

Вплив цитраргініну на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у пацієнтів на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння

Л.М.Іванова, К.К.Налапко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Луганськ, Україна

У статті наведені результати дослідження активності ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту у 105 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння. Виявлено, що у більшості пацієнтів з даною коморбідною патологією спостерігалось пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту, а саме каталази та супероксиддисмутази, на фоні істотного підвищення в крові кінцевого продукту ліпопероксидації – малонового діальдегіду. Включення цитраргініну до комплексної терапії пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння сприяло нормалізації активності досліджуваних ферментів, що свідчило про відновлення про- та антиоксидантних властивостей крові.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний бронхіт, ожиріння, антиоксидантний захист, лікування, цитраргінін.

ВСТУП

За даними медичної статистики, як в Україні, так і в інших країнах світу останніми роками зростає кількість випадків хронічних захворювань печінки. При цьому одним з найпоширеніших хронічних патологічних станів печінки є її неалкогольна жирова хвороба, насамперед неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [1, 3-11]. За даними сучасних клініко-епідеміологічних досліджень, частота виявлення дано-

го захворювання при відсутності алкогольного та вірусного ураження паренхіми печінки в різних країнах світу може досягати 58% та в середньому складає 23% [1, 6, 8]. Фактична поширеність НАСГ на сьогодні до кінця не відома, що пов'язано з відсутньою маніфестною клінічною симптоматикою патології печінки у багатьох хворих, які не вживають алкоголь, але хворіють на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та/або ожиріння [5, 9, 10].

Максимальний ризик розвитку НАСГ відмічається у людей з ожирінням. Розповсюдженість НАСГ у Північній Америці, Європі та Японії досягає 10-40% та має тенденцію до росту [14, 15, 17]. Підвищення розповсюдженості НАСГ у розвинутих країнах пов'язують з «епідемією» ожиріння. У США на долю неалкогольного ураження печінки припадає приблизно 69% усіх захворювань печінки [13, 18].

Одним з патогенетичних факторів, що ведуть до розвитку НАСГ при ожирінні, є «оксидативний стрес», який запускає процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Продукти ПОЛ (альдегіди) здатні пошкоджувати мембрани гепатоцитів, активувати зірчасті клітини печінки з розвитком запалення та фіброзу [3, 16]. Відомо, що «оксидативний стрес» також бере участь у патогенезі хронічних неспецифічних захворювань легень, а саме хронічного бронхіту (ХБ) [12].

Перспективним напрямом вважається використання в якості гепатопротекторних засобів біологічно активних сполук, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації, підвищують активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту (АОЗ) і можуть виявляти властивості гепатопротекторів. Останнім часом із цією метою використовуються

моно- і комбіновані препарати на основі аміно- і кетокислот.

Враховуючи вищенаведені факти, для комплексного лікування НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння ми обрали препарат цитраргінін, до складу якого входять дві амінокислоти — аргінін та бетаїн. Аргінін бере участь у синтезі білка, амінокислот та їх похідних, а також у циклі формування сечовини, є її безпосереднім попередником. Стимулюючи синтез сечовини, аргінін виявляє детоксуючу дію при введенні надлишку інших амінокислот, сприяє підтриманню азотистого балансу, транспорту та екскреції надлишку азоту. Аргінін входить до складу ряду ферментів та гормонів, бере участь у регуляції імунних реакцій, сприяє загоєнню пошкоджених тканин, відновленню м'язової маси, зменшенню вираженості астеничного синдрому. В останні роки з'явилися факти про те, що цитраргінін сприяє покращенню мікроциркуляції в печінці за рахунок активації синтезу азоту. Бетаїн бере участь у синтезі фосфоліпідів, сприяє мобілізації жиру з печінки. Наявність у складі цитраргініну іонів цитрату, що має антацидні властивості, має позитивний вплив при диспептичному синдромі, який характерний для коморбідної патології, яка розглядається.

