

**ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ІМУНОФАНУ ТА L- АРГІНІНУ
НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ТА ВМІСТ
МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У КРОВІ ХВОРИХ
МОЛОДОГО ВІКУ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ
СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СПОЛУЧЕНИМ З
ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Л.М. Шевченко, Л.М. Іванова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Хронічні захворювання печінки формуються в результаті впливу різноманітних екзогенних і ендогенних чинників [3,4,5]. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) - це друга за частотою ураження печінки патологія після вірусного гепатиту [3,7]. У процесі формування хронічної печінкової патології порушується проникність мембран гепатоцитів, їхні осмотичні властивості, погіршуються функція синтезу білка та гемодинаміка в печінці [7,8,10].

Попередження розвитку захворювань серцево-судинної системи, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), залишається однією з найважливіших задач у теперішній час, особливо для України [9,12,13]. Це пов'язано, перш за все, з різким зростанням інвалідизації та смертності від серцево-судинних захворювань серед осіб молодого та працездатного віку [14]. Профілактика та лікування ІХС тісно пов'язана з проблемою розвитку атеросклерозу, в патогенезі якого важливу роль мають порушення з боку печінки [1,6,11]. Атеросклероз характеризується багатьма ознаками, які відповідають хронічному запаленню: активація ендотелію, його взаємодія з лімфоцитами, моноцитами, що обумовлює продукцію цитокінів із формуванням атеросклеротичної бляшки [2]. З іншого боку, у пацієнтів із високим вмістом ліпопротеїдів спостерігається порушення функції імунного гомеостазу, а саме змінюється реактивність імунокомпетентних клітин [1,9,13]. У хворих із гіперхолестер-

инемією встановлено порушення рецепторозалежної та ендотеліозалежної релаксації судин [14]. Зменшення внутрішньоклітинного вмісту L-аргініну приводить до зменшення реактивності судин [11]. Отже, взаємозв'язок між ураженнями печінки і хворобами серцево-судинної системи відмічено давно, однак не всі його механізми з'ясовані остаточно.

Для лікування хворих молодого віку з НАСГ в сполученні з ІХС нашу увагу привернула можливість використання імунофану, який має імуномодулюючу та протизапальну дію. Застосування L-аргініну у таких хворих відновлює ендотеліальну функцію, що сприяє підтримці балансу азоту та гомеостазу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини: "Клініко-патогенетичні особливості у хворих на ІХС, сполучену з хронічною патологією печінки невірусного генезу та їх корекція" (№ держреєстрації 0106U009526).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації імунофану та L-аргініну на цитокіновий профіль та вміст метаболітів оксиду азоту у крові хворих молодого віку на неалкогольний стеатогепатит в сполученні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходились 120 хворих на НАСГ в сполученні з ІХС, віком від 18 до 45 років. Серед обстежених пацієнтів переважали жінки 1,5:1. Діагноз НАСГ встановлювали відповідно до сучасної класифікації та стандартів лікування захворювань внутрішніх органів (2005). Діагноз ІХС встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999) та класифікації, затвердженою на IV Національному конгресі кардіологів України (2000).

У всіх хворих з'ясовували скарги, анамнез, проводили об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Хворих розподілили на дві групи: основну (69 осіб) та зіставлення (51 особа), що були рандомізовані за статтю, віком,

тривалістю та частотою загострень НАСГ. Пацієнти обох груп отримували аспірин, статини, інгібітори АПФ, β -адреноблокатори (після інфаркту міокарда), що призначаються хворим з ІХС, та стандартну терапію НАСГ - дієту, ентеросорбенти, есенціальні фосфоліпіди, антиоксиданти, урсодезоксихолеву кислоту. Хворим основної групи додатково призначали імунофан та L-аргінін. Імунофан вводили по 1,0 мл 0,05% розчину 1 раз на добу внутрішньом'язово через день 10 ін'єкцій. L-аргінін призначали по 1 пігульці (500 мг) 3 рази на день за 30-40 хв. до їжі впродовж 1 міс.

