

Вплив Ліпофлавону та Артихолу на вміст циклічних нуклеотидів у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура

Харченко В.В.

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

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) характеризує основний тип невірусного ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем і останнім часом став предметом активного вивчення багатьох дослідників [12, 19]. Причиною «жирової хвороби» печінки можуть бути порушення ліпідного і вуглеводного обміну в межах метаболічного синдрому, що супроводжується одночасно патологією жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних шляхів, зокрема холестерозом ЖМ (ХЖМ) [9, 14, 20]. Відомо, що НАСГ та ХЖМ нерідко супроводжується значними розладами з боку кишкової мікрофлори та формуванням дисбіозу кишечника (ДБК) [8, 18]. Між іншим, незважаючи на багаточисленність досліджень, на сьогодні цілий ряд питань, які торкаються патогенезу коморбідної патології гепатобіліарної системи (ГБС) та ДБК залишаються нез'ясованими. Однією з таких невирішених проблем є дослідження стану системи циклічних нуклеотидів (ЦН) у пацієнтів з НАСГ, сполученому з ДБК та ХЖМ, яка є універсальною системою, що контролює метаболічні процеси на клітинному і субклітинному рівні та відіграє важливу роль у імунологічних механізмах розвитку та прогресування різноманітних хронічних запальних процесів [4, 13], в тому числі в печінці [10, 11]. В наших попередніх роботах доведено суттєву роль порушень в системі ЦН в патогенезі сполученої патології ГБС та ДБК, і показано неефективність традиційних лікувальних заходів в корекції виявлених зрушень [17]. В плані удосконалення терапії НАСГ, сполученого з ДБК та ХЖМ, нашу увагу привернула комбінація ліпосомального препарату ліпофлавону [7], що володіє широким спектром фармакологічної дії, та засобу рослинного походження з артишоку колючого — артихолу [2]. При цьому нами раніше доведено ефективність цієї комбінації препаратів в корекції метаболічних порушень, зокрема активності ферментів системи антиоксидантною захисту у даного контингенту хворих [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) та являє собою фрагмент теми НДР «Ефективність імуноактивних препаратів у хворих хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу на тлі дисбіозу кишечника» (№ держреєстрації 0104U006766).

Метою роботи було вивчення рівня ЦН у крові хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, та їх динаміки під впливом лікування з включенням комбінації ліпофлавону та артихолу.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено дві групи хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ, які були рандомізовані за віком, статтю. Вік хворих складав від 35 до 56 років. Основна група включала 42 особи та група зіставлення — 48 осіб. У всіх хворих на НАСГ діагностовано ДБК, переважно II ступеню, у відповідності з існуючими клініко-лабораторними критеріями [1] та ХЖМ за даними ультразвукового дослідження ЖМ [9]. При цьому до обстеження не включали пацієнтів, які зловживали алкогольними

напоями, а також осіб, в яких при проведенні обстеження методом ІФА були виявлені маркери вірусних гепатитів В або С. Комплексне мікробіологічне дослідження фекалій проводилось з наступним визначенням мікробіологічного статусу не тільки вмісту порожнини товстої кишки, але й мікрофлори, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки. При їх співвідношенні розраховували частоту життєздатних клітин в одному грамі вмісту товстої кишки, загальне число анаеробних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, клостридій, еубактерій (пептококів, пептострептококів) і анаеробних мікроорганізмів (кишкових паличок, в тому числі і інших ентеробактерій; а також гриби роду *Candida* та інші мікроорганізми. Хворі обох груп отримували лікування НАСГ та ХЖМ загальноприйнятими методами. Для корекції дисбіозу кишечника використовували переважно біфіформ по 2–3 капсули протягом 20–30 діб поспіль [15]. Крім того, хворі основної групи отримували додаткове лікування за допомогою введення комбінації ліпофлавонолу та артихолу. Лікування ліпосомальним засобом ліпофлавоном проводили внутрішньовенно струйно повільно, по 1 флакону (550 мг лецитину-стандарту, 15 мг кверцетину) на добу 7–10 днів поспіль та фітозасобом артихолом, який призначали усередину по 2 таблетки (0,4 г) три рази на добу після вживання їжі протягом 20–30 діб поспіль.

