

# Стан функції печінки та системи імунного захисту в процесі етіотропного лікування незоспінтальної пневмонії

Одними з найпоширеніших захворювань людства протягом останніх десятиліть залишаються хвороби органів дихання [2, 6]. Згідно з даними резолюції IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (20-22 жовтня 2008 р., м. Київ), захворюваність на пневмонію зросла на 7,04%, а смертність унаслідок цієї хвороби – на 20,51%. Від незоспінтальної пневмонії (НП) у світі щорічно помирає близько 2 млн людей, що становить 4-7% усіх хворих [3]. Летальність під час НП без супутньої патології настає в 1-3% осіб молодого та середнього віку. У пацієнтів старших вікових груп за наявності супутніх захворювань, а також у випадку важкого перебігу НП цей показник становить 15-30% [7]. У США НП щорічно діагностують у 3-4 млн хворих [1], із яких близько 900 тис. госпіталізують, а в країнах Європосоюзу кількість пацієнтів із НП перевищує 4,2 млн осіб на рік [3].

У разі діагнозу НП застосування антибіотиків є основою лікування таких хворих. Проте не слід забувати про «зворотну сторону медалі» антибіотикотерапії, а саме про її гепатотоксичність. Особливо гостро стоїть проблема лікарської гепатотоксичності в XXI ст. – в епоху широкого й не завжди виправданого з точки зору медичних показань застосування антибіотиків.

Медикаментозні ураження печінки є актуальною проблемою гепатології та клініки внутрішніх хвороб у цілому. Більше тисячі препаратів, що застосовують в країнах Західної Європи, є причиною 2-5% випадків усіх госпіталізацій із приводу жовтяниці [5].

Тому до стандартного комплексного лікування НП варто було б додати гепатопротектори, зокрема рослинного походження, завдяки їх безпечній дії та здатності впливати одразу на кілька патогенетичних ланок захворювання [4]. Серед лікарських рослин цієї групи найпопулярніша розторопша плямиста, активним діючим компонентом якої є надзвичайно поширений у природі силімарин – комплекс 4 флавоноїдів, основним із яких є силібінін (80-90% екстракту). Оскільки силімарин підлягає ентерогепатичній рециркуляції, концентрація його в клітинах печінки в 100 разів вища, ніж у плазмі крові. Тому основним показанням до його застосування є гепатологічні захворювання. Найактивнішим компонентом силімарину є силібінін, який перешкоджає проникненню токсичних речовин (продуктів перекисного окислення ліпідів та вільних радикалів) у клітину печінки та збільшує кількість антиоксидантів – глутатіону та супероксиддисмутази. Завдяки стимуляції біосинтезу білка та фосфоліпідів, а також підсиленню у них регенерації ушкоджених гепатоцитів і біосинтетичних процесів, силібінін забезпечує мембраностабілізуючий та метаболічний механізми дії. Крім того, силімарин має виражений протизапальний ефект, що полягає у пригніченні синтезу й активності низки медіаторів запалення, таких як ядерний фактор каппа В (NF-κB), лейкотриєн (ЛТ) В4 та інші, а також у гальмуванні міграції нейтрофілів до місця запалення. Доведено також позитивний вплив розторопші на жовчовивідну функцію печінки за рахунок поліпшення епітелію жовчних протоків, зменшення в'язкості печінкової жовчі та покращення її виділення [11].

На фармакологічному ринку України зареєстровано багато препаратів розторопші плямистої, одним із яких є Карсил Форте виробництва компанії «Софарма».

На нашу думку, більш глибокого вивчення потребує вплив плейотропних ефектів силімарину не лише на стан функції печінки, а й на систему імунного захисту під час медикаментозної корекції НП цефалоспоринами.

Метою цього дослідження є оцінка впливу Карсилу Форте на функцію печінки та систему імунного захисту під час медикаментозної корекції НП цефалоспорином III покоління цефтріаксоном.

## Матеріали та методи

Нами було обстежено 37 пацієнтів із НП. Верифікацію діагнозу НП та його формулювання проводили відповідно до наказу МОЗ України № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» від 19.03.2007 р. [2].

Ці хворі були розділені на 2 групи: I (18 осіб) – зі стандартним комплексним лікуванням НП із застосуванням антибіотикотерапії цефалоспорином III покоління – цефтріаксоном 2 г внутрішньом'язово 1 р/добу протягом 10 днів; у II (19 осіб) комплекс лікування був доповнений додатковим призначенням препарату Карсил Форте, який приймали до їди по 1 капсулі 1 р/добу протягом 21 дня.