Отримані результати та їх обговорення

Клінічними проявами НАСГ в обстежених хворих з коморбідною патологією було формування астеничного синдрому, який проявлявся втомлюваністю, загальною слабкістю, зниженням працездатності, і зустрічався у 115 (96%) пацієнтів. Суб'єктивними ознаками у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС були біль в правому підребер'ї різного характеру та інтенсивності (76,4%), диспептичні прояви у вигляді гіркоти та металевого присмаку у роті (39%). При об'єктивному обстеженні відмічалися обкладення язика брудним нальотом (62%), субіктеричність склер (35%) або симптом Високовича (19%), помірна гепатомегалія (100%).

До початку лікування біохімічні зсуви у більшості пацієнтів характеризувалися наявністю помірно вираженого синдрому цитолізу, а також у 39% хворих спостерігалася гіпоальбумінемія і у 48% - гіпербілірубінемія. У хворих молодого віку з ІХС при мінімальних клінічних ознаках ураження печінки при УЗД виявлені ознаки жирової інфільтрації печінки та її гіперехогенність.

Пацієнти з розглядаємою коморбідною патологією в 71,3% відмічали обтяжену кардіологічну спадковість. У цих хворих спостерігалися типові ангинозні напади, а також кардіалгії. При ЕКГ-дослідженні у 49,1% осіб виявлено наявність порушень ритму та провідності, за результатами велоергометричного тесту в 38 (31,7%) хворих було діагностовано I ФК стабільної стенокардії, у 82 (68,3%) - II ФК.

У 46,8% хворих із стабільною стенокардією I ФК з однаковою частотою діагностувалася гіперліпідемія (ГЛП) як Іа типу, так і ГЛП Іб типу. У 73,5% пацієнтів з II ФК спостерігалися порушення обміну ліпідів, з них у 55,8% хворих виявлено переважно ГЛП Іб типу. У 59,3% хворих з інфарктом міокарда в анамнезі зустрічалися зміни в ліпідному спектрі крові, з яких переважала ГЛП Іб типу (46,6%).

Імунологічні зсуви в обстежених хворих характеризувалися дисбалансом цитокінів з про- (IL-1 β , ФНП α) та протизапальною (IL-4) дією. Відмічалася зростання рівня IL-1 β у крові в 2,7 рази, а ФНП α - у 3,2 рази. Водночас спостерігалася помірне підвищення концентрації протизапального цитокіну IL-4 в 1,4 рази.

Ендотеліальна дисфункція у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС проявлялася зростанням вмісту ендотеліна-1 (ЕТ-1) на тлі зменшення концентрації сумарних кінцевих метаболітів оксиду азоту (NO). Рівень концентрації ЕТ-1 зростав у середньому в 1,5 рази. Концентрація кінцевих метаболітів оксиду азоту в крові пацієнтів із сполученою патологією достовірно знижувалася в 1,5 рази, при цьому більш суттєво за рахунок нітрат-аніону (NO $_3$).

Повторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що у 91,3% хворих основної групи (яка додатково отримувала імунофан та L-аргінін) досягнута стійка клінічна ремісія, а у решти - значне покращення стану здоров'я з тенденцією до нормалізації лабораторних показників. В той же час у хворих групи зіставлення клінічна ремісія спостерігалася тільки в 62,6% випадках, а у 38,8% хворих виявилася покращення самопочуття без вірогідної динаміки лабораторних та інструментальних показників. Больовий синдром з локалізацією в правому підребер'ї та астеничний синдром у хворих основної групи зникали на 2-3 дні раніше, диспептичний синдром зменшувався або був відсутній в основній групі на 4-5 днів раніше у порівнянні з групою зіставлення. Суб'єктивне покращення самопочуття у хворих основної групи підтверджувалось даними об'єктивного обстеження:

болісність при пальпації в правому підребер'ї зникала на 4-6-у добу від початку прийому запропонованої терапії.

