

УДК 616.36-002.35.14:578.16.32
© Шаповалова І.О., 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ НУКЛЕІНАТУ ТА А-ТОКОФЕРОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ Шаповалова І.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Шаповалова І.О. Вплив комбінації нуклеїнату та α -токоферолу на функціональні проби печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 155-158.

Вивчений вплив комбінації нуклеїнату та α -токоферолу на функціональні проби печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням. Встановлено, що застосування комбінації нуклеїнату та α -токоферолу має переваги щодо загальноприйнятого лікування, оскільки сприяє прискоренню ліквідації клінічних проявів захворювання і нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, нуклеїнат, α -токоферол, функціональні проби печінки, лікування.

Шаповалова И.А. Влияние комбинации нуклеината и α -токоферола на функциональные пробы печени у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 155-158.

Изучено влияние комбинации нуклеината и α -токоферола на функциональные пробы печени у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения. Установлено, что применение комбинации нуклеината и α -токоферола имеет преимущества перед общепринятым лечением, поскольку способствует более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания и нормализации биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, нуклеинат, α -токоферол, функциональные пробы печени, лечение.

Shapovalova I.A. Influence of nucleinas and α -tokopherol combination on liver functional tests of the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculosis cholecystitis on background obesity // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 155-158.

The influence of nucleinas and α -tokopherol combination on liver functional tests of the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculosis cholecystitis on background obesity was studied. It was set that application of nucleinas and α -tokopherol combination is let in on the ground generally accepted treatment, as provided more than rapid liquidation of clinical displays of disease and normalization of biochemical indexes which characterize liver functional tests.

Key words: chronic toxic|toxic| hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, nucleinas, α -tokopherol, liver functional tests, treatment.

В теперішній час хронічні токсичні гепатити (ХТГ) залишаються вельми актуальною проблемою [15, 22]. Особливої уваги стосовно розробки раціональних схем лікування заслуговує досить часта наявність у хворих на ХТГ сполученої патології [5, 15]. За даними клініко-епідеміологічних досліджень, значну питому вагу серед хронічної патології гепатобілярної системи (ГБС) займає хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [2]. Поряд з підвищенням захворюваності на хронічні ураження ГБС у теперішній час спостерігається також збільшення частоти виникнення так званих «метаболічних» захворювань, пов'язаних з порушенням обміну речовин та метаболічного гомеостазу в цілому, зокрема ожиріння (Ож) [12, 21]. Клінічний досвід показує, що розвиток ХТГ вельми притаманний для мешканців промислових регіонів, що обумовлено високим рівнем забруднення оточуючого середовища хімічно шкідливими речовинами, які містяться у відходах та викидах великих підприємств, та їхнім негативним впливом на паренхіму печінки, а також при зловживанні

суррогатами алкоголю або ліками [5, 11, 22].

При розробці раціональних підходів до лікування хворих на хронічну патологію ГБС, зокрема ХТГ, сполучений з метаболічними розладами нашу увагу привернула можливість застосування комбінації сучасного імунотропного засобу нуклеїнату, що також володіє метаболічно активною дією [10], та α -токоферолу (вітаміну Е) з антиоксидантними та детоксикуючими властивостями [9]. У наших попередніх роботах був встановлений позитивний вплив нуклеїнату та альфа-токоферолу на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі ожиріння [19].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування

та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням" (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою дослідження було вивчення впливу комбінації нуклеїнату та α -токоферолу (вітаміну Е) на біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено дві групи хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож по 35 осіб у кожній, які були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих складав від 28 до 52 років, осіб чоловічої статі було 22 (62,8%), жіночої - 13 (37,1%). Усі хворі, які були під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно впливає на стан здоров'я населення.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож обох груп отримували загальноприйнятую терапію [15]. Пацієнти основної групи додатково до загальноприйнятого лікування отримували нуклеїнат, який призначали усередину по 2 (0,5 г) капсули 3 рази на добу протягом 20 днів та α -токоферол (вітамін Е) по 1 капсулі (0,2 г) 2 рази на день внутрішньо протягом 25-30 діб поспіль.

Нуклеїнат зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № від 10.12.2009 р.) [10]. Це сучасний імуноактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [10]. Крім того, нуклеїнат володіє протизапальною (антифлогогенною) активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [10]. В основі фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітогічної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [16]. Внаслідок позитивної дії нуклеїнату на метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні відмічається стабілізація біомембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції ендогенних ІФН та, внаслідок цього, стимулювання протівірусного захисту; активація гіпофізарно-наднирковозалозної системи зі збільшенням продукції ендогенних глюкокортикоїдів [16-18].

