

## Поєднане застосування гепатопротектора і імуномодулятора у хворих на хронічний гелікобактерний ерозивний гастрит з урахуванням функціонального стану печінки

*Н.С. Гаврилюк, Н.Г. Вірстюк, М.В. Близнюк,*

*І.В. Тимків, О.З. Венгрович*

Івано-Франківський національний медичний університет

Стан здоров'я, проблема старіння і довголіття, виникнення захворювань напряму пов'язані з функціонуванням антиоксидантних систем організму. Цей факт є науково доведеним і не підлягає сумніву. Антиоксидантна система протистоїть ушкоджуваному ефекту вільних радикалів, що безперервно утворюються в організмі людини [1]. Крім цього, у функціонуванні систем організму і в регуляції більшості біохімічних процесів важливе значення відіграє макро- і мікроелементний баланс організму. Серед найбільш поширених порушень мікроелементного статусу людини значна роль відводиться дефіциту цинку, при якому спостерігається схильність до захворюваності, погане ранозагоєння. Будучи компонентом більш, ніж 300 металоферментів, цинк відіграє значну роль в клітинному метаболізмі та функціонуванні системи імунітету, має мембраностабілізуючу дію [2]. Активація процесів пероксидації відбувається при дестабілізації ендогенних заліза і міді [3].

Виходячи з цього, актуальним є підвищення антиоксидантного захисту організму не тільки шляхом застосування медичних препаратів, але й за допомогою нетрадиційних засобів з нутритивної корекції окисного стресу, зокрема біологічно активних добавок [4, 5].

Метою роботи було порівняти ефективність застосування цитраргініну та цигапану при хронічних ерозивних ураженнях шлунка з супутніми функціональними порушеннями печінки.

Матеріали та методи. Обстежено і проліковано 2 групи хворих на хронічний гелікобактерний ерозивний гастрит (ХГЕГ) середнім віком (42,64±1,44) роки з порушенням функціонального стану печінки у вигляді мінімально вираженого цитолітичного і холестатичного синдрому, який визначали за активністю аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), вмістом білірубину. У I групу ввійшли 22 хворих, які на фоні антигелікобактерної терапії приймали цитраргінін по 1 ампулі (10 мл) перорально двічі на добу впродовж 15 днів. У II групу ввійшли 20 хворих, які додатково до антигелікобактерної терапії приймали цигапан по одній капсулі двічі на добу до їди впродовж 15 днів.

Цитраргінін є сумішшю двох природних амінокислот аргініну та бетаїну. L-аргінін, напіввезамінна амінокислота, підвищує дезінтоксикаційну функцію печінки за рахунок утворення сечовини, сприяє накопиченню енергії в гепатоцитах за рахунок синтезу креатину і АТФ, як донатор оксиду азоту і ендотелійрелаксуючого фактору, нормалізує пероксидацію ліпідів, покращує мікроциркуляцію, зменшує гіпоксію та запалення, нормалізує рівень холестерину, зменшує холестази. Бетаїн (ліпотропний агент) має мембранопротективний ефект за рахунок відновлення фосfolіпідної структури мембрани, нормалізує окислення жирів і зменшує апоптоз, має доведену антифібротичну дію при стеатогепатиті [6].

Пріоритетом біологічно-активної добавки «Цигапан» є її виготовлення із «стиглих» окостенілих рогів північного оленя – антелерів, що містять велику кількість біологічно активних речовин, що включають амінокислоти, пептиди, ліпіди, унікальний склад вітамінів, стероїдні гормони, а також велику кількість макро- і мікроелементів, які сприяють підвищенню загальних імунобіологічних і захисних сил організму. У результаті дослідження, проведеного в інституті біо- та аналітичної хімії ім. Вернадського, у складі «Цигапана» виявлена наявність 58 макро- і мікроелементів, що відіграють важливу роль в підтримці нормального рівня обміну в організмі. Це дозволяє використовувати «Цигапан» в клінічній практиці для профілактики і корекції патологічних станів, що супроводжуються дефіцитом мікроелементів [7].

Оцінювали вираженість інтоксикаційного синдрому – за активністю глутаматдегідрогенази (ГДГ) і гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП), стан пероксидації ліпідів за вмістом активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП), білків – за вмістом 2,4-дифегілгідразону (2,4-ДФГ), антиоксидантного захисту – за активністю каталази і церулоплазміну, насичення трансферину залізом (НТФ). Вивчали вміст медіатора запальної відповіді інтерлейкіну-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) в крові, а також вміст цинку, заліза, міді і марганцю в еритроцитарній масі.

