

Вплив Галавіту та Артїхолу на інтерфероновий статус крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом

Гарник К.В.

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

Вступ

Значна поширеність хронічних захворювань печінки, широкий спектр ускладнень, високі показники смертності і непрацездатності визначають важливість проблеми хронічних гепатитів, їх загальномедичне й соціальне значення [15]. При цьому все більшу увагу дослідників привертає патологія печінки невірусного та неалкогольного генезу — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) та стеатоз печінки (СП) [2,8]. НАСГ — це друге по частоті зустрічання хронічне дифузне ураження печінки після хронічних гепатитів вірусного генезу [15]. Перебіг хронічних захворювань печінки супроводжується вагомими порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопенічного синдрому і остеопорозу (ОП) [11,16,17].

Маніфестація клінічних ознак ОП, його ускладнень у хворих на НАСГ призводить до формування синдрому взаємного обтяження, суттєво знижуючи «якість» життя пацієнтів, погіршуючи клінічну симптоматику, ускладнюючи лікування і зменшуючи його ефективність [13]. Прогресуюче зниження кісткової маси, хронічний больовий синдром у кістках, виникнення нетравматичних переломів, зниження «якості» життя пацієнтів спонукають до розробок нових методів діагностики і лікування остеопорозу, спричиненого хронічними захворюваннями печінки [12,14]. Відомо, що суттєву роль у патогенезі хронічних захворювань ГБС відіграють порушення в імунній системі організму людини [2]. Інтерферони (ІФН) відносяться до регуляторних цитокінів, що забезпечують взаємодію між різними видами та популяціями імунокомпетентних клітин, зокрема володіють імуномодуючими властивостями. До основних ефектів ІФН належить активація Т-лімфоцитів, фагоцитозу, стимуляція продукції в них вільних форм кисню, що підвищує цитотоксичність клітин. При патологічних запальних процесах інтерферонпродукуюча здібність лімфоцитів знижується, але порушення цілісності системи ІФН можуть відбуватися не тільки на рівні продукції, але й індукції ІФН. Неповноцінне функціонування системи ІФН призводить до поглиблення імунодефіцитного стану, що в патогенетичному плані сприяє тривалому перебігу хвороби [7]. В плані корекції порушень системи інтерферону нашу увагу привернула комбінація у складі імуноактивного препарату — галавіту [4] та сучасного гепатопротектору рослинного походження артїхолу [1].

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-альфа) і лімфоцитами (ІЛ-2), стимулює бактерицидну активність нейтрофілів, регулює проліферативну функцію Т-лімфоцитів та синтез антитіл [3].

Артїхол — це вітчизняний засіб рослинного походження з артїшоку колючого (*Synapsa 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 [5]. В наших попередніх роботах доведено позитивний вплив комбінації галавіту та артіхолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих при НАСГ, сполучений з ОП [6]. Тому вважаємо доцільним проаналізувати ефективність комбінації імуномодулятора галавіту та гепатозахисного засобу артіхолу в корекції стану системи інтерферону у хворих на НАСГ, сполучений з ОП.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (Київ) та є фрагментом теми НДР «Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація» (№ держреєстрації 0103U006468).

Метою роботи було вивчення впливу імуномодулятора галавіту та засобу рослинного походження артіхолу з гепатозахисними властивостями на інтерфероновий статус крові 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 [12]. Серед обстежених було 39 чоловіків та 50 жінок, у віці від 30 до 55 років. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини [2]. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С — HBsAg та HBeAg — радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-НСУ за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження. 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.

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 артіхол по 0,4 г (2 таблетки) усередину 3 рази на добу протягом 20 — 30 днів поспіль. Артіхол 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 імунотропних препаратів. Усі обстежені хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МЕ) 1 раз на добу протягом 10 днів поспіль.

Додатково, хворим, які були під наглядом, проводили дослідження показників системи інтерферону мікрометодом [10], при цьому оцінювали наступні параметри: концентрацію сироваткового ІФН (СІФ) та здібність лімфоцитів периферичної крові синтезувати альфа-ІФН та гамма-ІФН у відповідь на індукцію фітогемаглютиніном (ФГА). Активність ІФН виражали у міжнародних одиницях на 1 мл (МО/мл).

