

**СТАН СИСТЕМИ ФАГОЦИТУЮЧИХ МАКРОФАГІВ
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З
ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, В ПЕРІОДІ
МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ
КОМБІНАЦІЇ КАРДОНАТУ, ЦИТРАРГІНІНУ ТА
МАГНЕ В6**

В.В.Харченко

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика (Київ)*

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 [12,14]. Однією з провідних причин "жирової хвороби" печінки можуть бути порушення ліпідного обміну, зокрема дисліпідемії [9], що в свою чергу є фактором ризику виникнення та прогресування гіпертонічної хвороби [13,14]. Надмірний вміст в плазмі крові холестерину відіграє головну роль в прогресуванні атеросклерозу та ремоделюванні судин при гіпертонічній хворобі (ГХ), що впливає на стан регуляції кровообігу [1,4,7]. При цьому, порушення ліпідного метаболізму у хворих на НАСГ може приводити до атеросклерозу артерій, що захоплює майже усі артерії в більшості органів та тканин [2]. Отже, вивчення особливостей клінічного перебігу та основних патогенетичних ланок сполученої патології у вигляді НАСГ та ГХ є перспективним напрямком сучасних медичних досліджень. Зважаючи на суттєву роль імунологічних порушень у розвитку та прогресуванні захворювань печінки, вважаємо доцільним вивчити стан системи фагоцитуючих макрофагів (СФМ) в періоді медичної реабілітації та проаналізувати ефективність комбінації кардонату

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

[3], цитраргінину [11] та магне В6 [5] в корекції виявлених імунологічних порушень у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ.

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 в сполученні з гіпертонічною хворобою" (№ держреєстрації 0108U006766).

Метою роботи було вивчення стану СФМ за показниками фагоцитуючої активності макрофагів (ФАМ) у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, та їх динаміки під впливом реабілітаційних заходів з включенням комбінації кардонату, цитраргінину та магне В6.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено дві групи хворих на НАСГ, сполучений із ГХ, які були рандомізовані за віком, статтю. Вік хворих складав від 35 до 56 років. Основна група включала 42 особи та група зіставлення - 48 осіб. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини [14]. 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. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ та European Society of Hypertension / European Society Cardiology Guidelines Committee (2007), стадію АГ - відповідно до класифікації уражень органів-мішеней (доповідь Комітету експертів ВООЗ по АГ, 1996) [8].

Пацієнти обох груп отримували в комплексі медичної реабілітації НАСГ (препарати есенціальних фосоліпідів та урсодезоксихолієвої кислоти) та стандартну підтримуючу терапію ГХ (інгібітори АПФ, β-блокатори, діуретики, антагоністи кальцію). Крім того, хворі основної групи отримували додатково комбінацію кардонату, цитраргінину та магне В6. Кардонат призначали по 1 капсулі усередину 3 рази на добу після прийому їжі протя-

Екологічна і клінічна імунологія та імуореабілітація

гом 2 місяців, цитраргінін - по 1 ампулі внутрішньо 1 раз на добу, розчиняючи у 1/2 склянки води протягом того ж періоду та магне В6 по 2 таблетки 2 рази на добу 2 місяці поспіль.