Результати та їх обговорення. Після проведеного лікування в обох групах мало місце покращення загального самопочуття хворих і переносимості антигелікобактерної терапії за рахунок зменшення диспепсичних проявів, а також зменшення інтоксикаційного синдрому і покращення функціонального стану печінки (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураження печінки, (M $\pm$ m).

Показник	Здорові (n=20)	I група ( n=22)		II група ( n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
білірубін, мкМ/л	13,64 $\pm$ 1,05	23,76 $\pm$ 2,14###	16,66 $\pm$ 1,62**	20,80 $\pm$ 1,61###	19,33 $\pm$ 1,63
АсАТ, од/л	22,10 $\pm$ 1,65	37,93 $\pm$ 3,01###	29,37 $\pm$ 1,33###**	36,41 $\pm$ 2,92###	31,00 $\pm$ 2,10###*
АлАТ, од/л	24,30 $\pm$ 1,40	47,16 $\pm$ 4,53###	33,29 $\pm$ 1,34###**	45,62 $\pm$ 4,48###	35,50 $\pm$ 1,81###*
ГГТП, мМ/год:л	2,15 $\pm$ 0,17	6,14 $\pm$ 0,37###	2,56 $\pm$ 0,25***	5,85 $\pm$ 0,49###	3,29 $\pm$ 0,30**
ГДГ, од/л	4,90 $\pm$ 0,20	10,68 $\pm$ 1,02###	5,15 $\pm$ 0,23***	10,83 $\pm$ 0,56###	5,77 $\pm$ 0,53**

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно групи здорових (# – p<0,05, ## – p<0,01, ### – p<0,001);

2. \* – відносно показників до лікування (\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001).

За даними медичної літератури, гепатотропні ефекти антибіотиків у складі антигелікобактерної терапії створюють умови для виникнення внутріпечінкового холестазу [8]. Оцінюючи вплив лікування на функціональний стан печінки за показником білірубіну, достовірне зниження його на 29,9% ( $p < 0,01$ ) спостерігалось лише в I групі. Результати дослідження підтверджують виразний позитивний вплив донаторів азоту, зокрема цитраргініну, на жовчовиділення і відсутність холеретичного ефекту у цигапану.

Обидва препарати мають виражену антиоксидантну дію, зменшуючи пероксидацію ліпідів – після лікування зниження концентрації ТБК-АП становило 39,3% ( $p < 0,001$ ) і 39,7% ( $p < 0,001$ ) відповідно, що узгоджується з даними літератури [7, 9]. Відповідно вміст нітротирозину знизився на 27,2% ( $p < 0,01$ ) і 22,8% ( $p < 0,01$ ), 2,4-ДФГ – на 65,5% ( $p < 0,001$ ) і 61,9% ( $p < 0,001$ ) відповідно (табл. 2).

Таблиця 2 – Динаміка показників вільнорадикального окислення ліпідів і білків у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураження печінки, (M±m).

Показник	Здорові (n=20)	I група (n=22)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТБК-АП, нМ/мл	3,69 ±0,14	6,00± 0,38###	3,64± 0,16***	5,83± 0,45###	3,51± 0,21***
2,4ДФГ, мМ/мл (530 нм)	0,035 ±0,003	0,203± 0,010###	0,070± 0,006# ##***	0,210± 0,010###	0,080± 0,002## #***
Нітротирозин, нМ/мл	8,80 ±0,77	11,67± 0,94#	8,50± 0,75**	9,58± 0,81#	7,40± 0,60*

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових (# –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ );

2.\* – вірогідність відмінності показників після лікування (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Комплексне лікування із застосуванням цитраргініну і цигапану у хворих на хронічний ерозивний гастрит із супутнім

ураженням печінки сприяло зменшенню недостатності антиоксидантного захисту з нормалізацією активності церулоплазміну і НТФ у II групі ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Відповідно застосування цигапану в комплексній терапії було більш ефективним щодо впливу на мікроелементний спектр крові (табл. 4).