Завдяки перерахованим властивостям основних компонентів препарату ми вважали доцільним включити цитраргінін до комплексної терапії НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини «Клініко-патогенетичні особливості хворих з хронічною патологією печінки невірусного генезу і їх корекція» (№ держреєстрації 0106U009526).

Метою дослідження було вивчення динаміки показників ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння при застосуванні цитраргініну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами були обстежені 105 пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ХБ на тлі ожиріння віком від 23 до 75 років. Чоловіків було 40 (38%), жінок — 65 (62%). Для визначення референтної норми обстежили 35 практично здорових осіб, вік

і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих.

Усім пацієнтам проводили комплексне обстеження, яке включало клінічні, антропометричні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Верифікація діагнозу ХБ здійснювалася на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторного та рентгенологічного дослідження відповідно до вимог Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Діагноз НАСГ виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини відповідно до вимог Наказу МОЗ України №271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». У дослідження не включали пацієнтів зі зловживанням алкоголю в анамнезі, навіть якщо вони не були на обліку у лікаря-нарколога. Також усі хворі були двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів В, С та D.

Діагноз ожиріння виставлявся за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ). Для визначення функціонального стану печінки за допомогою біохімічного аналізатора Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) вивчали активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), г-глутамілтранспептидази (ГГТП) в крові, рівень загального і прямого білірубіну, загального білка крові, протеїнограму. Показники ліпідного профілю крові — загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) — визначалися на тому ж біохімічному аналізаторі.

Вивчали також активність ферментів АОЗ — супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) [8], а також для визначення інтегративного індексу Ф, який віддзеркалює співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові, — вміст кінцевого продукту пероксидації ліпідів (ПОЛ) — малонового діальдегіду (МДА) [2] — спектрофотометрично. Індекс Ф обчислювали за формулою: $F = \text{СОД} \cdot \text{КТ} / \text{МДА}$.

ТАБЛИЦЯ 1

Динаміка показників АОЗ у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння до лікування

Біохімічні показники	Референтна норма	Групи хворих	
		основна (n=63)	зіставлення (n=42)
КТ, МО/мг Нв	392±10	244±8,9*	248,5±9,3*
СОД, МО/мг Нв	29,5±2,3	14,9±1,1*	15,2±1,2*
МДА, мкмоль/л	3,4±0,17	8,1±0,22*	8,2±0,19*
Ф	3404±33	448,8±14,2*	468,3±14,8*

Примітки: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником норми при $p < 0,001$.

Усі пацієнти були розділені на дві групи, рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю захворювання. Основну групу склали 63 пацієнти, групу зіставлення – 42 хворих. Обстежені пацієнти обох груп отримували стандартну терапію, крім того, пацієнтам основної групи додатково до базисної терапії призначали цитраргінін по 1 ампулі всередину 2 рази на день впродовж 1 місяця.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакекти ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica). Достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента з урахуванням його параметрів, прийнятих в медико-біологічних дослідженнях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До лікування хворі на НАСГ в обох групах мали подібну клінічну симптоматику: у 92 (87,4%) пацієнтів спостерігався головний біль, у 47 (44,8%) – запаморочення, у 83 (79,1%) – порушення сну, у 97 (92,5%) – легка збудливість, у 100 (95,2%) – загальна слабкість, у 99 (94,3%) – підвищена втомлюваність, у 72 (68,5%) – зниження толерантності до фізичного та розумового навантаження, у 83 (79%) – порушення сну та апетиту, тобто спостерігався астеничний або астеноневротичний синдром. Зі скарг, які мали безпосереднє відношення до хронічної патології печінки, слід зазначити наявність тяжкості та постійного або періодично виникаючого болю в правому підбер'ї, гіркоти, іноді металевого присмаку в роті. Об'єктивна симптоматика у хворих із НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння включала: щільно обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом язик, суб'єктивність склер, помірну гепатомегалію.