Кардонат - це комбінований препарат, дія якого обумовлена синергічними ефектами компонентів, що входять до його складу. L-карнітин відноситься до засобів з анаболічною дією та є головним кофактором і регулятором метаболізму жирних кислот в серці, печінці і скелетних м'язах, сприяє виділенню з цитоплазми метаболітів та токсичних речовин, покращує метаболічні процеси. В умовах нормального кисневого забезпечення переводить метаболізм кліток на окислення жирних кислот як найенергоємнішого субстрата; в умовах гіпоксії L-карнітин виводить токсичні метаболіти жирних кислот з мітохондрій, переводячи метаболізм клітки на окислення глюкози, вчиняючи таким чином антигіпоксимічну дію. Володіє нейро-, гепато- і кардіопротекторною дією, стимулює клітинний імунітет. Лізин - незамінна амінокислота, що бере участь у всіх процесах асиміляції і росту, стимулює мітоз клітин, вчиняє пряму противірусну дію на віруси простого герпесу. Коензим вітаміну В12 (кобаламід) володіє анаболічною активністю, активує обмін вуглеводів, білків і ліпідів, бере участь в синтезі лабільних метильних груп, в утворенні холіну, метіоніну, нуклеїнових кислот. Коензим вітаміну В6 (кокарбоксілаза) грає важливу роль в обміні речовин, необхідний для нормального функціонування центральної і периферичної нервової системи. Є коферментом великої кількості ферментів, діючих на неокислювальний обмін амінокислот, сприяє нормалізації ліпідного обміну, збільшує кількість глікогену в печінці, покращує її детоксикуючі властивості [3,6]. Препарат затверджений Наказом МОЗ України № 218 від 28.04.07 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/6386/01/01). Цитраргінін - сполука двох амінокислот природного походження: аргініну і бетаїну. Аргінін - амінокислота, яка бере участь в біосинтезі білка і в метаболізмі сечовини, сприяє виділенню кінцевих продуктів розпаду білка, посилює детоксикаційну функцію печінки. Бетаїн - амінокис-

лота, що бере участь в біосинтезі фосфоліпідів. Сприяє попередженню жирової дистрофії печінки при незбалансованому раціоні з високим вмістом жирів і при зловживанні алкоголем. Іони цитрата сприяють процесам травлення, що супроводжуються гіперацидними станами [6,11]. Цитраргінін затверджений Наказом МОЗ України № 9 від 15.01.08 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0184/01/01).

До складу магне В6 входять магнію лактат дигідрат та піридоксину гідрохлорид. В організмі магній головним чином знаходиться внутрішньоклітинно у вигляді катіона. Знижує збудливість нейронів і пригнічує нервово-м'язову передачу. Іони магнію беруть участь в багатьох ферментативних процесах. Комбінація вітаміну В6 і магнію доцільна через наступні причини: вітамін В6 і магній доповнюють фармакологічну дію один одного; вітамін В6 підвищує концентрацію магнію в плазмі крові і еритроцитах і зменшує екскрецію магнію з сечею; магній активує процес біотрансформації піридоксину гідрохлориду в його активний метаболіт піридоксаль-5-фосфат в печінці. Комбіноване вживання вітаміну В6 і магнію компенсує дефіцит цих речовин, що виникає при неповноцінному живленні, синдромі мальабсорбції, надмірному виділенні, і забезпечує оптимальне надходження магнію, підвищуючи його абсорбцію в кишечнику і надходження всередину клітин за рахунок утворення хелатного комплексу вітамін В6-магній-амінокислоти. Піридоксин в організмі окислюється до піридоксала або знаходиться у формі піридоксаміну. В результаті фосфорилування утворюється піридоксальфосфат, який є активною формою піридоксину і бере участь в метаболічних процесах [5,6]. Магне В6 затверджений Наказом МОЗ України № 777 від 28.11.06 р. в якості лікарського препарату, зареєстрований в Україні та дозволений до клінічного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/5476/01/01).

Додатково до загальноприйнятого клініко-лабораторного та інструментального обстеження у всіх хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, досліджували ФАМ чашечковим методом [10]; при

цьому в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505, який було отримано з Інституту Пастера (СПб). Підраховували наступні показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) - кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) - відсоток моноцитів, які приймають участь у фагоцитарній реакції, індекс атракції (ІА) - число мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах і індекс перетравлення (ІП) - відсоток перетравлених мікробних клітин від загального їх числа, поглинутих 100 моноцитами.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,33 MHz з допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica.

Отримані результати та їхній аналіз

Протягом диспансерного спостереження у низки хворих виявлялися клініко-лабораторні ознаки високої ймовірності виникнення загострення патологічного процесу у печінці: у більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, скарги на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. У цих хворих зберігалася гепатомегалія, іноді і спленомегалія.