При аналізі ехокардіограм у пацієнтів, які до загальноприйнятого лікування додатково отримували комбінацію імунофану та L-аргініну, була виявлена позитивна динаміка показників. Так, наприкінці лікування зареєстровано зменшення розмірів лівого шлуночка та достовірне покращення його скоротливої функції зі збільшенням фракції викиду, однак у хворих з інфарктом міокарда в анамнезі відмічалася лише тенденція до поліпшення цих показників.

Додаткове введення імунотропного препарату та донатору NO хворим основної групи сприяло більш скорішій нормалізації біохімічних та імунологічних показників. У хворих основної групи відмічалася пригнічення цитолітичних процесів у гепатоцитах, тоді як в групі зіставлення після завершення лікування зберігалися певні порушення. Водночас в основній групі відбувалося зниження рівню холестерину та нормалізація ліпідного спектру крові.

Після завершення лікування у хворих на НАСГ в сполученні з ІХС відмічалася позитивна динаміка функціонального стану судинного ендотелію за результатами дослідження концентрації ET-1 у плазмі крові та вмісту метаболітів NO. Так, у хворих основної групи рівень ET-1 у плазмі крові знизився у порівнянні з початковим в 1,4 рази, тоді як в групі зіставлення - лише в 1,2 рази. Поряд з цим, у хворих основної групи спостерігалася зростання концентрації нітрит- та нітрат-іонів в 1,4 рази кожного, тому рівень сумарного кінцевого метаболіту NO₃ підвищувався до нижньої межі норми. В групі зіставлення зростання вмісту метаболітів NO у крові було більш повільним, тому концентрація їх залишалася вірогідно нижче норми на 19%. Таким чином, лікування з включенням комбінації імунофану та L-аргініну зменшувало ендотеліальну дисфункцію у хворих із коморбідною патологією.

В основній групі хворих спостерігалася чітко виражена тенденція до ліквідації дисбалансу цитокинів - суттєве зниження рівня прозальних (IL-1 β , ФНП α) та помірне зменшення концентрації протизапального (IL-4) цитокину.

За даними диспансерного нагляду на фоні проведеної імунореабілітації у 89,2 % пацієнтів основної групи на протязі року зберігалася стійка клінічна ремісія НАСГ. У групі зіставлення тривалість клініко-лабораторної ремісії впродовж 1 року зберігалася лише у 40,0% хворих. Тривалість збереження лабораторних показників на досягнутому під час лікування рівні складала у середньому до $7,2 \pm 0,4$ місяців в основній групі та лише $2,1 \pm 0,2$ місяця в групі зіставлення.

Висновки

1. У 71,3% хворих молодого віку з НАСГ в сполученні з ІХС в клінічній картині НАСГ мали місце болі в правому підребер'ї, диспепсичні прояви у вигляді гіркоти та металевого присмаку у роті, обкладення язика нальотом, субіктеричність склер, помірна гепатомегалія, сонографічні ознаки жирової інфільтрації печінки з гіперехогенністю.

2. В клінічній картині ІХС на тлі типових ангинозних нападів відмічалися кардіалгії, порушення ритму та провідності. У 31,7% хворих було діагностовано I ФК стабільної стенокардії, у 68,3% - II ФК. У осіб з II ФК стабільної стенокардії в порівнянні з I ФК спостерігалось подальше збільшення порожнини лівого шлуночку, злихнення фракції викиду ($p < 0,05$). У пацієнтів із стабільною стенокардією I ФК діагностувалася ГЛП як Па типу, так и ГЛП IIб типу; у 55,8% хворих із стабільною стенокардією II ФК виявлено переважно ГЛП IIб типу. Відмічалася позитивна кореляція між рівнем ЗХС та ХС ЛПНЩ ($r = +0,94$), ЗХС и ХС ЛПДНЩ ($r = +0,79$). У хворих із стабільною стенокардією II ФК та з ІМ в анамнезі реєструвалося зниження ХС ЛПВЩ, що асоціюється з прискореним розвитком атеросклеротичних процесів. У хворих основної групи наприкінці лікування знизився рівень ХС ($p < 0,05$), ХС ЛПНП ($p < 0,05$), ТГ ($p < 0,05$), підвищувався рівень ХС ЛПВП.