При проведенні сонографічного дослідження у хворих на НАСГ у поєднанні з ХБ на тлі

ожиріння до початку лікування були виявлені ознаки жирової інфільтрації печінки: помірне збільшення розмірів та підвищення лунощільності у всіх пацієнтів (100%), нерівномірність лунощільності – у 71 (67,6%) хворого.

У хворих з коморбідною патологією відмічалося достовірне підвищення вмісту вторинних продуктів ПОЛ, суттєве зниження активності СОД та різноспрямовані зсуви активності КТ, що може свідчити про пригнічення функціонального стану системи АОЗ.

Так, у переважній більшості пацієнтів в основній групі, а саме у 58 (92%) активність СОД була нижче показника норми в середньому в 1,98 разу ($p < 0,001$) та склала $14,9 \pm 1,1$ МО/мг Нв, у той же час у групі зіставлення цей показник був нижче норми в 1,94 та склав $15,2 \pm 1,2$ МО/мг Нв ($p < 0,001$) (табл. 1).

Активність КТ була вище показника норми у 12 (19%) пацієнтів основної групи та у 8 (19%) групи зіставлення. У 6 (9,5%) хворих основної та у 5 (11,9%) групи зіставлення рівень КТ відповідав межах норми, тоді як у більшості пацієнтів, а саме у 45 (71,4%) основної та у 40 (95,2%) хворих групи зіставлення активність КТ була вірогідно нижче за норму. Сумарна активність КТ в основній групі була нижче показника норми в середньому в 1,6 разу, узагальнений показник активності дорівнював $244 \pm 8,9$ МО/мг Нв ($p < 0,001$). У групі зіставлення сумарна активність КТ була зниженою щодо показника норми в середньому в 1,57 разу, а узагальнений показник активності дорівнював $248,5 \pm 9,3$ МО/мг Нв ($p < 0,001$).

Водночас спостерігалось підвищення в крові кінцевого продукту ПОЛ – МДА. Його рівень у хворих основної групи був вище норми в середньому в 2,37 разу ($p < 0,001$), дорівнюючи $8,1 \pm 0,22$ мкмоль/л, а в групі зіставлення – в 2,4 разу та складав $8,2 \pm 0,19$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Виходячи з отриманих даних, стає зрозумілим закономірність зниження інтегрального індексу Ф, який відображає співвідношення про- та антиоксидантних властивостей крові. Так, в основній групі

ТАБЛИЦЯ 2

Динаміка показників АОЗ у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння після лікування

Біохімічні показники	Референтна норма	Групи хворих	
		основна (n=63)	зіставлення (n=42)
КТ, МО/мг Нб	392±10	383,5±9,3	318,5±9,8*
СОД, МО/мг Нб	29,5±2,3	28,9±1,8	20,1±1,4*
МДА, мкмоль/л	3,4±0,17	3,55±0,17	5,3±0,19**
Індекс Ф	3404±33	3122±32	1208±33,5**

Примітки: * – різниця вірогідна між основною групою та групою зіставлення при $p < 0,05$; ** – різниця вірогідна між основною групою та групою зіставлення при $p < 0,01$.

індекс Ф був знижений у середньому в 7,6 разу, у групі зіставлення – у 7,27 разу ($p < 0,001$), що свідчило про виражене пригнічення антиоксидантних властивостей крові на тлі підвищеної продукції вільних радикалів у хворих на НАСГ у поєднанні з ХБ на фоні ожиріння.

Таким чином, активність ферментної ланки системи АОЗ у пацієнтів з коморбідною патологією до лікування була вірогідно нижче за показники норми.

При повторному біохімічному дослідженні після лікування було встановлено виражений позитивний вплив цитраглініну на функціональний стан системи АОЗ (табл. 2).

