

УДК: 616.36-002.2-08+616.24-002.2

М.В. Труняков ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПРЕПАРАТУ ГЕПА-МЕРЦ ТА НУКЛЕІНАТУ НА ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Труняков М.В. Вплив комбінації препарату Гепа-мерц та нуклеїнату на показники цитокінового профілю крові хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 152-155.

Вивчений вплив комбінації Гепа-мерц та нуклеїнату на показники цитокінового профілю крові хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), сполучений з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). У хворих з ХТГ, сполучений з ХОЗЛ до початку лікування було значне підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНПа і ІЛ-2 на тлі помірного підвищення ІЛ-4. Застосування комбінації Гепа-мерц та нуклеїнату обумовлює нормалізацію вивчених показників у обстежених хворих.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, цитокіновий профіль крові, Гепа-мерц, нуклеїнат, лікування.

Труняков Н.В. Влияние комбинации препаратов Гепа-мерц и нуклеинат на цитокиновый профиль крови больных с хроническим гепатитом на фоне хронического обструктивного заболевания легких // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 152-155.

Изучено влияние комбинации Гепа-мерц и нуклеината на цитокиновый профиль крови больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). У больных ХТГ на фоне ХОЗЛ до начала лечения отмечаются повышение уровня провоспалительных цитокинов ФНПа и ИЛ-2 на фоне умеренного повышения ИЛ-4. Применение комбинации Гепа-мерц и нуклеината обуславливает нормализацию изученных показателей у обследованных больных.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, цитокиновый профиль крови, Гепа-мерц, нуклеинат, лечение.

Trunyakov M.V. Influence of combination of preparations of Hepa-merc and nucleinat on the cytokines profile of blood patients with chronic toxic hepatitis on a background chronic obstructive lung disease // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 3. – С. 152-155.

Influence of Hepa-merc and nucleinat on correlation of cytokines profile of blood at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on a background chronic obstructive lung disease (COLD) was studied. At the patients with CTH on a background COLD before treatment discover changes decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF α and IL-2 on a background moderate rise IL-4.

Application of Hepa-merc and nucleinat combination provided normalization of the studied indexes at the inspected patients.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic obstructive lung disease, cytokines profile of blood, Hepa-merc, nucleinat, treatment.

Вступ. Сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується неухильним зростанням розповсюдження хронічної патології, в тому числі органів гепатобіліарної системи з переважанням коморбідного (сполученого) характеру захворювань [11, 14]. Згідно даних клініко-епідеміологічних досліджень, у мешканців великих промислових регіонів України та інших країн СНД з несприятливою екологічною ситуацією, в тому числі в Донбасі, реєструється високий рівень захворюваності на хронічні ураження печінки, зокрема на токсичні або токсико-алергічні гепатити [13]. Статистичний аналіз показує, що серед захворювань внутрішніх органів значно збільшилася питома вага хронічної патології бронхопульмональної системи, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [4, 10, 12, 15]. Наявність сполученої патології ускладнює лі-

кування хворих, адже сучасні Протоколи ведення хворих із хронічними ураженнями печінки, в тому числі токсичного генезу, не містять рекомендації для хворих із наявністю будь-якої поєднаної патології. Тому вивчення патогенетичних особливостей токсичних уражень печінки, що перебігають на тлі ХОЗЛ та розробка нових раціональних стратегій лікування даної патології має велике значення для практичної медицини в цілому. При детальній розробці раціональних підходів до лікування хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації препарату Гепа-мерц [1] та нуклеїнату [9], зокрема в плані можливого позитивного впливу цієї комбінації препаратів на показники цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ. Відомо, що імунні порушення характерні для більшості патологічних станів

людини [6], причому оцінка характеру та вираженості імунних зсувів може бути дуже корисним для практичної медицини, в тому числі для розробки раціональних підходів до профілактики та лікування рецидивів ХТГ на тлі ХОЗЛ. Тому було цілком доцільним вивчення імунологічних аспектів фармакологічної дії нуклеїнату та Гепа-мерц у хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика та лікування хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ держреєстрації 0113U004378).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації гепатозахисного препарату Гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату на показники ЦПК у хворих з ХТГ на тлі ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося дві групи хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ віком від 25 до 55 років. Усі хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (39 осіб) та зіставлення (35 пацієнтів); обидві групи були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю ХТГ та ступенем ХОЗЛ.

Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Діагноз ХОЗЛ виставляли на підставі загально клінічних, лабораторних та інструментальних (спірографія, рентгенографія органів грудної клітини) методів обстеження.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ обох груп отримували загальноприйнятту терапію ХТГ згідно стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.). Крім того, хворі основної групи в ході лікування отримували додатково Гепа-мерц внутрішньо по 1 пакетику гранулята, попередньо розчинивши у 200 мл рідини, 2–3 рази на день протягом 20–25 діб поспіль та нуклеїнат по 500 мг (2 капсули) 2 – 3 рази на день протягом 20–25 днів поспіль.