До контрольної групи порівняння ввійшли 17 практично здорових осіб без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

Біохімічні дослідження трансаміназ печінки: аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) – проводили за допомогою ферментативних методів; усі названі тести виконувалися на автоматичному біохімічному аналізаторі.

Рівень ЛТ В4, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактора некрозу пухлин α (TNFα) визначали в супернатанті з лімфоцитів периферійної крові методом імуноферментного аналізу на аналізаторі з допомогою реагентів.

Усі дослідження проводилися за єдиною схемою: на момент звернення хворого до клініки та на 21-шу добу з моменту початку лікування. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою методів парної статистики, а також методу відмінності, з використанням t-критерію Ст'юдента, кореляційного та дисперсного аналізу за допомогою комп'ютерної програми.

## Результати

Проведене дослідження показало: у хворих I і II групи показники АСТ, АЛТ до початку лікування практично не відрізнялися від групи здорових добровольців (табл. 1).

Через 21 день після проведення терапії показник АСТ в I групі в цілому виріс на 23,57% (p>0,05), проте цей приріст є недостовірним, оскільки у 2 пацієнтів цієї групи було зафіксоване зростання АСТ більш як у 2 рази порівняно з показниками до лікування. У II групі в результаті доповнення комплексної терапії силімарином показник АСТ практично не змінився (табл. 1). АСТ синтезується

внутрішньоклітинно, і в нормі лише невелика частина цього ферменту потрапляє в кров. У разі пошкодження міокарда чи печінки внаслідок цитолізу цей фермент потрапляє в кров, що виявляється збільшенням його концентрації в крові вже через 5 годин.

Показник АЛТ після проведеного лікування в II групі залишився практично незмінним, проте в I групі зафіксовано його зростання на 53,05% (p>0,05). Цей приріст також є недостовірним, оскільки в 3 пацієнтів I групи виявлено зростання АЛТ більш як у 3 рази, причому у двох із них зафіксовано також збільшення показника АСТ. АЛТ, як і АСТ, синтезується внутрішньоклітинно, проте приріст показника АСТ, який перевищує приріст показника АСТ, є більш характерним для ураження печінки. Коли ж показник АСТ підвищується більше, ніж показник АЛТ, то це, як правило, свідчить про проблеми клітин міокарда.

Показник ГГТ був дещо підвищений до лікування порівняно з групою практично здорових осіб у пацієнтів обох груп: у I на 10,6% (p<0,05), а в II – на 9,63% (p<0,05). Після проведеного лікування у I групі зафіксовано недостовірний приріст значення ГГТ порівняно з даними до лікування на 28,52% (p>0,05), причому він характеризується значним збільшенням цього показника лише у 2 пацієнтів, у яких також було виявлено зростання показників АСТ і АЛТ. У осіб II групи виявлене зниження показника ГГТ на 10,42% (p<0,05). ГГТ – мікросомальний фермент, що бере участь в обміні амінокислот. Джерелом сироваткової активності ГГТ є переважно гепатобіліарна система, тому збільшення значень ГГТ у сироватці є найчутливішим лабораторним показником у разі захворювань гепатобіліарної системи. Невелике зростання показників ГГТ



М.М. Островський

спостерігається у випадках медикаментозної інтоксикації та будь-якого окисного стресу.

Проведені дослідження інтерлейкінового профілю засвідчили, що в практично здорових осіб рівень ЛТ В4 становить 32,1±5,07 пг/мл, TNFα – 93,93±11,83 пг/10<sup>6</sup> клітин (p<0,05), а ІЛ-6 – 9,17±1,03 пг/10<sup>6</sup> клітин (p<0,05; табл. 2).

У пацієнтів I та II груп зафіксоване значне зростання показників ЛТ В4 – в 1,96 та в 1,97 рази відповідно. Після проведеного лікування у хворих I групи цей показник знизився на 34,31% (p<0,05), а в групі з включенням в комплексне лікування Карсилу Форте – на 38,29% (p<0,05; табл. 2).

Показник ІЛ-6 до лікування в I групі був більший у 9,3 рази (p<0,05), ніж у групі здорових добровольців, проте після лікування він знизився в 2,72 рази (p<0,05). У II групі цей показник був вищим у 9,18 рази (p<0,05) порівняно з групою практично здорових осіб. Після лікування він знизився в 4,55 рази (p<0,05; табл. 2).

Значно більшим, ніж у групі практично здорових осіб, був і показник TNFα: в I і II групах – у 1,93 (p<0,05) та в 1,88 (p<0,05) рази відповідно. Після проведеного лікування в I групі це значення знизилося на 26,23% (p<0,05), а в II групі – на 38,22% (p<0,05) порівняно з показниками до лікування (табл. 2).

## Обговорення

Із результатів нашого дослідження випливає, що прийом препарату Карсил Форте з профілактичною метою під час лікування цефалоспоринами III покоління сприяє підтриманню нормальних

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників під час терапії препаратом Карсил Форте у хворих із НП (M±m)

Показник, МО/л	ПЗО n=17	Групи обстежених				p
		I група до лікування n=18	I група після лікування n=18	II група до лікування n=19	II група після лікування n=19	
АСТ	19,46±5,98	20,24±5,31	25,01±17,27*	20,07±5,31	20,15±5,16	<0,05
АЛТ	18,73±5,69	19,02±6,19	29,11±21,41*	19,31±6,12	19,56±5,49	<0,05
ГГТ	30,93±7,83	34,21±8,18	43,96±19,86*	33,91±8,21	30,71±8,04	<0,05

Примітки: \* – різниця показників до та після лікування недостовірною, p>0,05; ПЗО – практично здорові особи.

Таблиця 2. Показники рівня інтерлейкінів у хворих із НП в процесі лікування

Показник, пг/10 <sup>6</sup> клітин	ПЗО (n=17)	Групи обстежених				p
		I група до лікування (n=18)	I група після лікування (n=18)	II група до лікування (n=19)	II група після лікування (n=19)	
ЛТ В4 (пг/мл)	32,1±5,07	62,99±8,13	41,38±7,27	63,17±8,07	38,98±7,90	<0,05
ІЛ-6	9,17±1,03	85,3±5,35	31,4±4,93	84,19±5,29	18,51±1,19	<0,05
TNFα	93,93±11,83	181,28±18,9	133,72±11,94	176,61±19,21	109,11±10,16	<0,05

плазмових рівнів АЛТ, АСТ, ГГТ, що, в свою чергу, забезпечує нормальне функціонування гепатобіліарної системи.

Проведені нами дослідження рівнів цитокінів TNF $\alpha$  та ІЛ-6 виявили, що за НП має місце переважання прозапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними цитокінами. Їх патологіологічна дія направлена на індукцію гарячки, синтез білків гострої фази запалення, ініціальну активацію та проліферацію Т-хелперів, позитивний хемотаксис нейтрофілів і мононуклеарів у вогнище ураження, обмеження запального процесу шляхом підвищення поверхневої прокоагулянтної активності ендотеліальних клітин і зниження експресії тканинного активатора плазміногену, що створює умови для формування захисного фібринового бар'єру [10].

ІЛ-6 – один із білків міжклітинної взаємодії (цитокінів), що секретуються під час запалення. Він виробляється клітинами імунної системи і допоміжними клітинами, що мають імунну дію (моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, ендотеліоцитами, астроцитами та клітинами мікроглії). Під час запалення послідовно секретуються такі цитокіни, як TNF $\alpha$ , інтерлейкін-1 і ІЛ-6 [9]. Потім останній починає пригнічувати секрецію TNF $\alpha$  і інтерлейкіну-1, активувати продукування печінкою білків у гострій фазі запалення й стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, яка сприяє регуляції запального процесу [8]. У цьому розумінні ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін.

Надмірна кількість TNF $\alpha$  опосередковано через ІЛ-6 активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи фіброзу, а також реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин, створюючи замкнене коло прогресування патологічного процесу й розвиток деструкції альвеол і пневмосклерозу [10].

Цитотоксична дія TNF $\alpha$  має комплексну природу, впливає на ендотелій, посилюючи на ньому експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, чинить хемотаксичну дію на різні клітини та стимулює синтез білків гострої фази запалення [12]. TNF $\alpha$  викликає також генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксидрадикалів, а також оксиду азоту. Крім того, пошкодження печінки, що ймовірно виникає під час прийому антибіотиків із гепатотоксичними властивостями, супроводжується утворенням вільних радикалів (активних форм кисню), які пошкоджують клітинні мембрани, білки й ДНК, викликаючи порушення функції та загибель клітин. Силібінін здатний зв'язувати радикали завдяки фенольній структурі і переривати процеси перекисного окислення ліпідів, гальмуючи утворення малонового діальдегіду і підвищене поглинання кисню. Силібінін сприяє значному підвищенню вмісту відновленого глутатіону в печінці, тим самим підвищує захист органу від окисного стресу та підтримує його нормальну дезінтоксикаційну функцію.

Підвищення концентрації прозапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення задля підтримання гомеостазу макроорганізму. Надмірна активація продукції прозапальних цитокінів може призвести до пошкодження печінки, деструкції мембранних структур та пролонгації патологічного процесу за НП.

Застосування силімарину внаслідок стимуляції біосинтезу білка та фосфоліпідів, а також підсилення регенерації ушкоджених гепатоцитів і біосинтетичних

процесів у них будуть забезпечувати мембраностабілізуючий ефект. Крім того, силібінін блокує фосфодіестеразу, що сприяє сповільненню розпаду циклічного аденозинмонофосфату, а отже, стимулює зниження концентрації внутрішньоклітинного кальцію в гепатоцитах і знижує кальційзалежну активацію фосфоліпаз.

Прогресуюче запалення за НП, гіпоксія та порушення мікроциркуляції сприяють дестабілізації імунної відповіді, взаємодії лімфоцитарних субпопуляцій, порушенню взаємодії цитокінів та ЛТ у напрямі пролонгації запалення, тому з метою поглибленого вивчення змін та ролі системи функціональної активності моноцитів у процесі запалення легень нами проведено оцінку спонтанної продукції ними ЛТ В4 на різних стадіях патології.

ЛТ В4 – перший стабільний продукт ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти. Він виробляється мастоцитами, базофілами, нейтрофілами, лімфоцитами й моноцитами. У лейкоцитах ЛТ В4 опосередковує вивільнення лізосомальних ферментів, мобілізацію кальцію і знову ж таки утворення активних сполук кисню (J. Knight, 1993). Нормалізація силімарином рівня ЛТ В4 забезпечує рівновагу окисно-відновних процесів, перекисного окислення ліпідів, що відображається в зменшенні спонтанного продукування моноцитами/макрофагами периферійної крові ЛТ В4. Крім того, силімарин виявляє метаболічні та клітинно-регулюючі ефекти, контролюючи проникність клітинної мембрани, пригнічуючи 5-ліпоксигеназний шлях ключового ферменту конкурентної біотрансформації арахідонової кислоти ліпоксигеназним шляхом, що забезпечує ризку депресію ЛТ В4.

#### Висновок

Препарат Карсил Форте завдяки своїм гепатопротекторним, антиоксидантним, мембраностабілізуючим, метаболічним та імуномодулюючим властивостям доцільно використовувати в комплексному лікуванні НП з профілактичною гепатопротекторною метою.

#### Література

1. Мельник В.П. Особливості клінічного перебігу негоспітальної пневмонії при супутньому інфікуванні *Chlamydia pneumoniae* / В.П. Мельник, Д.С. Разборов, О.А. Сірош // Український пульмонологічний журнал – 2003. – № 1. – С. 47-49.
2. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
3. Негоспітальна пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації) / Ю.І. Фещенко та ін. // Український хіміотерапевтичний журнал – 2001. – № 3 – С. 58-64.
4. Савустьянов А.В. Современные тенденции применения гепатопротекторов / А.В. Савустьянов // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 13-14. – С. 8.
5. Скрыпник И.Н. Проблема гепатотоксичности антибактериальных препаратов с точки зрения современной медицины / И.Н. Скрыпник // Здоров'я України – 2009. – № 7. – С. 36-37.
6. Фещенко Ю.І. Основні тенденції епідеміологічної ситуації з туберкульозу та неспецифічних хвороб органів дихання в Україні / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал. – 1996. – № 4. – С. 5-9.
7. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 99-117.
8. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler et al. // Blood. – 1990. – № 75. – P. 7.
9. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways / S.J. van Deventer et al. // Blood. – 1990. – № 76 (2520). – P. 6.
10. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes / C. Watson et al. // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – № 1. – P. 112-119.
11. Role of Endogenous Nitric Oxide in TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  Generation in Hepatic Ischemia-Reperfusion / L. Peitan et al. // Shock. – 2000. – № 13 (3). – P. 217-223.
12. Zang M. Tumor necrosis factor / M. Zang, K.J. Tracey // The cytokine hand book. – New York: Academic press. – 1998. – Vol. 3. P. 515-548.

# КАРСИЛ® –

## надасть печінці нових сил!

Показання до застосування\*:

- ✓ Токсичні ураження печінки: для підтримуючого лікування у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки або цирозом печінки

Дія – гепатопротекторна та антитоксична

Карсил® Форте –  
гепатопротектор із зручною  
кратністю прийому!

ПАНАЦЕЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2010

Представництво АД «Софарма» в Україні  
пр. Московський, д. 9, 4 корпус,  
2 этаж, офіс 4-203  
Київ, 04073,  
тел./факс: +38 (044) 351-1369/70/71