Дослідження інтерферонового статусу були проведені на лабораторному обладнанні фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція) за допомогою тест-систем виробництва НПО «Диагностические системы» (РФ — Н. Новгород) відповідно до рекомендацій виробника.

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 2003 та Statistica), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [9].

Отримані результати і їх аналіз

До початку проведення лікування 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. У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено наявність однотипових порушень інтерференового статусу крові у хворих обох досліджуваних груп — основної та зіставлення, які характеризувалися зниженням активності системи інтерферону в цілому (табл.1).

Таблиця 1. Показники системи інтерферону у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=47)	Зіставлення (n=42)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	0,93±0,03**	0,97±0,04**	>0,1
альфа-ІФН, МО/мл	320±10,43	158,6±7,9***	167,5±8,7***	>0,05
гамма-ІФН, МО/мл	48,0±3,08	22,7±1,4**	23,2±1,5**	>0,05

Так, активність СІФ до початку лікування у переважній більшості пацієнтів з НАСГ, сполученим з ОП, основної групи була зниженою у середньому в 3,1 рази (при нормі 2,85±МЕ/мл; P<0,01), складаючи 0,93±0,03 МО/мл та групі зіставлення — в 2,9 рази (P<0,01), сягаючи 0,97±0,04 МО/мл. Водночас вміст альфа-ІФН у крові хворих основної групи був в 2 рази нижче норми (при нормі 320±10,43 МО/мл; P<0,001) і дорівнював 158,6±7,9 МО/мл, у пацієнтів групи зіставлення — в 1,9 рази нижче норми (P<0,001), складаючи 167,5±8,7 МО/мл. При цьому рівень гамма-ІФН також був знижений відносно норми в середньому в 2,1 рази (при нормі 48,0±3,08 МО/мл; P<0,01) як в основній групі, так і в групі зіставлення (рис.1).



Рис.1. Показники системи інтерферону у обстежених хворих до початку лікування.

При проведенні імунологічного дослідження після завершення лікування встановлено виражений позитивний вплив комплексної терапії з включенням комбінації галавіту та артіхолу на інтерфероновий статус хворих на НАСГ, сполучений з ОП. При цьому активність СІФ та концентрації альфа-ІФН і гамма-ІФН суттєво зросли та досягли нижньої межі норми для відповідних показників (P>0,1–0,05) (табл. 2).

Таблиця 2. Показники системи інтерферону у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=47)	Зіставлення (n=42)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	2,78±0,11	2,04±0,12*	<0,05
альфа-ІФН, МО/мл	320±10,43	314±10,1	235,4±9,2*	<0,05
гамма-ІФН, МО/мл	48,0±3,08	45,7±2,1	32,6±1,7*	<0,05

Застосування лише загальноприйнятої терапії у пацієнтів групи зіставлення також позитивно впливало на інтерфероновий статус крові обстежених хворих, але не забезпечувало повноцінного відновлення показників системи інтерферону.

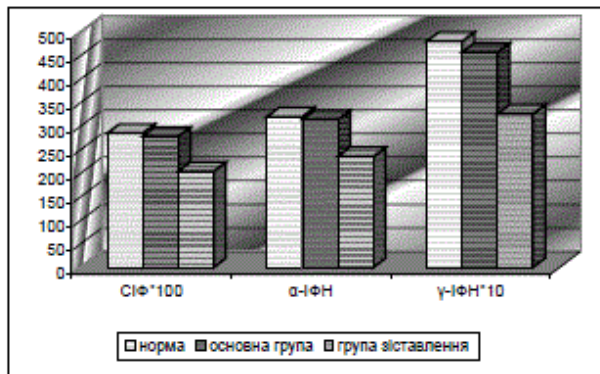


Рис.2. Показники системи інтерферону у обстежених хворих після завершення лікування.

Так, після завершення лікування активність СІФ у пацієнтів групи зіставлення залишалась в 1,4 раз менше норми ($P<0,05$) і в 1,36 рази показника основної групи ($P<0,05$), складаючи $2,04\pm 0,12$ МО/мл, при цьому кратність зростання стосовно початкового значення становила 2,1 рази ($P<0,05$). Концентрація альфа-ІФН підвищилась відносно вихідного рівня в середньому в 1,4 рази до

$235,4\pm 9,2$ МО/мл, але залишалась менше норми в 1,35 рази ($P<0,05$) та значення в основній групі в 1,3 рази ($P<0,05$). При цьому вміст гамма-ІФН в цей період обстеження також залишався на досить низькому рівні і складав $32,6\pm 1,7$ МО/мл, що було в 1,5 рази менше норми ($P<0,05$) та показника основної групи — в 1,4 рази ($P<0,05$).