Нуклеїнат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) та

дозволений до клінічного застосування (Наказ МОЗ України № 573 від 18.08.2006 р.) в якості лікарського препарату [9]. Нуклеїнат – імуноактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [3]. В основі фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтетазної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах, оказує позитивний вплив на агрегацію тромбоцитів *in vitro* [5], що свідчить про чітко виражену протизапальну дію препаратів нуклеїнових кислот [3].

Гепа-мерц зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/0039/02/01) й дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 686 від 27.11.2008 р.) в якості лікарського препарату [1]. Гепотопротекторна дія Гепа-мерц зумовлена біогенною активністю амінокислотами орнітином та аспаратом. Діюча речовина препарату приймає участь у орнітиновому циклі сечовиноутворення Кребса, сприяє продукції інсуліну, знижує рівень аміаку у плазмі та в цілому підвищує гепатопротекторну активність печінкової паренхіми [1].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів наступні біохімічні показники: рівень загальної білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активність АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби. Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА, при наявності позитивного результату ці хворі були виключені з дослідження. Обстежені хворі з діагнозом ХТГ на тлі ХОЗЛ отримували загальноприйняте лікування. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження у підлітків, хворих на ХГВС вивчали динаміку рівня прозапальних (ЦПК) (ІЛ-1 β , ФНП α) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеиновый контур” – ProCon (РФ – Санкт-Петербург): ProCon ІЛ-1 β , ProCon TNF α та ProCon ІЛ-4.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft

Windows professional^{sp}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica [8].

Отримані результати та їх обговорення.

До початку лікування усі хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під на-

глядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубіну у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г-л, АсАТ – 0,85-1,9 ммоль/г-л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалось також зростання активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестазу.

Таблиця 1. Показники ЦПК хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, до початку лікування (M±m)

| Показники | Норма | Групи хворих | |
|--------------|-----------|----------------|--------------------|
| | | основна (n=39) | зіставлення (n=35) |
| ІЛ-1β, пг/мл | 18,8±1,7 | 47,1±1,6*** | 46,8±1,3*** |
| ФНПа, пг/мл | 39,6±2,2 | 74,4±3,2*** | 74,1±2,2*** |
| ІЛ-4, пг/мл | 47,2±1,6 | 65,6±2,0* | 65,2±2,0* |
| ІЛ-1β/ІЛ-4 | 0,4±0,03 | 0,72±0,06*** | 0,7±0,06*** |
| ФНПа/ІЛ-4 | 0,84±0,04 | 1,13±0,08* | 1,1±0,08* |

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001.

При спеціальному імунологічному дослідженні було встановлено, що до початку лікування концентрація прозапальних ЦК у хворих основної групи була суттєво вище за норму: ІЛ-1β – в середньому в 2,51 рази (P<0,001) і складала 47,1±1,6 пг/мл, ФНПа – в 1,88 рази (P<0,001), дорівнюючи 74,4±3,2 пг/мл. При цьому концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 також була вище показника норми, але менш суттєво - в середньому в 1,39 рази (P<0,05) і становила 65,6±2,0 пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (ІЛ-1β, ФНПа) та протизапального (ІЛ-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення ІЛ-1β/ІЛ-4 відносно норми склала в 1,8 рази (P<0,001), ФНПа/ІЛ-4 – в 1,35 рази (P<0,01) (табл. 1).

Рівень прозапальних ЦК у хворих групи зіставлення в цей період дослідження також була суттєво вище за норму: ІЛ-1β – в середньо-

му в 2,49 рази (P<0,001) і складала 46,8±1,3 пг/мл, ФНПа – в 1,87 рази (P<0,001), дорівнюючи 74,1±2,2 пг/мл. При цьому концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 була вище показника норми в середньому в 1,38 рази (P<0,05) і становила 65,2±2,0 пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (ІЛ-1β, ФНПа) та протизапального (ІЛ-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення ІЛ-1β/ІЛ-4 відносно норми склала в 1,78 рази (P<0,001), ФНПа/ІЛ-4 – в 1,34 рази (P<0,05) (табл. 1).