α -токоферол – антиоксидантний та мембраностабілізуючий препарат, що пригнічує актив-

ність вільнорадикального окислення, попереджує розвиток перекисів, що ушкоджують клітинні та субклітинні мембрани, зменшує активність окислення ненасичених жирних кислот, попереджує гемоліз еритроцитів, є кофактором деяких ферментних систем [9].

Обсяг біохімічного обстеження включав визначення загального білірубину та його фракцій (вільної та зв'язаної), активності амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) з врахуванням коефіцієнту де Рітіса (АсАТ/АлАТ), екскреторних ферментів (лужна фосфатаза - ЛФ та гамаглутамілтранспептидаза - ГГТП), показника тимолової проби, рівню холестерину та β -ліпопротеїдів, загального білка та білкових фракцій, цукру крові, протромбінового індексу уніфікованими методами [20].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium III 800 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica, враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [7, 8].

Результати та їх обговорення. В клінічному плані у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмічається поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомомкомплексу. За даними біохімічного обстеження, які характеризують функціональний стан печінки в обстежених хворих, відмічалася помірна підвищення вмісту загального рівня білірубину у сироватці крові, збільшення кількості фракції прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ, показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП, рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові, що свідчить про наявність в обстежених хворих до початку лікування синдромів цитолізу та водночас – внутрішньопечінкового холестазу (тобто холестатичного компоненту) (табл. 1).

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що в основній групі хворих (яка отримувала комбінацію нуклеїнату та α -токоферолу), в більшості випадків – у 30 хворих (85,7%) досягнута стійка клінічна ремісія захворювання, а у 5 (14,3%) – значне покращення стану здоров'я, однак залишався помірно виражений астеничний синдром. У групі зіставлення стійка клінічна ремісія досягнута у 22 хворих (62,8%), покращення стану здоров'я зі збереженням помірно вираженого астеничного синдрому – у 13 (37,2%).

Поряд з прискоренням ліквідації клінічної симптоматики загострення захворювання, у хворих основної групи, яка додатково в комплексі лікування отримувала комбінацію нуклеїнату та α -токоферолу, відмічено позитивний вплив даної комбінації препаратів на біохімічні показни-

ки, що характеризують функціональний стан печінки (табл. 2).

Таблиця 1. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку проведення лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=35)	
Білірубін:				
–загальний	12,2 – 20,5	28,8±2,2*	28,2±2,0*	>0,1
–прямий	3,2 – 3,5	12,3±1,5**	11,8±1,8**	>0,1
–непрямий (мкмоль/л)	9,0 – 15,0	16,5±1,8	16,4±1,7	>0,1
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3 – 0,68	1,91±0,12**	1,90±0,14**	>0,05
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2 – 0,54	1,42±0,13**	1,40±0,12**	>0,05
Тимолова проба (од.)	0 – 5	7,7±0,04*	7,5±0,05*	>0,1
ЛФ (ммоль/л)	1,2 – 5,0	8,3±0,1**	8,0±0,12**	>0,05
ГТПП (мкмоль/л)	30 – 55	85,2±2,2**	82,4±2,5**	>0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2 – 5,6	6,9±0,11**	6,8±0,12**	>0,05
β-ліпопротеїди, г/л	3,2±0,08	5,9±0,09**	5,7±0,08**	>0,1

Примітка: вірогідність різниці відносно норми – * – при $P < 0,05$, ** – при $P < 0,01$, *** – при $P < 0,001$; стовпчик P – вірогідність між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Таблиця 2. Біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, після завершення лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=35)	
Білірубін:				
–загальний	12,2 – 20,5	15,6±1,2	20,6±1,3	=0,05
–прямий	3,2 – 3,5	3,5±0,2	8,3±0,5*	<0,05
–непрямий (мкмоль/л)	9,0 – 15,0	12,1±0,4	12,3±0,4	>0,05
АлАТ (ммоль/год·л)	0,3 – 0,68	0,55±0,03	1,1±0,09**	<0,01
АсАТ (ммоль/год·л)	0,2 – 0,54	0,43±0,03	0,77±0,1*	<0,05
Тимолова проба (од.)	0 – 5	4,5±0,03	6,4±0,02*	<0,05
ЛФ (ммоль/л)	1,2 – 5,0	4,6±0,12	6,5±0,06*	<0,05
ГТПП (мкмоль/л)	30 – 55	52,5±1,4	66,9±2,1*	<0,05
Холестерин (ммоль/л)	4,2 – 5,6	5,3±0,06	6,1±0,05*	<0,05
β-ліпопротеїди, г/л	3,2±0,08	3,3±0,05	4,3±0,05*	<0,05