Ліпофлавонол — це ліпосомальна композиція природного фосфатиділхолину (лецитину) і біофлавоноїду кверцетину [7]. На сучасному етапі ліпосоми визнаються в світі як перспективні носії лікарських речовин, оскільки вони володіють унікальною особливістю щодо можливості направленої транспорту ліків в середину клітини шляхом злиття або ендоцитозу, до того ж лікарські засоби, що вводяться у складі ліпосом, більш ефективні, менш токсичні [3]. Лікувальні дії ліпофлавонолу обумовлені основним різноманіттям ефектів кверцетину, біодоступність якого обмежена в інших лікарських формах. Цей біофлавоноїд володіє потужною антиоксидантною, антигіпоксантною та мембранстабілізуючою активністю, протизапальною дією через гальмування синтезу прозапальних лейкотриєнів, знижує підвищену судинно-тканеву проникливість та сприяє нормалізації тканинної трофіки [21]. До того ж кверцетин має імуномодулюючий (через антиоксидантні механізми) та дезинтоксикуючий ефекти, виводячи з організму токсини, важкі метали, радіонуклеїди [7]. Під впливом кверцетинових засобів підсилюється розвиток корисної мікрофлори кишечника, послаблюються процеси гниття та бродіння [21]. Ліпофлавонол затверджений Наказом МОЗ України №469 від 14.09.05 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/3581/01/01).

Артихол є препаратом рослинного походження (артишок польовий — *Synara scolymus*), що володіє жовчогінною (холеретичною і холекінетичною), гепатопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою і детоксикуючою активністю [2]. Цей лікарський засіб нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює гіпохолестеринемічну дію [5]. 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).

Додатково всім хворим, що знаходилися під наглядом, проводили дослідження концентрацію циклічних нуклеотидів (цАМФ та цГМФ) в крові хворих вивчали радіоімунним методом — з використанням стандартних наборів виробництва фірми «Amersham» (Великобританія). Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,66 GHz, Microsoft Windows XP professional з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel

Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [6].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення лікування хворі на НАСГ, поєднаний з ДБК та ХЖМ, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, поганий апетит, негативний емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість або больові відчуття у правому підребер'ї, нерідко також гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у більшості обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, нерідко також їхньої блакитності (позитивний симптом Високовича). Печінка в обстежених хворих виступала на 2–4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності, край тупий, чутливий при пальпації. Поряд із цим нерідко відмічалися порушення стільця у вигляді закріпів, які чергувалися з проносами, метеоризм. Була характерна також чутливість або наявність болю при пальпації товстої кишки. При вивченні рівня ЦН до початку лікування у переважній більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК та ХЖМ, відмічені виражені зсуви (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ЦН у крові хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
ЦАМФ нмоль/л	12,06±0,3	32,3±0,8***	31,4±1,8***	>0,01
цГМФ нмоль/л	5,3±0,04	8,7±0,4**	8,6±0,35**	>0,01
ЦАМФ/цГМФ	2,27±0,13	3,71±0,07**	3,65±0,06**	>0,01

Примітка: в табл. 1–2 вірогідність різниці вчислено відносно до показника норми: * — P<0,05; ** — <0,01; *** — <0,001; P — вірогідність різниці показників між основною групою та групою зіставлення.