Встановлено, що до початку реабілітації в обох групах обстежених хворих мали місце однотипові порушення збоку показників СФМ, які характеризувалися зниженням усіх проаналізованих фагоцитарних показників, особливо ФІ, ФЧ та ІП (табл.1).

Таблиця 1

Стан СФМ у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники ФАМ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
ФІ, %	26,8±2,1	19,3±2,1**	19,2±2,3**	>0,1
ФЧ	4,0±0,2	2,5±0,1**	2,3±0,22**	>0,1
ІА, %	14,8±0,3	12,1±0,25*	12,3±0,15*	>0,1
ІП, %	25,0±1,8	16,4±0,9***	15,9±0,7***	>0,1

Примітка: в табл. 1-2 ймовірність розбіжностей відносно показників норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P - ймовірність розбіжностей між показниками досліджуваних груп.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Дійсно, ФІ був нижче норми у хворих основної групи у середньому в 1,38 рази (P<0,01), ФЧ - в 1,6 рази (P<0,01), ІП - в 1,52 рази (P<0,001). Аналогічні зміни показників ФАМ були характерні і для групи зіставлення: ці показники були знижені відносно норми відповідно в 1,39 рази (P<0,01), 1,74 рази (P<0,01) та 1,57 рази (P<0,001). Найменше понижувався із фагоцитарних показників ІА - відповідно в 1,22, та 1,2 рази стосовно норми (P<0,05) (рис.1).

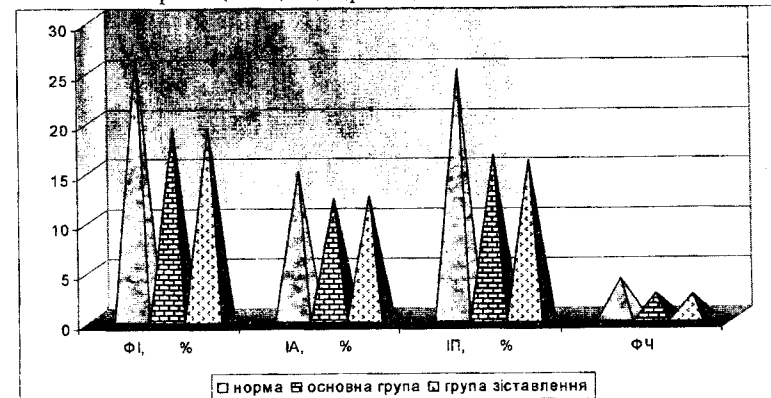


Рис.1. Показники ФАМ у обстежених хворих до початку медичної реабілітації.

Це свідчить про те, що порушення з боку СФМ мають генералізований характер та стосуються клітин цього ряду, які знаходяться у різних органах і тканинах організму. Отже, отримані дані свідчать, що до початку проведення реабілітації показники СФМ були суттєво знижені відносно норми, що свідчило про пригнічення макрофагальної ланки імунної відповіді.

При повторному вивченні функціонального стану СФМ після завершення курсу реабілітації було встановлено, що у основній групі хворих (які вживали комбінацію кардону, нитратів та магне В6) мала місце практично повна нормалізація імунологічних показників, які характеризують активність моноцитарно-макрофагальної ланки імунної відповіді (табл. 2).

Екологічна і клінічна імунологія та імуореабілітація

Таблиця 2

**Стан СФМ у хворих на НАСГ, сполучений з ГХ,
після завершення реабілітації (M±m)**

Показники МФС	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=48)	
ФІ, %	26,8±2,1	25,6±2,2	18,6±1,8*	<0,05
ФЧ	4,0±0,2	3,89±0,2	2,6±0,12*	<0,05
ІА, %	14,8±0,3	14,7±0,2	12,5±0,15*	<0,05
ІІ, %	25,0±1,8	24,8±1,2	13,4±1,3**	<0,01

В групі зіставлення також спостерігалась позитивна динаміка показників ФАМ, але залишались виражені зсуви з боку СФМ. У цій групі обстежених кратність різниці ФІ стосовно норми складала у середньому 1,44 рази (P<0,05), ФЧ - 1,53 рази (P<0,05), ІА - в 1,18 рази (P<0,05), ІІ - в 1,86 рази (P<0,01) у порівнянні з нормою (рис.2).