Наприкінці лікування активність СОД в основній групі збільшилася відносно вихідного рівня в 1,9 разу та складала $28,9 \pm 1,8$ МО/мг Нб, тобто майже досягала значення референтної норми, тоді як у групі зіставлення активність СОД збільшилася лише в 1,3 разу та становила $20,1 \pm 1,4$ МО/мг Нб ($p < 0,05$).

Активність КТ у пацієнтів основної групи підвищилася в середньому в 1,57 разу відносно вихідних значень та становила $383,5 \pm 9,3$ МО/мг Нб. В групі зіставлення також спостерігалось менш значуще підвищення активності КТ – в 1,28 разу, що дорівнювало $318,5 \pm 9,8$ МО/мг Нб ($p < 0,05$).

Щодо концентрації МДА в сироватці крові хворих основної групи, то під впливом лікування з включенням до схеми цитраглініну вона знизилася відносно початкового рівня в середньому в 2,3 разу та була несуттєво вищою по відношенню до референтної норми (в 1,04 разу), дорівнюючи $3,55 \pm 0,17$ мкмоль/л. У групі зіставлення цей показник відносно вихідного значення знизився лише в 1,55 рази та складав $5,3 \pm 0,19$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Виходячи із суттєвої позитивної динаміки активності ферментної ланки системи АОЗ на фоні лікування цитраглініном, інтегральний коефіцієнт Ф після лікування свідчив про тенденцію до відновлення про- та антиоксидантних

властивостей крові. Його значення в основній групі підвищилося в порівнянні з вихідними значеннями в середньому в 7 разів та досягло 3122 ± 32 , що було нижче референтної норми в 1,09 разу ($p < 0,05$). Водночас у групі зіставлення підвищення індексу Ф відносно вихідних значень було не таким значним – в 2,6 разу, він залишався менше показника референтної норми в 2,8 разу та складав $1208 \pm 33,5$. Таким чином, у пацієнтів групи зіставлення, що отримували загальноприйнятну терапію, залишався виражений дисбаланс про- та антиоксидантних властивостей крові.

Отримані результати свідчать про те, що включення цитраглініну до комплексної терапії пацієнтів з НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння сприяє вираженому підвищенню активності ферментів АОЗ, тобто має антиоксидантний ефект.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння до лікування спостерігалось суттєве зниження активності супероксиддисмутази, інтегрального індексу Ф, різноспрямовані зсуви показника каталази та підвищення в сироватці крові кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду, тобто пригнічення антиоксидантних властивостей крові на тлі надмірної активації процесів ліпопероксидації.

2. Включення цитраглініну до комплексної терапії пацієнтів з коморбідною патологією сприяло нормалізації активності ферментів антиоксидантного захисту – каталази та супероксиддисмутази, зниженню вмісту в крові малонового діальдегіду та збільшенню індексу Ф, що свідчило про відновлення про- та антиоксидантних властивостей крові.

3. Виходячи з результатів дослідження, можна вважати включення цитраглініну до комп-

лексної терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит в поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння патогенетично обґрунтованим, доцільним та перспективним.

4. Надалі ми плануємо вивчити вплив цитраргінину на показники процесів ліпопероксидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння.