Зазначимо, що більш суттєвих змін зазнала концентрація цАМФ: вона була вище норми в основній групі у середньому в 2,7 рази (при нормі 12,06±0,3 нмоль/л; P<0,001) і становила 32,3±0,8 нмоль/л та в групі зіставлення — в 2,6 рази (P<0,001), дорівнюючи 31,4±1,8 нмоль/л. Вміст цГМФ у крові обстежених пацієнтів був вище норми лише в 1,64 рази в основній групі (при нормі 5,3±0,04 нмоль/л; P<0,01), складаючи 8,7±0,4 нмоль/л та в 1,6 рази в групі зіставлення (P<0,01) і досягала 8,6±0,35 нмоль/л. Внаслідок дисбалансу ЦН коефіцієнт цАМФ/цГМФ в цей період обстеження також був вище норми в основній групі в 1,63 рази (при нормі 2,27±0,13; P<0,01) і дорівнював 3,71±0,07 та в групі зіставлення — в 1,6 рази (P<0,01) і складаючи 3,65±0,06 (рис. 1).

Включення ліпофлавоу та артіхолу до складу комплексного лікування хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, мало позитивний вплив на динаміку ЦН у крові.

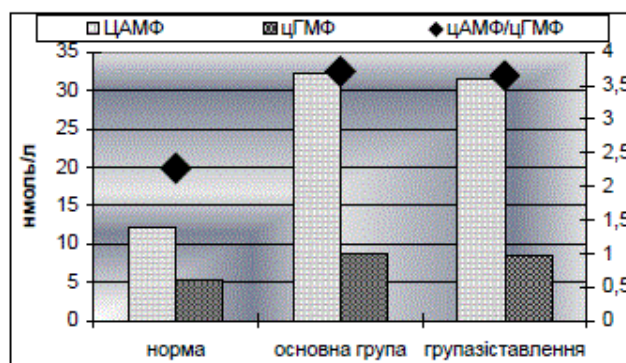


Рис. 1. Показники ЦН у крові обстежених хворих до початку лікування.

Дійсно, концентрація цАМФ та цГМФ суттєво знизилась відносно початкового рівня та досягла верхньої межі норми для обох показників (P>0,05), відповідно знизився до верхньої межі норми і коефіцієнт цАМФ/цГМФ (P>0,05).

Таблиця 2. Показники ЦН у крові хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма (M±m)	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
цАМФ, нмоль/л	12,06±0,3	13,5±1,2	21,5±1,4**	<0,05
цГМФ, нмоль/л	5,3±0,04	5,7±0,12	7,1±0,22*	<0,05
цАМФ/ цГМФ	2,27±0,13	2,37±0,1	3,02±0,11*	<0,05

Застосування загальноприйнятого лікування у пацієнтів групи зіставлення також мало певний позитивний вплив на динаміку ЦН у крові, але їх рівень після завершення лікування залишався вірогідно вищим як стосовно норми, так і відносно показників основної групи. Так, вміст цАМФ у крові хворих групи зіставлення знизився у середньому у 1,5 рази відносно вихідного значення до 21,5±1,4, що було все ж таки вищим за норму в 1,8 рази (P<0,01) та показник основної групи в 1,6 рази (P<0,05). Рівень цГМФ під впливом стандартного лікування знизився в 1,2 рази стосовно початкового значення, але залишався вище норми в 1,3 рази (P<0,05) та вмісту в основній групі — в 1,25 рази (P<0,05). Відповідно до цього, коефіцієнт цАМФ/цГМФ також зменшився відносно вихідного значення в 1,2 рази до 3,02±0,11, але був вірогідно вище, як за норму в 1,33 рази (P<0,05), так і за відповідний показник основної групи в 1,27 рази (P<0,05).