Таблиця 3 – Динаміка показників металоферментів антиоксидантного захисту у хворих на хронічний ерозивний гастрит залежно від ураженням печінки, ( $M \pm m$ ).

Показник	Здорові (n=20)	I група (n=22)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
НТФ, ум.од.	0,215± 0,016	0,165± 0,005###	0,217± 0,005***	0,160± 0,01###	0,235± 0,007***
каталаза, мгН <sub>2</sub> О <sub>2</sub> /мл	11,18± 0,56	5,83± 0,58###	8,79± 0,42# #***	5,64± 0,54###	8,30± 0,56#***
церулоплазмін, ум.од.	27,74± 0,55	24,16± 0,62###	25,76± 0,34###*	24,50± 0,01###	27,48± 0,68*

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових (# –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ );

2.\* – вірогідність відмінності показників після лікування (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Таблиця 4 – Зміни мікроелементного складу крові у хворих на хронічний ерозивний гастрит з ураженням печінки під впливом лікування, ( $M \pm m$ ).

Показник	Здорові (n=20)	I (n=22)		II (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
залізо, мМ/л	27,3± 1,01	21,55± 2,45#	24,44± 1,36	22,30± 1,81#	29,01± 1,85

Показник	Здорові (n=20)	I (n=22)		II (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
мідь, мкМ/л	20,2± 1,67	18,51± 1,32	16,98± 1,10	17,30± 1,78	20,50± 1,66
цинк, мкМ/л	75,3± 3,55	45,17± 3,06 ###	65,98± 4,95***	41,31± 3,73###	72,50± 5,03***
марганець, мкМ/л	2,92± 0,27	1,96± 0,19##	2,67± 0,22 **	1,65± 0,14##	3,10± 0,30***

Примітки:

1. # – вірогідність відмінності показників відносно здорових (# –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ );

2. \* – вірогідність відмінності показників після лікування (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Застосування цигапану дозволило нормалізувати вміст цинку порівняно з цитраргініном ( $p < 0,05$ ). Вміст міді у хворих I групи знизився на відміну від хворих II групи, що безумовно пояснюється додатковим вмістом у ньому цього мікроелемента. Цигапан, який додатково до аргініну містить у своєму складі мікроелементи, виявився ефективнішим щодо нормалізуючого впливу на обмін заліза порівняно з донатором оксиду азоту цитраргініном. Отримані результати дають підстави думати, що донатори оксиду азоту здійснюють свій регулюючий вплив на обмін заліза опосередковано через церулоплазмін, який виконує транспортну роль в обміні міді та одночасно каталізує процеси утилізації заліза [10]. Оскільки мідь є компонентом жовчі і незамінним активатором церулоплазміну [8, 10], можна вважати, що спостережуване до лікування зниження активності церулоплазміну на тлі концентрації міді в межах норми відбувається за рахунок зниження її включення в молекулу церулоплазміну крові, що може зумовити накопичення міді в гепатоцитах у вигляді депозитів з подальшим розвитком холестазу. Це припущення пояснює часте поєднання хронічного ерозивного гастриту з супутнім ураженням печінки та жовчовивідних шляхів. У зв'язку з цим в світлі потенційної можливості розвитку холестазу при хронічному ерозивному гастриті застосування цигапану при

даній патології може бути пов'язане, як нам здається, з деякими обмеженнями, особливо у пацієнтів старших вікових груп, оскільки з віком має місце тенденція до підвищення вмісту міді [3, 10]. Спостережуваний після застосування цитраргініну спад концентрації міді на тлі підвищення активності церулоплазміну можна пояснити посиленням жовчовиділення і підвищенням синтезу цього білка в печінці під впливом лікування, чим досягається компенсація в системі антиоксидантного захисту і профілактика холестазу.

Застосування в комплексній терапії цитраргініну і цигапану сприяло підвищенню ефективності лікування щодо зменшення інтенсивності системної запальної реакції за вмістом ІЛ-1 $\beta$  у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит з наближенням показника в обох групах до такого у здорових, що є, на нашу думку, сприятливим чинником розвитку стійкої ремісії захворювання (рис. 1).



Примітки:

# – вірогідність відмінності показників після лікування відносно здорових (# -  $p < 0,05$ );

\* – вірогідність відмінності відносно показників до лікування (\*\* -  $p < 0,001$ ).