ЛІТЕРАТУРА

- Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні засобів антигомотоксичної терапії / О.Я.Бабак, Г.Д.Фадєєнко, В.М.Фролов та [ін.] // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — №4 (60). — С. 62-68.
- Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И.Андреев, Л.А.Кожемякин // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
- Белова Н.Г. Клиническое значение некоторых показателей воспаления у больных неалкогольной жировой болезнью печени: автореферат дисс. ... на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. — Наталия Геннадьевна Белова. — Ставрополь, 2011. — 22 с.
- Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О.Буеверов, М.В.Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — №3. — С. 2-7.
- Вплив альфа-ліпону на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням / В.М.Фролов, В.О.Терьошин, Я.А.Соцька, О.В.Круглова // Український медичний альманах. — 2010. — Т.13, №3. — С. 205-208.
- Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И.И.Дегтярева, И.Н.Скрышник, А.В.Невойт [и др.] // Новые медицинские технологии. — 2002. — №6. — С. 18-24.
- Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т.Д.Звягинцева, А.И.Чернобай // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — №3 (47). — С. 35-42.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
- Мажидов А.И. Клиническое и патогенетическое значение системы перекисного окисления липидов и цитокинов у больных неалкогольным стеатогепатитом: автореферат дисс. ... на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. — Али Ибрагимович Мажидов. — Махачкала, 2008. — 17 с.
- Радченко В.Г. Терапия неалкогольного стеатогепатита / В.Г.Радченко, В.А.Мигунов / Гастроентерологія. — 2008. — №3. — С. 28-30.
- Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение / Т.А.Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — №6 (20). — С. 25-29.
- Фадєєнко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д.Фадєєнко // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — №3 (13). — С. 9-17.
- Харченко Н.В. Опыт применения цитраргинина в лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени / Н.В.Харченко, Н.Д.Опанасюк / Сучасна гастроентерологія. — 2002. — №2 (8). — С. 73-75.
- Шепеленко А.Ф. Хронический бронхит / А.Ф.Шепеленко // Трудный пациент». — 2009. — №3. — С. 33-38.
- Betaine and Non-alcoholic steatohepatitis: back to the future? / S.Mukherjee [et al.] // World J. Gastroenterology. — 2011. — Vol. 17 (32). — P. 3663-3664.
- Betaine for non-alcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial / M.F.Abdelmalek [et al.] // Hepatology. — 2009. — Vol. 50 (6). — P. 1818-1826.
- Medina J. Pathophysiological basis for antioxidant therapy in chronic liver disease / J.Medina, R.Moreno-Otero // Drugs. — 2005. — Vol. 65. — P. 2445-2461.
- Muriel P. Role of free radicals in liver diseases / P.Muriel // Hepatol. Int. — 2009. — Vol. 3. — P. 526-536.
- Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / C.Matteoni, Z.M.Younossi, T.Gramlich [et al.] // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 1413-1419.
- Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / M.Duvnjak, I.Lerotic, N.Barsic [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13 (34). — P. 4539-4550.

Л.Н.Иванова, К.К.Налапко. Влияние цитраргинина на активность ферментов системы антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом на фоне ожирения. Луганск, Украина.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический бронхит, ожирение, антиоксидантная защита, лечение, цитраргинин.

В статье представлены результаты исследования активности ферментативного звена системы антиоксидантной защиты у 105 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом на фоне ожирения. Выявлено, что у большинства пациентов с данной коморбидной патологией наблюдалось угнетение активности ферментов системы антиоксидантной защиты, а именно каталазы и супероксиддисмутазы, на фоне существенного повышения в крови конечного продукта липопероксидации — малонового диальдегида. Включение цитраргинина в комплексную терапию пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом на фоне ожирения способствовало

нормализации активности изучаемых ферментов, что свидетельствовало о восстановлении про-и антиоксидантных свойств крови.

L.M.Ivanova, K.K.Nalapko. Effect of cytrarginine on enzyme activity of antioxidant defense system in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis on the background of obesity. Lugansk, Ukraine.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic bronchitis, obesity, antioxidant protection, treatment, cytrarginine.

The paper presents the results of research of enzyme activity of antioxidant defense system at 105 patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis on the background of obesity. We revealed that in majority of patients with this comorbid pathology the inhibition of enzyme activity of the antioxidant defense system was observed, namely, catalase and superoxide dismutase on the background of a significant increase in the blood of the end product of lipid peroxidation — malondialdehyde. Inclusion of cytrarginine in the complex therapy of patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis on the background of obesity contributes to normalization of the studied enzymes, which indicates restoring of pro- and antioxidant properties of blood.

Надійшла до редакції 29.10.2011 р.