В клінічному плані вже протягом 3-х тижнів у більшості пацієнтів основної групи, що отримували комбінацію галавіту та артіхолу, була досягнута стійка клініко-біохімічна ремісія НАСГ та у переважній більшості хворих зникли скарги з боку 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 підбер'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 відновленню показників системи інтерферону. 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. У більшості пацієнтів з НАСГ, сполучений з ОП, до початку проведення лікування відмічалися виражені порушення з боку імунологічних показників, а саме зменшення активності СІФ в 2,9–3,1 рази та зниження концентрації альфа-ІНФ у крові в 1,9–2 рази і гамма-ІНФ — в 2,1 рази.
 3. Включення комбінації імуноактивного препарату галавіту та гепатопротектору рослинного походження артіхолу сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці НАСГ, поєданого з ОП, при цьому у переважній більшості пацієнтів основної групи протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобілярної системи, так і кістково-суглобового апарату.
 4. При проведенні імунологічного дослідження встановлено виражений позитивний вплив комплексної терапії з включенням комбінації галавіту та артіхолу на інтерфероновий статус хворих на НАСГ, сполучений з ОП. При цьому активність СІФ та концентрації альфа-ІФН і гамма-ІФН суттєво зросли та досягли нижньої межі норми для відповідних показників.
 5. 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.
 6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив даної комбінації препаратів на інші імунологічні показники, зокрема на стан макрофагальної фагоцитуючої системи.

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 / П. О. Богомолів, Т.В. Павлова // 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 Т.П. Артишок полевой (Супага *scolymus L.*) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С. 17–36.
6. Гарник К.В. Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом при застосуванні імуномодулятору галавіту та гепатозахисного препарату рослинного походження артіхолу / К.В. Гарник // Український медичний альманах. — Том 11, № 5. — С. 46–49.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
8. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шупельникова // Болезни органов пищеварения. — 2003. — № 2. — С. 41 — 45.

9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2002. — 160 с.
10. Микрометод определения интерферонового статуса человека в пробах цельной крови / И.В. Дзюблик, Л.Д. Кривохатская, Е.П. Трофименко [и др.] // Лабораторная диагностика. — 2001. — № 1. С. 34–37.
11. Митник З.М. Клінічні і лабораторні предиктори втрат кісткової маси у хворих із хронічними недугами печінки / З.М. Митник // Український медичний альманах. — 2003. — № 2. — С. 105–109.
12. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / под ред. Н.А. Коржа. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
13. Пасиешвили Л.М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро // Сучасна гастроентерологія. 2008. — № 4 (42). — С. 12–18.
14. Сухарський Т.В. Сучасні аспекти профілактики та лікування остеопорозу при захворюванні печінки / Т.В. Сухарський, В.В. Шмалько, І.О. Крицький // Вісник наукових досліджень. 2000. — № 2. — С. 8–10.
15. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3–9.
16. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J. Sanchez, J. Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. 2006. — № 21(3). — P. 273–278.
17. Van Daele P.L., Pols H.A. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L. Van Daele, H.A. Pols // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2000. — V. 144(10). — P. 462–467.

Гарник К.В.

Влияние Галавита и Артихола на интерфероновый статус крови больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом

У пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, отмечается дисбаланс в системе интерферона (ИФН), который характеризуется уменьшением активности сывороточного ИФН и концентрации альфа- и гамма-ИФН в крови.

Включение комбинации галавита и артихола в комплексную терапию способствовало выраженной положительной клинической динамике и восстановлению интерферонового статуса крови обследованных больных.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, интерфероны, галавит, артихол, лечение.

Garnik K.V.

Influence of Galavit and Artihol on the interferon status of blood at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis

The patients with the chronic nonalcoholic steatohepatitis combined with the osteoporosis have disbalances in the interferon (INF) status, which characterized decreasing of activity serum INF and concentration alfa- та gamma-INF. Inclusion of the combination of galavit and artihol in complex therapy promoted the expressed positive clinical dynamics and to renewal of the interferon status in a blood of patients.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, interferones, galavit, artihol, treatment.