавита и гепатозащитного препарата растительного происхождения артихола

У больных с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, имеет место снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — КТ в 1,6–1,65 раза, СОД в 2–2,1 раза. Включение комбинации галавита и артихола в комплексную терапию способствовало выраженной положительной клинической динамики и восстановлению активности ферментов АОЗ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, антиоксидантная защита, галавит, артихол.

Garnik K.V.

Activity of enzymes of antioxidant protection's system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis at application of immunomodulator galavit and domestic preparation of phylogenous of artihol

At the patients nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis the decline of activity of enzymes of antioxidant protection (AOP) system, takes place — KT in 1,6–1,65 times, SOD in 2–2,1 times. of combination of galavit and artihol in complex therapy promoted normalization of ай^^ of enzymes of AOP system.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, system of antioxidant protection, galavit, artihol.