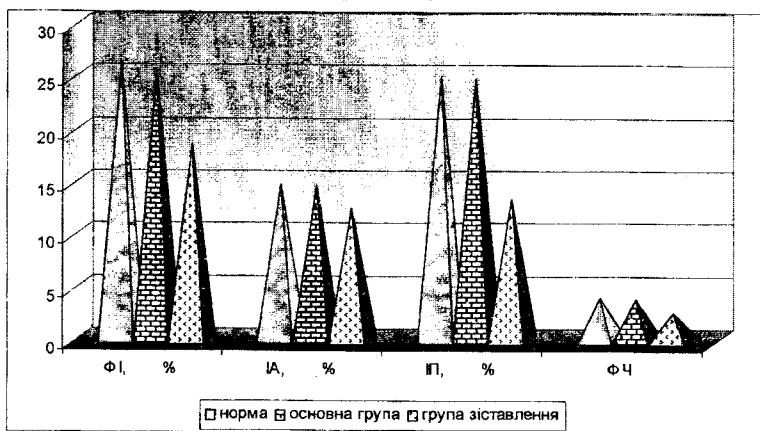


Рис.2. Показники ФАМ у обстежених хворих після завершення курсу медичної реабілітації.

Отже, в групі зіставлення хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, зберігалися чітко виражені порушення з боку показників ФАМ, що свідчило про пригнічення функціональної активності СФМ в цілому.

В клінічному плані у встановлено істотне поліпшення самопочуття та зникання астеничних проявів у хворих, які одер-

жували запроповану комбінацію препаратів вже протягом перших 2-х тижнів з моменту початку проведення курсу медичної реабілітації. Разом із істотним поліпшенням загального самопочуття у цих хворих значно знизилась кількість скарг з боку гепатобіліарної системи та стабілізація артеріального тиску. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії НАСГ, сполученого з ГХ, у 33 (78,6%) хворих основної групи складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 9 (21,4%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила від 3 до 6 місяців у 28 осіб (58,3%), від 7 до 11 місяців - у 11 пацієнтів (22,9%), та 1 рік та більше - лише у 9 хворих (18,8%). Отже клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік у хворих основної групи відмічалася в 4,2 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення (P<0,01).

Таким чином, застосування комбінації кардонату, цитрагініну та магне В6 в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ в сполученні з ГХ, забезпечило збереження стійкої клініко-біохімічної ремісії коморбідної патології та сприяло ліквідації імунологічних порушень.

Висновки

1. Протягом диспансерного спостереження у низки хворих на НАСГ в сполученні з ГХ виявлялися клініко-лабораторні ознаки високої ймовірності виникнення загострення патологічного процесу у ГБС: у більшості хворих виявлялася тяжкість у правому підребер'ї, скарги на слабкість, нездужання, зниження емоційного тону. У цих хворих зберігалася гепатомегалія, іноді і спленомегалія.

2. В періоді диспансерного спостереження у обстежених пацієнтів відмічається суттєве зниження показників ФАМ, особливо індексу перетравлення, що свідчило про пригнічення СФМ в цілому.

3. Включення комбінації кардонату, цитрагініну та магне В6 до комплексу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з ГХ, забезпечило нормалізацію імунологічних показників, які характеризують активність моноцитарно-макрофагальної ланки імунної відповіді.

4. За даними диспансерного нагляду тривалість повноцінної клініко-біохімічної ремісії НАСГ, сполученого з ГХ, у 33 (78,6%) хворих основної групи складала 1 рік (період диспансерного нагляду) та у 9 (21,4%) - від 6 до 11 місяців. В групі зіставлення тривалість ремісії в більшості випадків була меншою та становила від 3 до 6 місяців у 28 осіб (58,3%), від 7 до 11 місяців - у 11 пацієнтів (22,9%), та 1 рік та більше - лише у 9 хворих (18,8%). Клініко-біохімічна ремісія тривалістю 1 рік у хворих основної групи відмічалася в 4,2 рази частіше, ніж у пацієнтів групи зіставлення.