При імунологічному дослідженні на момент завершення лікування було встановлено, що в основній групі пацієнтів мало місце практично повна нормалізація вивчених показників ЦПК. У хворих групи зіставлення, незважаючи на деяку позитивну динаміку, нормалізації рівня ЦК у сироватці крові не відбувалося (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ЦПК хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, після лікування (M±m)

| Показники | Норма | Групи хворих | |
|--------------|-----------|----------------|--------------------|
| | | основна (n=39) | зіставлення (n=35) |
| ІЛ-1β, пг/мл | 18,8±1,7 | 19,0±1,5 | 38,5±1,3** |
| ФНПа, пг/мл | 39,6±2,2 | 40,2±2,2 | 58,0±2,2** |
| ІЛ-4, пг/мл | 47,2±1,6 | 47,4±1,6 | 56,5±1,3* |
| ІЛ-1β/ІЛ-4 | 0,4±0,03 | 0,4±0,03 | 0,68±0,02** |
| ФНПа/ІЛ-4 | 0,84±0,04 | 0,8±0,04 | 1,02±0,05* |

Рівень ІЛ-1β в хворих групи зіставлення знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,22 рази, однак залишався у 2 рази вище норми (P<0,01) і дорівнював 38,5±1,3 пг/мл. Концентрація ФНПа знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,28 рази, залишаючись вище норми в 1,46 рази (P<0,01) та дорівнювала 58,0±2,2 пг/мл. Вміст

ІЛ-4 також зазнав певних позитивних змін: він зменшився в середньому в 1,15 рази до 56,5±1,3 пг/мл, але був в 1,2 рази вище норми (P<0,05). При цьому під впливом проведеного лікування індекс ІЛ-1β/ІЛ-4 знизився в середньому в 1,07 рази, але залишався в 1,65 рази вище норми (P<0,01). Кратність різниці значення ФНПа/ІЛ-4 стосовно норми на момент

завершення лікування становила 1,2 рази ($P < 0,05$).

Таким чином, застосування лікування загальноприйнятими засобами у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, не забезпечує відновлення у них імунологічного гомеостазу, а саме нормалізацію показників ЦПК. Застосування комбінації гепатозахисного препарату Гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату додатково до загальноприйнятих засобів терапії хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ сприяє практично повному відновленню в них показників ЦПК. Виходячи з цього, можна вважати використання комбінації гепатозахисного препарату Гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату в комплексі лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, патогенетично доцільним та клінічно перспективним.

Висновки:

1. У хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, до початку лікування відмічалися виражені порушення з боку імунологічних показників, а саме суттєве підвищення рівня прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β і ФНП α та менш значне про-

тизапального ІЛ-4.

2. Використання комбінації гепатозахисного препарату Гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату додатково до загальноприйнятих засобів терапії хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ сприяє практично повному відновленню в них показників ЦПК.

3. Проведення лікування загальноприйнятими засобами хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, обумовило певне покращення імунологічних показників ЦПК, але на момент завершення лікування все ж таки вірогідно відрізнялися від норми.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним включення комбінації імуноактивного препарату нуклеїнату та гепатозахисного препарату Гепа-мерц до комплексу лікування хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ.

5. Перспективою подальших досліджень слід вважати подальше вивчення ефективності застосування комбінації імуноактивного препарату нуклеїнату та гепатозахисного препарату Гепа-мерц у хворих на ХТГ на тлі ХОЗЛ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Гепа-мерц / Інструкція до клінічного застосування. Наказ МОЗ України № 686 від 27.11.2008 р
2. **Грінченко Н.Г.** Хронічні токсичні гепатити / **Н.Г. Грінченко, О.В. Купрашенко** // Журн. практичного лікаря. - 2008. - № 5/6. - С. 53-54.
3. **Земсков А.М.** Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков.** - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
4. **Іринкова М.В.** ХОЗЛ – патогенетичні підходи до лікування / **М.В. Іринкова** // Лікар. – 2004. - № 1. – С. 76-78.
5. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / под. ред. **В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.** – [в 2-х томах] – Киев: Морион, 2007. – 986 с.
6. **Крылов А.А.** К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
7. **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.
8. **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.
9. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
10. **Перцева Т.А.** ХОЗЛ: современное состояние проблемы / **Т.А. Перцева** // Український пульмонологічний журнал. - 2010. - № 1. - С. 18-19
11. **Степанов Ю.М.** Раціональна гепатологія / **Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошниченко.** – Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. – 380 с.
12. **Фещенко Ю.И.** Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / **Ю.И. Фещенко** // Український пульмонологічний журнал. - 2012. - № 2. - С. 6-8.
13. **Фролов В.М.** Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение / **В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня.** – Луганск: изд-во ЛМИ, 1994. – 102 с.
14. **Харченко Н.В.** Клиническая гастроэнтерология / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк.** – Киев: Здоров'я, 2000. – 448 с.
15. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis: The simpler the better? Not always / **Di F. Marco, C. Tantucci, G. Pellegrino, S. Centanni** // Eur. J. Intern. Med. – 2013. - № 24(3). – P. 199-202.

Надійшла 12.04.2013 р.

Рецензент: проф. Л.М.Іванова