3. У хворих із коморбідною патологією концентрація ET-1 зростала в 1,5 рази ($p < 0,05$), а вміст сумарних кінцевих метаболітів NO достовірно знижувався в 1,5 рази ($p < 0,05$), тобто спостерігалася ендотеліальна дисфункція. Включення комбінації імунофану та L-аргініну до комплексу лікування обумов-

лювало нормалізацію вмісту ET-1, який у хворих основної групи знижувався в середньому в 1,37 рази, досягаючи верхньої межі норми, в той час, як у хворих групи зіставлення залишався в 1,24 рази вищим за норму ($p < 0,05$). Підвищення продукції NO свідчило про ендотелійпротективний ефект цього комплексу препаратів.

4. У хворих із сполученою патологією спостерігався дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів, який характеризувався підвищенням концентрації прозапальних (IL-1 β - в 2,4 рази та ФНП α - в 3,5 рази) цитокінів стосовно норми ($p < 0,01$) при помірному зростанні рівня протизапального (IL-4) цитокіну в крові в 1,2 рази ($p < 0,05$). Запропонований комплекс препаратів сприяв зниженню вмісту в крові прозапальних цитокінів (IL-1 β в 1,8-2,0 та ФНП α - в 1,6 разів, $p < 0,01$) і нормалізації рівня протизапального (IL-4) цитокіну.

5. Позитивний вплив комбінації імунофану та L-аргініну на клінічний перебіг відмічався у 91,1% хворих молодого віку основної групи з НАСГ в сполученні з ІХС і проявлявся у більш швидкому, ніж у хворих зі стандартними схемами лікування, зменшенні проявів астеничного, больового, диспептичного, кардіального синдромів, досягненні стійкої (один рік та більше) клінічної та лабораторної ремісії. В групі зіставлення клініко-біохімічна ремісія впродовж одного року тривала лише у 40,0% пацієнтів ($p < 0,05$).

Література

1. Азизов В.А., Джамілов Р.Р. Взаимосвязь между функциональным состоянием камер сердца и степенью сердечной недостаточности у больных постинфарктным кардиосклерозом // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 45-48.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М., Триада-Х, 2000. - 412 с.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. - М: М-Вести, 2002. - 327 с.
4. Войнова Л.В. Статистический анализ заболеваний печени // Архив патологии. - 2006. - Т. 61, № 4. - С. 95-97.

5. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентерол. і гепатол. - 2000. - № 1. - С.17-20.

6. 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.

7. Ивашкин В.Т., Бугверов А.О. Клиническая гепатология сегодня и завтра // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 1. - С. 4-8.

8. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Бондаренко О.Ю. Процессы апоптоза и пролиферации при патологии желудочно-кишечного тракта и печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2002. - № 6. - С. 38-43.

9. Лутай М.І. Профілактика і лікування ішемічної хвороби серця // Нова медицина. - 2002. - № 3. - С. 30-35.

10. Харченко Н.В., Черненко В.В. 14-я Объединенная европейская гастроэнтерологическая неделя // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 6 (32). - С. 100-102.

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

12. Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of European Society of Cardiology // Europ. Heart J. - 2006. - Vol. 27, № 11. - P. 1341-1381.

13. Evaluation of patterns of perfusion and metabolism in dobutamin-responsive myocardium / Sawada S., Eisentr G., Segar D.S. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 29. - P. 55-61.

14. Relation of initial infarct size to extent of left ventricular remodeling in the year after acute myocardial infarction / Wee P.C., Christian T.F., Hirose K. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 25. - P. 567-573.

Резюме

Шевченко Л.М., Іванова Л.М. Вплив комбінації імунофану та L- аргініну на цитокиновий профіль та вміст метаболітів оксиду азоту у крові хворих молодого віку з неалкогольним стеатогепатитом, сполученим з ішемічною хворобою серця.

