

**ВПЛИВ ТІВОРТІНУ НА ФЕРМЕНТАТИВНУ
АКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ
ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

**Л.М.Іванова, Ю.В.Сидоренко, М.В.Височин,
О.В.Пілієва, Х.О.Сабковська, Т.М.Косюга**
*ДЗ "Луганський державний медичний університет"
Луганський обласний кардіологічний диспансер*

Вступ

В сучасних умовах за даними епідеміологічних досліджень простежується стійка тенденція зростання захворюваності хронічною патологією гастроентерологічного профілю [1]. В даний час неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є другим за поширеністю хронічним захворюванням печінки [10,12]. У 14-20% випадків НАСГ поєднується з патологією серцево-судинної системи [5], зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС), яка займає одне з основних місць серед причин інвалідизації та смертності населення розвинених країн, особливо в Україні [7,11]. Хронічні захворювання печінки сприяють порушенням внутрішньосерцевої і системної гемодинаміки і прискоренню розвитку атеросклеротичного ураження судин [5]. Для зменшення частоти серцево-судинних ускладнень особливу увагу слід приділяти дії на всі чинники ризику, що модифікуються, у тому числі і на стан ферментативної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що перешкоджає негативній дії перекисних процесів [6].

В аспекті корекції метаболічних порушень нашу увагу привернула можливість використання природного попередника NO - L-аргініну (тівортіну) [2]. L-аргінін є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах. Він активує гуанілатциклазу й підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію

лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію, пригнічує синтез протеїнів адгезії, таким чином запобігаючи утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1 [2,8].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане згідно плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ "Луганський державний медичний університет" і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини "Клініко-патогенетичні особливості у хворих з ІХС у поєднанні з хронічною патологією печінки невірусного генезу і їх корекція" (№ держреєстрації 0106U009526).

Метою дослідження було вивчення ефективності застосування донатора азоту тівортину для корекції ферментативної активності системи АОЗ у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходилися 67 хворих (58,1% - чоловіки, 41,9% - жінки) з НАСГ у поєднанні з ІХС віком від 27 до 65 років. Тривалість поєднаної патології складала від 2 до 10 років, в середньому $6,2 \pm 0,9$ років. Діагноз НАСГ встановлювали згідно Наказу МЗ України № 271 (2005). Алгоритм обстеження хворих з ознаками хронічного ураження печінки складав збір скарг, анамнезу, фізикального обстеження для верифікації клінічного діагнозу, а також комплекс лабораторних і інструментальних досліджень [9]. Верифікацію ІХС здійснювали відповідно Наказу МЗ України № 436 (2006) і рекомендаціям Європейського суспільства кардіологів (2007).

Додатково також проводили біохімічне обстеження, яке включало вивчення активності ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) [4] і супероксиддисмутази (СОД) [6].

Обстежених хворих розділили на дві рандомізовані групи: основну (36 пацієнтів) і зіставлення (31 особа). Пацієнти обох груп отримували стандартну терапію (дієта, аспірин, статини, ентеросорбенти, есенціальні фосфоліпіди, антиоксиданти, урсодезоксихолева кислота), яка призначається хворим на ІХС і НАСГ. Хворим основної групи додатково призначали тівортін по 1 м. л. 3 рази на добу протягом 6 тижнів поспіль.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel та Statistica) з урахуванням принципів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [3].

Отримані результати та їх обговорення

У хворих з поєднаною патологією істотне значення мало виявлення чинників ризику ІХС, які відмічалися у 57 (85,1%) пацієнтів, зокрема стресові чинники, що спостерігалися у 54 (80,0%) обстежених. Спадкова схильність до ІХС визначалася у 48 (72,4%) хворих (з боку матері ІХС виявлялася у 30,3%; батька - у 42,1%), абдомінальне ожиріння (коло талії >102 см у чоловіків і > 88 см у жінок) у 48 (71,5%) хворих. Куріння частіше виявлялося у чоловіків (46,9%). Гіподинамія мала місце у 40 (60,3%) пацієнтів, постійне вживання продуктів з підвищеним вмістом насичених жирів у 46 (69,1%) хворих.

При вивченні ферментативної активності системи АОЗ у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС до початку лікування з'ясовано, що у 17 (25,4%) хворих активність ферменту КТ системи АОЗ була підвищеною, у 8 (11,9%) пацієнтів - в межах норми, а у 42 (62,7%) хворих спостерігалися зниження активності цього ензиму. Що стосується узагальненого рівня КТ в сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп, то вміст цього ферменту у хворих основної групи був нижче норми у середньому у 1,14 рази і складав $312 \pm 10,3$ МО/мгНб (при нормі 356 ± 15 МО/мгНб; $p < 0,05$). В групі зіставлення спостерігалася аналогічна ситуація. Кратність зниження активності КТ складала 1,16 разів і дорівнювала $307 \pm 9,8$ МО/мгНб ($p < 0,01$). Щодо активності СОД, то у хворих, що склали основну групу, вона дорівнювала $15,8 \pm 1,2$ МО/мгНб, а в хворих групи зіставлення - $16,1 \pm 1,5$ МО/мгНб, що було нижче за нормальні значення в середньому в 1,8 і 1,76 рази відповідно ($p < 0,01$). Отже до початку лікування в обох досліджуваних групах спостерігались одно типові зсуви з боку ферментативної активності системи АОЗ.

Ферментативна активність системи АОЗ у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС в динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група (n=77)	Група зіставлення (n=53)	p
КТ, МО/мгНб	356±15	<u>312±10,3*</u> 348±11	<u>307±9,8*</u> 327±9,8**	>0,05
СОД, МО/мгНб	28,4±1,2	<u>15,8±1,2**</u> 27,8±0,5	<u>16,1±1,5**</u> 20,5±0,8**	>0,05

Примітка: достовірність різниці показників з нормою при значеннях Р
* - <0,05, ** - < 0,01, *** - <0,001.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС основної групи, спостерігалась в більшості випадків виражена позитивна динаміка з боку ферментативної активності системи АОЗ. Дійсно, хворі, які додатково отримували тівортін, відмічено нормалізацію активності КТ, тобто цей показник підвищився до 348 11 МО/мгНб, що перевищувало вихідний показник у середньому в 1,12 рази. У хворих із групи зіставлення теж відмічалася тенденція до поліпшення показника, однак менше виражена, ніж у обстежених із основної групи, тому активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування становила 327±11 МО/мгНб, що хоч і перевищувало вихідний рівень на 93,9% ($p < 0,05$), однак все ж таки було меншим за показник норми майже в 1,1 рази.

Початково знижена активність СОД після завершення курсу лікування в основній групі зросла у порівнянні з вихідним значенням у середньому в 1,76 рази і досягнула 27,8 0,5 МО/мгНб, що практично відповідало нижній межі норми ($p > 0,1$) (табл.). У групі зіставлення активність СОД підвищилася відносно початкового рівня у середньому лише в 1,3 рази і досягла при цьому 20,5 0,8 МО/мгНб, що було менше як показника норми, так і активності у хворих основної групи в 1,4 рази ($p > 0,05$). Отже, із вищенаведеного можна зробити висновок, що включення тівортину в комплекс лікування НАСГ у в сполученні

з ІХС сприяє відновленню активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД. У групі зіставлення, хворі якої в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати, хоч і відмічалася деяка позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак все ж таки мало місце пониження активності СОД та КТ.

Таким чином, проведені дослідження показують, що включення тівортину до комплексного лікування хворих з коморбідною патологією печінки та серцево-судинної системи патогенетично обґрунтовано та клінічно доцільне.

Висновки

1. При вивченні ферментативної активності системи АОЗ у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС до початку лікування з'ясовано, що у 17 (25,4%) хворих активність ферменту КТ системи АОЗ була підвищеною, у 8 (11,9%) пацієнтів - в межах норми, а у 42 (62,7%) хворих спостерігалися зниження активності цього ензиму. Узагальнена активність КТ була нижче норми в середньому в 1,14-1,16 рази, СОД - в 1,8 і 1,76 рази.

2. Включення тівортину в комплекс лікування НАСГ у сполученні з ІХС сприяє відновленню активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД. У групі зіставлення, хворі якої в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати, хоч і відмічалася деяка позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак все ж таки мало місце пониження активності СОД та КТ.

3. Застосування тівортину в комплексі лікування хворих з коморбідною патологією печінки та серцево-судинної системи патогенетично обґрунтовано та клінічно доцільне.

4. В подальшому вважаємо вивчити вплив тівортину на інші біохімічні показники у пацієнтів зі сполученою патологією, зокрема стан перекисного окислення ліпідів.

Література

1. Буеверов А.О. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, М.В. Маевский // *Терапевтический архив*. - 2007. - № 8. - С.88-92.

2. Коваленко В.Н. *Компендиум 2008 - лекарственные препараты (2008) / за ред. В.Н.Коваленко, А.П. Вікторова. - Киев : Морион, 2008. - 2270 с.*

3. 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.*

4. *Метод определения активности каталазы / М.А.-Корольюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.И.Токарев // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.*

5. *Особенности функциональных нарушений миокарда, внутрисердечной и системной гемодинамики при хронических диффузных болезнях печени / А.Ю. Васильев, М.В. Жарикова, Т.В. Пенкина, Н.А. Постнова // Военно-медицинский журнал. - 2003. - № 11. - С. 33-35.*

6. *Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б.Поберезкина, Л.Ф.Осинская // Украинский биохимич. журнал. - 1989. - Т. 61, № 2. - С. 14 - 27.*

7. *Серцево-судинні захворювання : метод. рекомендації діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. - Київ: Здоров'я України, 2005. - 542 с.*

8. *Слободський В. А. Досвід застосування препарату Тівортін® аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження / В. А. Слободський // Український медичний часопис. - 2009. - № 5(73). - С. 40-43*

9. *Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] - Київ, 2005. - 56 с.*

10. *Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor. - 2005. - Vol. 172. - P. 899 - 905.*

11. *American heart association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the american heart association expert panel on population and prevention science / T.A.Pearson,*

T.L.Bazzarre, S.R.Daniels [et al.] // Circulation. - 2003. - Vol. 107(4). - P. 645-651.

12. *Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. Undor // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2002. - Suppl. 17. - P. 187 - 191.*

Резюме

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Височин М.В., Пілієва О.В., Сабковська Х.О., Котюга Т.М. *Вплив тівортину на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця.*

У хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ішемічною хворобою серця виявлено зниження ферментативної активності системи антиоксидантного захисту. Включення тівортину до комплексу лікування цих пацієнтів сприяло відновленню метаболічних показників.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, антиоксидантний захист, лікування, тівортин.

Резюме

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Височин М.В., Пиієва Е.В., Сабковская К.А., Косюга Т.М. *Влияние тивортина на ферментативную активность системы антиоксидантного захисту у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца.*

У больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ишемической болезнью сердца выявлено снижение ферментативной активности системы антиоксидантного защиты. Включение тивортина в комплекс лечения этих пациентов способствовало возобновлению метаболических показателей.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, антиоксидантная защита, лечение, тивортин

Summary

Ivanova L.N., Sydorenko Yu.V., Vysochin M.V., Pilieva E.V., Sabkovskaya K.A., Kosuga T.M. *Influence of tivortin on the enzymes activity of the antyoxidative system at patients nonalcoholic steatogepatitis in combination with ischemic heart disease.*

At patients with nonalcoholic steatogepatitis in combination with ischemic heart disease decline of enzymes activity of the antyoxidative system are exposed. They are associate with atherogenesis. Including of tivortin was instrumental in normalization of metabolic indexes.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, antyoxidative system, treatment, tivortin.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.О.Терьошин