5. Отже, застосування комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6 в заходах медичної реабілітації пацієнтів з НАСГ в сполученні з ГХ можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним та рекомендувати для широкого застосування в клінічній практиці.

6. В подальшому вважаємо доцільним вивчити вплив даної комбінації препаратів на інші показники, які характеризують імунний гомеостаз у хворих на НАСГ в сполученні з ГХ, зокрема стан клітинної ланки імунітету в періоді медичної реабілітації.

Література

1. Артеріальна гіпертензія - медико-соціальна проблема: методичний посібник Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України / [В.М. Коваленко, В.М. Корнацький, М.І. Лутай та ін.]. - Київ: Віпол, 2002. - 101 с.
2. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53 - 85.
3. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Таранченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 5. - С.139-140.
4. Кардонат: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 28.04.2007 р. Наказом МОЗ України № 218.

5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / под ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. - М.: Реафарм. - 2004. - 384 с.

6. Магне В6: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 28.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 777.

7. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / [Свищенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М. та ін.] - Київ, 2004. - 86 с.

9. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. - Київ : Здоров'я України, 2005. - 542 с.

10. Фадеенко Г.Д. "Жировая печень": этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - №3 (13). - С. 9-17.

11. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Гаврилова Л.А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови // Лаборат. дело. - 1989. - № 8. - С. 121 - 122.

12. Цитраргінін: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 15.01.2008 р. Наказом МОЗ України № 9.

13. Brunt E.M. Pathological features of NASH / E.M.Brunt, D.G.Tiniakos // Front Biosci. - 2005. - Vol. 1, № 10. - P. 1475 - 1484.

14. Hansen T.W., Jeppesen J., Rasmussen S. et al. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study // Hypertension, 2005, 45: 499-504.

15. McNear S. Current status of therapy in nonalcoholic fatty liver disease / S.McNear, S.A.Harrison // Ther. Adv. Gastroenterol. - 2009. - Vol.2(1). - P. 29-43.

Резюме

Харченко В.В. *Стан системи фагоцитуючих макрофагів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації з використанням комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6.*

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із гіпертонічною хворобою, в періоді медичної реабілітації має місце зниження показників системи фагоцитуючих макрофагів. Включення комбінації кардонату, цитраргініну та магне В6 до комплексу медичної реабілітації цих хворих сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та нормалізації імунних показників.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гіпертонічна хвороба, фагоцитуючі макрофаги, кардонат, цитраргінін, магне В6, медична реабілітація.

Резюме

Харченко В.В. *Состояние системы фагоцитующих макрофагов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью в периоде медицинской реабилитации при применении комбинации кардоната, цитраргинина и магне В6.*

Установлено, что у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с гипертонической болезнью, в периоде медицинской реабилитации имеет место снижение показателей системы фагоцитирующих макрофагов. Включение комбинации кардоната, цитраргинина и магне В6 в комплекс медицинской реабилитации этих больных способствовало выраженной позитивной клинической динамике и нормализации иммунных показателей.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, фагоцитирующие макрофаги, кардонат, цитраргинин, магне В6, медицинская реабилитация.

Summary

Harchenko V.V. *State of system phagocytal macrophages at patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension at application of combination of cardonat, citrarginin, magne-B6 in the period medical rehabilitation.*

The patients with nonalcoholic steatohepatitis combined from arterial hypertension have low of indexes of system phagocytal macrophages in the period medical rehabilitation. Inclusion of combination of cardonat, citrarginin, magne-B6 in complex medical rehabilitation promoted the expressed positive clinical dynamics and normalization of immunological indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, arterial hypertension, phagocytal macrophages, cardonat, citrarginin, magne B6, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.І. Коломієць

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ БІОХІМІЇ