У хворих молодого віку з НАСГ в сполученні з ІХС в клініці мали місце астеничний, больовий, диспептичний, кардіальний синдроми. В патогенезі коморбідної патології визначалися порушення ліпідного обміну, ендотеліальної функції, вмісту оксиду азоту, цитокинового профілю, скоротливої функції міокарда. Включення до традиційної терапії комплексу імунофану та L-аргініну сприяло ліквідації або зменшенню клініко-лабораторних та інструментальних порушень.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, цитокіни, оксид азоту, імунофан, L-аргінін.

Резюме

Шевченко Л.Н., Іванова Л.Н. Влияние комбинации иммунофана и L- аргинина на цитокиновый профиль и содержание метаболитов оксида азота в крови больных молодого возраста с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с ишемической болезнью сердца.

У больных молодого возраста с НАСГ в сочетании с ИБС в клинической картине имели место астенический, болевой, диспептический, кардиальный синдромы. В патогенезе коморбидной патологии определялись нарушения липидного обмена, эндотелиальной функции, содержания оксида азота, цитокинового профиля, сократительной функции миокарда. Включение в традиционную терапию комплекса иммунофана и L-аргинина способствовало ликвидации или уменьшению клинико-лабораторных и инструментальных нарушений.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, цитокины, оксид азота, иммунофан, L-аргинин.

Summary

Shevchenko L.M., Ivanova L.N. Influence of combination of immunofan and L-arginin on cytokine profile and maintenance of nitrogen oxide in blood of young patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with ischemic heart disease.

In the young patients with nonalcoholic steatohepatitis in combination with ischemic heart disease the asthenic, pain, dyspeptic, cordial syndromes were diagnosed in the clinical picture. Disorders of lipid metabolism, endothelial function, maintenance of nitrogen oxide, cytokine profile, retractive function of myocardium were determined in pathogenesis of co-morbid pathology. Plugging of the complex of immunofan and L-arginin to the traditional therapy promoted in liquidation or diminishing of clinic-laboratory and instrumental disorders.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, cytokines, nitrogen oxide, immunofan, L-arginin.

УДК 615.322;547.458.583.683.2613:26

ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З НАДЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ КАПУСТИ БРОККОЛІ

Н.М. Щукіна, О.М. Гладченко, Л.М. Малоштан
Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

Виразкова хвороба (ВХ) - поліетіологічне хронічне рецидивуюче захворювання з поліциклічним перебігом, яке характеризується наявністю дефектів та виявлень, порушенням моторної та секреторної функцій та завжди має у своїй основі запалення слизової оболонки шлунка (СОШ) та/або дванадцятипалої кишки [4, 6, 7, 8]. Зростаючі вимоги сучасної терапії виразкової хвороби, та широке розповсюдження захворювання, робить пошук та створення нових високоефективних і безпечних противиразкових препаратів рослинного походження актуальним [9, 12]. Об'єктом нашого дослідження був сухий екстракт з надземної частини капусти брокколі. Капуста брокколі (*Brassica oleracea* L.var. *italica* Plenck) овочева культура, яка достатньо поширена і культивується на території України [1].

Основними біологічно активними речовинами, що обумовлюють фармакологічні ефекти капусти Брокколі є велика кількість вітамінів В₁, В₂, С, РР, В₆, Е, фітонцидів, що мають фунгіцидну та бактерицидну властивості. Надземна частина капусти містить органічні кислоти (яблучну, глюкуронову, бурштинову та ін.), флавоноїди, дубильні речовини, гідроксікочичну кислоту, а також індол - які підвищують ефективність систем детоксикації [2, 3, 11].

Метою проведених експериментів було дослідження сухого екстракту з надземної частини капусти брокколі, у якості противиразкового засоба, на моделях експериментальних виразок у щурів, та вивчення впливу екстракту на моторну фун-