Рисунок 1 – Вплив лікування на вміст інтерлейкіну-1 $\beta$  у крові хворих на хронічний ерозивний гастрит за ураження печінки.

Відповідно загострень хронічного ерозивного гастриту через 6 місяців у хворих обох груп не спостерігалось.

Висновки. Призначення до антигелікобактерної терапії донатора оксиду азоту цитраргініну і цигапану підвищує

антиоксидантні резерви організму, посилює резистентність та дезінтоксикаційний потенціал печінки в комплексному лікуванні хронічного ерозивного гелікобактерного гастриту. Цигапан володіє слабшими порівнянно з цитраргініном гепатопротекторними властивостями донатора ендogenous синтезу оксиду азоту, але переважає цитраргінін за впливом на мікроелементний баланс організму. Враховуючи неоднозначний вплив цигапану на пігментний обмін, його можна рекомендувати у відновній терапії після завершення курсу ерадикаційної терапії.

Перспектива подальших досліджень. В світлі проведеного дослідження видається перспективним проведення аналізу динаміки морфо-функціональних змін слизової оболонки шлунка під впливом лікування.

1. *Казимирко В.К.* Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / *В.К. Казимирко, В.И. Мальцев* // *Здоров'я України.* – 2004. – № 98. – С. 34–36.
2. *Пикуза О.И.* Современные взгляды на биологическую роль цинка в сохранении ресурсов здоровья человека / *О.И. Пикуза, А.М. Такирова* // *Российский педиатрический журнал.* – 2002. – №4. – С. 39–41.
3. Микроэлементы человека. Этиология, классификация, органопатология / [*А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова*]. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
4. *Ключников С.О.* Проблемы и перспективы применения биологически активных добавок в педиатрии / *С.О. Ключников* // *Вопросы детской диетологии.* – 2004. – Т 2. – №1. – С. 45-49.
5. *Мнушко З.Н.* Рынок биологически активных добавок: насыщенность, динамика цен, потребительские предпочтения, виды рисков и пути их минимизации / *З. Н. Мнушко, Н. В. Сотникова, Е. Н. Евтушенко* // *Провизор.* – 2004. – №22. – С. 68–73.
6. *Харченко В.В.* Природні біоантиоксиданти та печінка / *В.В. Харченко* // *Сучасна гастроентерологія.* – 2007. – №6 (38). – С. 79–85.



7. Эффективность БАД «Цыгапан» в клинической практике. Доклад на VII конференции по биологически активным добавкам // Рынок БАД. – 2002. – №1(3). – Режим доступа до журн.: [http://www.farosplus.ru/index.htm?bad/bad\\_1\\_3/zygapan.htm](http://www.farosplus.ru/index.htm?bad/bad_1_3/zygapan.htm)
8. *Бабак О.Я.* Медикаментозные токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / *О.Я. Бабак* // Здоров'я України. – 2008. – №19/1. – С. 26.
9. *Демиденко В.А.* Полиоксидоний и цигапан в послеоперационной иммунорабилизации пациенток с осложненным хроническим сальпингоофоритом / В.А. Демиденко, А.А. Конопля, В.П. Гаврилюк // *Фундаментальные исследования.* – 2007. – №12. – С. 22–30.
10. *Бабенко Г.О.* Біосфера, антропогенез і здоров'я / *Г.О. Бабенко.* – Івано-Франківськ: Українська Академія Наук національного прогресу, 1999. – 204 с.

## USE OF HEPATOPROTECTOR AND IMMUNOMODULATOR IN PATIENTS WITH CHRONIC HP-ASSOCIATED EROSIIVE GASTRITIS WITH CONSIDERATION OF LIVER FUNCTION

N.S. Havrylyuk, N. H. Virstyuk, M.V. Blyznjuk,  
I.V. Tymkiv, O.Z. Vengrovich

Ivano-Frankivsk National Medical University

Citrarginine and cigapan have been applied during anti-Helicobacter treatment of the patients with chronic Hp-associated erosive gastritis with liver function disorders such as mild cytolytic and cholestatic syndrome. The comparative analysis of the complex citrarginine and cigapan use efficiency has revealed evident hepatoprotective detoxicating antioxidative effect of both. It has also shown a positive impact of citrarginine on biliary excretion and absence of choleric effect in cigapan. Unlike citrarginine, cigapan proved more effective in normalizing the trace element content of the blood, especially of iron and zinc.