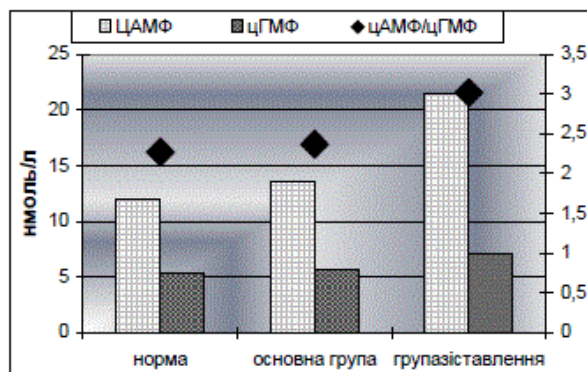


Рис. 2. Показники ЦН у крові обстежених хворих після завершення лікування.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив ліпофлаону та артіхолу на динаміку ЦН у крові хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ. У клінічному плані включення комбінації ліпофлаону та артіхолу в комплекс лікування супроводжувалося поліпшенням самопочуття та загального стану хворих, насамперед усього зменшенням загальної слабкості, нездужання, нормалізацією сну, підвищенням працездатності та апетиту, покращенням настрою. В основній групі

після проведеного лікування із застосуванням даних препаратів зникли тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті та субіктеричність склер, нормалізувався стілець, зменшилися явища метеоризму та кишкової диспепсії, зникли або суттєво зменшилися болі по ходу товстої кишки. У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка клінічних показників, однак вірогідно менше виражена. Тому у частини пацієнтів цієї групи зберігалися скарги на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту у роті, в низці випадків мала місце субіктеричність склер.

Таким чином, отримані дані свідчать, що використання ліпосомального препарату ліпофлаону та гепатопротектору артіхолу при лікуванні хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ, патогенетично обґрунтоване та клінічно ефективне, оскільки дана комбінація препаратів сприяє як ліквідації клінічних проявів захворювання, так і нормалізації ЦП крові.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, мали місце загальна слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності та апетиту, поганий настрій, підвищена стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко — гіркота у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність гепатомегалії (печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю та була підвищеної щільності), субіктеричності склер.
2. При біохімічному дослідженні у пацієнтів з НАСГ, сполученим із ДБК та ХЖМ, встановлено дисбаланс ЦН у крові: рівень цАМФ був вище норми в 2,6–2,7 рази, цГМФ — в 1,6–1,64 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ — в 1,6–1,63 рази.
3. Застосування в комплексній терапії хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ, комбінації ліпосомального препарату ліпофлавану та засобу рослинного походження артіхолу сприяє ліквідації клінічних проявів захворювання, а саме поліпшенню самопочуття та загального стану, зменшенню загальної слабкості, нездужанню, нормалізації сну, підвищенню працездатності та апетиту, покращенню настрою, зникненню тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти у роті та субіктеричності склер.
4. Включення ліпофлавану та артіхолу у комплекс лікування пацієнтів з НАСГ, сполученим із ДБК та ХЖМ, позитивно впливає на показники ЦН, а саме, сприяє суттєвому зниженню рівня цАМФ та цГМФ відносно вихідного рівня та нормалізації коефіцієнта цАМФ/цГМФ.
5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення комбінації ліпофлавану та артіхолу в комплекс лікування хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ.
6. В подальшому вважаємо перспективним вивчити особливості вмісту простагландинів у крові хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, та їх динаміку під впливом даної комбінації препаратів.

Література

1. Ардатская М.Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин, О.Н. Минушкин // Терапевтический архив. — 2001. — № 2. — С. 67–72.
2. Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.
3. Бажутин Н.Б. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике / Н.Б. Бажутин, В.В. Золин, А. А. Колокольцов // Здоров'я України. — 2007. — № 3. — С. 71.
4. Бирюков А.В. Роль системы циклических нуклеотидов в иммунорегуляторных процессах и методические подходы к её изучению при оценке иммунного статуса человека / А.В. Бирюков, М.А. Стенина, А.Ю. Скрыпник, А.Н. Черעדеев // Лаборат. дело. — 1985. — № 1. — С. 29–35.
5. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synapsa scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатозащитных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, М.О. Пересадин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С. 17–36.

6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.И. Бабич — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
7. Ліпофлавіон: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 14.09.2005 р. Наказом МОЗ України № 469.
8. Никитин И.Г. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков, И.Г. Федоров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 5. — С. 40–44.
9. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Б.В. Болдин. — М.: Веди, 2002. — 192 с.
10. Совірда О.С. Обмін циклічних нуклеотидів і його регуляція при гострому вірусному гепатиті В : автореф. на здобуття наук. ступеня дис... канд. мед. наук: спеціальність 14.01.13 «інфекційні хвороби» / О.С. Совірда Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В. Громашевського. — Київ, 2005. — 19 с.
11. Терьошин В. О. Стан системи простагландинів та циклічних нуклеотидів у хворих на хронічний токсичний гепатит, які мешкають у великому промисловому регіоні / В. О. Терьошин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 1999. — Вип. 4 (24). — С. 242–254.
12. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №3 (13). — С. 9–17.
13. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов / Н.А. Федоров. — М.: Медицина. — 1989. — 184 с.
14. Філіппов Ю.О. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів / Ю.О. Філіппов, Л. Я. Мельниченко, С.С. Ягмур // Гастроентерологія. — 2005. — Вип. 36. — С. 312–318.
15. Харченко В.В. Вплив ліволіну та біфіформу на стан системи глутатіону у хворих на хронічний безкам'яний холецистит, поєднаний з дисбіозом кишечника / В. В. Харченко // Український медичний альманах. — 2007. — Том 10, №1. — С. 156 — 158.
16. Харченко В.В. Вплив комбінації ліпофлавіону та артіхолу на активність ферментів системи антиоксидантноо захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура / В.В. Харченко // Український медичний альманах. — 2008. — Том 11, № 5. — С. 181–184.
17. Харченко В.В. Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на неалкогольний стеатогепатит сполучений з дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура / В.В. Харченко // Український медичний альманах. — 2009. — Т. 12, № 1. — С. 192–194.
18. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбиоза кишечника / Э.П. Яковенко // Consilium Medicum. — 2005. — №8. — С. 33–35.
19. Brunt E.M. Pathological features of NASH / Brunt E.M, Tiniakos D.G. // Front Biosci. — 2005. — Vol. 1, № 10. — P. 1475 — 1484.
20. Portincasa P. Cholesterol gallstone disease / Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. // Lancet. — 2006.— Vol.368. — P. 230–239.
21. Romanjuk B.P. Bioflavonoid Quercetinum as one of the most effective preparations / Romanjuk B.P., Fastova O.N. // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 2006. — Вип. 6 (75). — С. 67–70.

Харченко В.В.

Влияние липофлавона и артихола на содержание циклических нуклеотидов в крови больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с дисбиозом кишечника и холестерозом желчного пузыря

У больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с дисбиозом кишечника и холестерозом желчного пузыря, выявлено дисбаланс циклических нуклеотидов в крови: уровень цАМФ был выше нормы в 2,6–2,7 раза, цГМФ — в 1,6–1,64 раза, коэффициент цАМФ/цГМФ — в 1,6–1,63 раза. Включение липофлавона и артихола в комплекс терапии этих больных способствует достижению клинико-биохимической ремиссии коморбидного заболевания и нормализации показателей системы циклических нуклеотидов крови.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, дисбиоз кишечника, холестероз желчного пузыря, циклические нуклеотиды, лечение, липофлавон, артихол.

Harchenko V.V.

Influence of lipoflavonum and artihol on the level of cyclic nucleotides in the blood of patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from a dysbiosis of intestine and holesterosis of gall-bladder

The patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from a dysbiosis intestine and holesterosis of gall-bladder had the disbalance of cyclic nucleotides in a blood: the level of cAMP was higher than norm in 2,6–2,7 times, cGMP — in 1,6–1,64 times, coefficient of cAMP/cGMP — in 1,6–1,63 times. Inclusion of lipoflavonum and artihol in the complex of therapy of these patients is instrumental in achievement of clinical and biochemical remission by ramorbidy diseases and normalizations of indexes of the system of cyclic nucleotides in the blood.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, dysbiosis of intestine, holesterosis of gall-bladder, cyclic nucleotides, lipoflavonum, artihol.