Так, у основній групі хворих із загостренням ХТГ, сполученого з ХНХ та Ож, відмічається нормалізація як загального рівня білірубину, так і концентрації прямого (зв'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГТПП), а також показника тимолової проби. У групі зіставлення тенденція до нормалізації функціональних проб печінки була суттєво менше виражена, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення курсу лікування в групі зіставлення зберігалася вірогідне підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубину (в 2,5 рази стосовно норми та відповідного показника основної групи; $P < 0,05$), активності АлАТ – в 2,0 рази ($P < 0,01$) та АсАТ – в 1,7 рази нижче ($P < 0,05$) активності амінотрансфераз у групі зіставлення. Таким чином, отримані дані вказують на недостатню ефективність традиційного лікування. Виходячи з отриманих даних, можна вважати застосування комбінації препарату природного походження нуклеїнату у комбінації з антиоксидантним та мембраностабілізуючим препаратом α-токоферолом клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим.

Висновки:

1. В клінічному плані у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, відмі-

чається поєднання диспептичного, гепатоспленомегалічного, астено-невротичного або астено-депресивного симптомокомплексів.

2. Для пацієнтів з ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож, характерно наявність порушень з боку біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді незначного підвищення рівня загального білірубину за рахунок фракції прямого білірубину, збільшення активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби, помірно виражене підвищення активності в сироватці крові екскреторних ферментів – ЛФ та ГТПП, а також збільшення вмісту холестерину та β-ліпопротеїдів, що свідчило про наявність холестатичного компоненту при загостренні хронічної сполученої патології ГБС.

3. Включення комбінації нуклеїнату та α-токоферолу до комплексу лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, сприяє покращенню клінічної (суб'єктивної та об'єктивної) симптоматики та лабораторних (біохімічних) показників, що характеризують функціональний стан печінки в обстежених пацієнтів та, таким чином, обумовлює досягнення клініко-біохімічної ремісії сполученої хронічної патології ГБС.

4. Перспективою наших подальших досліджень є продовження дослідження фармакологі-

чних механізмів комбінації нуклеїнату та α -токоферолу, зокрема її впливу на показники метаболічного гомеостазу у хворих ХТГ, сполученій з ХНХ на тлі Ож.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андруїог Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андруїог // Здоров'я України // 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
2. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.
3. Земсков А.М. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
4. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
5. Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 1. - С. 4-8.
6. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // 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: Морин, 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: Морин, 2002. - 160 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Руководство для врачей / М.Д. Машковский. - [15-е изд.]. - М.: Новая Волна, 2005. - С. 633-634.
10. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
11. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могиляный // Довкілля та здоров'я. - 1997. - № 3. - 33 - 35.
12. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 6 (44). - С. 6-9.
13. Передерий В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени / В.Г. Передерий, В.В. Чернявский, В.П. Шипулин // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 3. - С. 81-83.
14. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). - С. 63-71.
15. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Попова Ю.С. - СПб.: Крылов, 2008. - 192 с.
16. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів *in vitro* / З.Ю. Ткачук // Доповіді Національної академії наук України. - 2008. - № 8. - С. 164-168.
17. Ткачук З.Ю. Экспериментальное исследование кардиопротективной активности рибонуклеиновой кислоты при катехоламиновом инфаркте миокарда // З.Ю. Ткачук, Л.А. Чайка, В.В. Либина // Вісн. фармації та фармакології. - 2009. - № 3. - С. 14-18.
18. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів *in vitro* / З.Ю. Ткачук, Л.А. Чайка, В.В. Ткачук // Вісник фармакології та медицини. - 2010. - № 5. - С. 44-48.
19. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату та альфа-токоферолу на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним неalkальозним холециститом, на тлі ожиріння / І.О.Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2007. - Вип. 1-2 (76-77). - С. 407-416.
20. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации / под ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990 - 64 с.
21. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.
22. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmernan // Cur. Gastr. Reports. - 2007. - Vol. 3. - P. 38-48.

Надійшла 14.11.2010 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко