

КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

М.В. Труняков, В.О. Терьошин

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

За даними сучасних наукових досліджень, в теперішній час хронічні захворювання печінки, в тому числі токсичні або токсико-алергічні гепатити складають значну частину в загальній структурі хронічної патології печінки [2, 9, 11, 13, 18]. Встановлено, що серед захворювань внутрішніх органів значно збільшилася питома вага хронічної патології бронхопультмональної системи, насамперед хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [7, 16, 17]. Клінічний досвід показує, що наявність ХОЗЛ у хворих з хронічним токсичним гепатитом (ХТГ) значно обтяжує перебіг даної коморбідної патології внаслідок формування синдрому взаємного обтяження. У той же час наявність сполученої патології ускладнює лікування хворих, адже сучасні Протоколи ведення хворих із ХТГ [Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.] та ХОЗЛ [Наказ МОЗ від 19.03.2007 № 128] не містять рекомендації для хворих із коморбідністю. Тому вивчення патогенетичних особливостей токсичних уражень печінки, що перебігають на тлі ХОЗЛ та розробка раціональних підходів до лікування даної патології має суттєве значення для практичної медицини.

Встановлено, що важливе значення у розвитку та подальшому прогресуванні хронічної патології печінки в патогенетичному плані має активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ), причому в період загострення хронічного запального процесу у паренхімі печінки посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) нерідко навіть досягає рівня оксидативного стресу [2, 10]. При розробці загальної програми патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації препарату гепа-мерц та нуклеїнату.

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: «Оптимізація лікування в амбулаторних умовах хронічного токсичного гепатиту, сполученого з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ держреєстрації 0113U005411).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації гепатозахисного препарату гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату на співвідношення ПОЛ/АОЗ у хворих з ХТГ, сполученим з ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 89 хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ (55 чоловіків та 34 жінок) віком від 25 до 55 років. Хворі, що знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи – основну (47 осіб) та зіставлення (42 пацієнта), що 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 ВГD 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 пакету 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.

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.

Гепопротекторна дія гепа-мерц зумовлена біогенною активністю амінокислотами орнітином та аспартатом. 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 [3].

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. Нуклеїнат є високоочищеною низькомолекулярною дріжджовою РНК з молекулярною масою біля 7000 D та з послідовністю 23-25 нуклеотидів. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті. Нуклеїнат нормалізує рівні T- і B-клітин, їх функціональну активність, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових Ig індукуює вироблення ендogenous інтерферону [3]. Крім того, препарат володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [3].

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 загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби. Додаткове лабораторне обстеження включало вивчення активності ферментів системи АОЗ – КТ [5] та СОД [8], а також кінцевого продукту ліпопероксидації – малонового діальдегіду (МДА) [1], а також індексу Ф [15].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5), при цьому враховували особливості статистичного обстеження клінічної та біохімічної інформації при клінічних випробуваннях лікарських препаратів [6].

Отримані результати та їхній аналіз

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 наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину 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 відмічалася також зростання активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестазу.

При проведенні спеціального біохімічного обстеження було встановлено, що до початку лікування у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ спостерігалися зсуви вчених показників. Так, у осіб основної групи рівень МДА до початку лікування перевищував норму в середньому в 2,93 рази та складав в середньому $(9,4 \pm 0,2)$, у групі зіставлення – в 2,8 рази та дорівнював $(9,0 \pm 0,15)$ мкмоль/л. Поряд з цим у обстежених осіб обох груп мали місце зсуви активності проаналізованих ферментів системи АОЗ. Встановлено, що у хворих з ХТГ, сполучений з ХОЗЛ до початку лікування відмічалися різноспрямовані зміни активності КТ, а саме підвищення активності цього ензиму було у 6 (12,8%) пацієнтів основної групи та 5 хворих (11,9%) групи зіставлення; зниження - у 34 (72,3%) хворих основної групи та в 30 обстежених (71,4%) групи зіставлення, активність цього ферменту в межах норми була у 7 осіб (14,9%) основної групи та в 7 хворих (16,6%) групи зіставлення.

В цілому середній показник активності КТ у хворих основної групи до початку проведення лікування складав $(241,8 \pm 12)$ МО/мгНб, тобто був в середньому в 1,51 рази нижче норми, а у хворих групи зіставлення – $(244,1 \pm 13)$ МО/мгНб, що було в середньому в 1,5 рази нижче відповідного показника норми (табл. 1).

Активність СОД у хворих основної групи до початку проведення лікування була нижче показника норми в середньому в 1,73 рази ($P < 0,01$) та дорівнювала при цьому $(17,3 \pm 1,3)$ МО/мгНб, у пацієнтів групи зіставлення – в середньому в 1,69 рази та складала $(16,9 \pm 1,5)$ МО/мгНб. Індекс Ф, що відображає співвідношення прооксидантних та антиоксидантних потенцій крові, у осіб основної групи був знижений відносно норми в середньому в 7,3 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 7,1 рази.

Показники ПОЛ та системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ до початку лікування (M±m)

Показники системи АОЗ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
МДА (мкмоль/л)	3,2±0,3	9,4±0,2***	9,0±0,15***	>0,05
КТ (МО/мгНв)	365±9,5	241,8±12*	244,1±13*	>0,05
СОД (МО/мгНв)	28,5±1,8	17,3±1,3***	16,9±1,5***	>0,05
Індекс Ф	3251,0±32,0	445,0±12,4***	458,3±13,2***	>0,05

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P - вірогідність різниці між значеннями показників в досліджуваних групах.

Таким чином, у хворих обох груп до початку проведення лікування, було виявлено активація процесів ліпопероксидації на тлі зниження функціональних спроможностей ферментної ланки системи АОЗ, причому в обох групах обстежених пацієнтів до початку терапії виявлені однотипові зсуви вивчених показників, що є необхідною умовою для вивчення ефективності лікарських препаратів у клінічних випробуваннях.

При повторному обстеженні на момент завершення основного курсу лікування було встановлено, що у хворих основної групи, яка в комплексі лікування отримувала комбінацію гепатозахисного препарату гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату вивчені показники системи АОЗ практично нормалізувалися (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ та системи АОЗ у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ після лікування (M±m)

Показники системи АОЗ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
МДА (мкмоль/л)	3,2±0,3	3,6±0,2	5,6±0,2**	<0,05
КТ (МО/мгНв)	365±9,5	362,7±11	296,8±8,5*	<0,05
СОД (МО/мгНв)	28,5±1,8	28,2±1,5	23,2±1,8*	<0,05
Індекс Ф	3251,0±32,0	2913,5±28,5	1229,6±29,4***	<0,001

У осіб групи зіставлення, що в комплексі лікування отримували лише загальноприйняті препарати, незважаючи на деяку позитивну

динаміку, вивчені показники залишалися вірогідно нижче норми. Так, як відображено у таблиці 2, в хворих з ХТГ, сполучений з ХОЗЛ групи зіставлення вміст МДА складав на момент завершення лікування в середньому (5,6±0,2) мкмоль/л, що було в 1,75 рази вище норми; активність КТ складала в середньому в цей період дослідження (296,8±8,5) МО/мгНв, що було в середньому в 1,23 рази нижче норми (P<0,05). Активність СОД у осіб групи зіставлення на момент виписки із стаціонару дорівнювала (23,2±1,8) МО/мгНв, тобто залишалась в середньому в 1,23 рази нижче норми (P<0,05). Індекс Ф на момент завершення терапії із застосуванням загальноприйнятих засобів складав в середньому 1229,6±29,4, що було при цьому нижче норми в 2,64 рази.

Таким чином, 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 метаболічного гомеостазу, а саме нормалізацію активності показників системи АОЗ. 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. До початку лікування обстежені 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 хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеною щільності.

2. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину 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 відмічалася також зростання активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β-ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазу.

3. При спеціальному біохімічному дослідженні у хворих з ХТГ, сполученим з ХОЗЛ відмічено наявність однотипових порушень біохімічних показників, а саме – підвищення рівня МДА у осіб основної групи в середньому в 2,93 рази, у хворих групи зіставлення - в 2,8 рази на тлі зниження показників ферментної ланки системи АОЗ, а саме зменшення активності СОД в середньому в 1,65 рази в основній групі та в 1,69 рази у групі зіставлення поряд з різноспрямованими зсувами активності КТ, при цьому середній показник активності КТ був нижче норми у осіб основної групи в 1,51 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 1,5 рази. Внаслідок цього інтегральний індекс Ф, що відображає співвідношення прооксидатних та антиоксидатних потенцій крові у осіб основної групи був знижений відносно норми в середньому в 7,3 рази, а у пацієнтів групи зіставлення – в 7,1 рази.

4. Застосування в комплексі лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, основної групи комбінації гепатозахисного препарату гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату сприяло позитивній динаміці клінічних показників та практично повній нормалізації вивчених біохімічних показників, що характеризують активність процесів ліпопероксидації та стан системи АОЗ.

5. У хворих групи зіставлення, що в комплексі лікування отримували лише загальноприйнятні засоби, позитивна динаміка вивчених біохімічних показників була суттєво менш виражена, тому вони залишалися вірогідно зміненими стосовно норми, а саме рівень МДА на момент завершення лікування був в 1,75 рази вище норми, активність КТ – в 1,23 рази нижче нормальних значень, активність СОД – в 1,23 рази менше норми, інтегральний індекс Ф – в 2,64 рази. Це свідчило про збереження чітко виражених зсувів з боку вивчених показників, а саме підвищення активності процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності ферментів системи АОЗ, що свідчить про наявність оксидативного стресу.

6. Отримані дані свідчать про те, що застосування комбінації гепатозахисного препарату гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату з метою лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ патогенетично обґрунтовано, доцільно та перспективно клінічному плані. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення впливу комбінації гепатозахисного препарату гепа-мерц та імуноактивного препарату нуклеїнату на показники аденілової системи, що надасть можливість судити про стан енергетичного метаболізму в хворих з даною патологією.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–43.
2. Грінченко Н.Г. Хронічні токсичні гепатити / Н.Г. Грінченко, О.В. Курпашенко // *Журн. практичного лікаря*. – 2008. – № 5/6. – С. 53–54.
3. Компендиум 2007 – лекарственные препараты / Под. ред. В.Н. Ковалко, А.П. Викторова. – [в 2-х томах]. – Киев: Морисон, 2007. – 986 с.
4. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // *Клиническая медицина*. – 2000. – № 1. – С. 56–58.
5. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. – Донецк, 2006. – 214 с.
7. Перцева Т.А. ХОЗЛ: современное состояние проблемы / Т.А. Перцева // *Український пульмонологічний журнал*. – 2010. – № 1. – С. 18–19.
8. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // *Укр. биохим. журн.* – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14–27.
9. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // *Фарматека*. – 2006. – № 12 (127). – С. 63–71.
10. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7–13.
11. Степанов Ю.М. Рациональная гепатология / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошинченко. – 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: Здоровья, 2000. – 448 с.
15. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // *Лабораторное дело*. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
16. Юдина Л.В. ХОЗЛ – алгоритм постановки диагноза и выбора метода лечения на амбулаторном приеме / Л.В. Юдина // *Український хіміотерапевтичний журнал*. – 2012. – № 1/2. – С. 114–115.
17. 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.
18. Mechanism-based bioanalysis and biomarkers for hepatic chemical stress / D.J. Antoine, A.E. Mercer, D.P. Williams, B.K. Park // *Xenobiotica*. – 2009. – № 39(8). – P. 565–577.

Резюме

Труняков М.В., Терьошин В.О. Корекція синдрому оксидативного стресу в хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

Вивчений вплив комбінації гепа-мерц та нуклеїнату на співвідношення показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), сполучений з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Встановлено, що у хворих з ХТГ, сполучений з ХОЗЛ до початку лікування відмічається підвищення концентрації кінцевого продукту ліпопероксидації малонового діальдегіду на тлі зниження показників ферментної ланки системи антиоксидантного захисту. Застосування комбінації гепа-мерц та нуклеїнату обумовлює нормалізацію вивчених показників у обстежених хворих.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, ліпопероксидація, антиоксидантний захист, гепа-мерц, нуклеїнат, лікування.

Резюме

Труняков Н.В., Терёшин В.А. Коррекция синдрома оксидативного стресса у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Изучено влияние комбинации гепа-мерц и нуклеината на соотношение показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ). Установлено, что у больных ХТГ на фоне ХОБЛ до начала лечения отмечается повышение содержания в крови конечного продукта липопероксидации малонового диальдегида на фоне снижения активности ферментов системы антиоксидантной защиты. Применение комбинации гепа-мерц и нуклеината обуславливает нормализацию изученных показателей у обследованных больных.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, липопероксидация, антиоксидантная защита, гепа-мерц, нуклеинат, лечение.

Summary

Trunyakov M.V., Teryshin V.O. Syndrome oxidative stress at the patients with chronic toxic hepatitis on background of chronic obstructive lung disease.

Influence of hepa-merc and nucleinat on correlation of lipoperoxidation indexes and antyoxidant system at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on a background chronic obstructive lung disease (COLD) was studied. It was set that to beginning of treatment for the patients of CTH on a background COLD was marked the increase of finish product lipoperoxidation such as malon dialdehyde maintenance on a background decline of antyoxidant system enzymes activity. 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, lipoperoxidation, antioxydant system, hepa-merc, nucleinat, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