

К.О. Бобкович

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРДІОФІТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ТА СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, кардіофіт, лікування.

Резюме. Досліджено антиоксидантні властивості кардіофіту в пацієнтів на хронічну серцеву недостатність та супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Встановлено, що за наявності супутнього хронічного обструктивного захворювання легень процеси пероксидного окиснення ліпідів та білків значно посилюються та прогресує виснаження антиоксидантних властивостей крові. Застосування кардіофіту суттєво усуває ці порушення.

Вступ

Одним із важливих напрямків сучасної терапевтичної науки є лікування поліморбідних станів. Особливо актуальною постає ця проблема у випадку сумісного перебігу найбільш поширених

захворювань дорослого населення розвинутих країн - ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [13], досягаючи в осіб старших вікових груп показника 53-62% [5]. У виникненні цих

нозологічних одиниць велику роль відіграє генетична схильність та спільні фактори ризику: несприятливі умови зовнішнього середовища, активне та пасивне куріння, алкоголізм, літній вік, чоловіча стать [14]. Поєднаний перебіг обох захворювань вважають "хворобою століття" [5].

Тісні патофізіологічні взаємовідносини об'єднують зазначені дві системи в так звану "кардіореспіраторну систему", в рамках якої виникає своєрідне "порочне коло" - хронічний бронхіт, посилюючи ішемічні процеси в міокарді, прискорює розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН), застійні явища в легенях, що, у свою чергу, негативно відбивається на функції дихання і подальшому прогресуванні бронхіту [4,10].

У процесі лікування виникає низка проблем, пов'язаних із тим, що одні з препаратів першої лінії при лікуванні ХСН - нейрогормональні модулятори можуть негативно впливати на перебіг хронічного бронхіту, зокрема, β -адреноблокатори провають розвиток бронхоспазму, а побічним ефектом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) є кашель за рахунок збільшення рівня брадикініну [2,8]. Це зумовлює пошук нових перспективних засобів, які б допомагали в корекції клінічних проявів захворювань та біохімічних зсувів і не викликали небажаних побічних впливів. Доцільним у даному контексті є використання багатоскладових фітозасобів.

Мета дослідження

Вивчити вплив комбінованого препарату рослинного походження кардіофіту на клінічний перебіг, процеси пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантні властивості крові в пацієнтів із ХСН ішемічного генезу та супутнім ХОЗЛ.

Матеріал і методи

Обстежено 94 хворих на ІХС із явищами ХСН II-III функціонального класу (ФК) з збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Із них у 42 пацієнтів діагностовано супутні ХОЗЛ у стадії помірного загострення чи нестійкої ремісії (група А), у 52 - ізольоване ураження серцево-судинної системи (група Б). Середній вік хворих становив $57,4 \pm 1,3$ року, співвідношення чоловіки:жінки - 1,3:1. У кожній групі пацієнтів виділено контрольну підгрупу, хворі якої отримували загальноприйнятну терапію: в разі ХСН ішемічного генезу - інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (берліприл), β -адреноблокатор (бісопролол), сечогінні (верошпірон), нітрати (для усунення ангінального синдрому), а за супутнього ХОЗЛ - додатково призначали інгаляційний бронходилататор беродуал і відхаркувальний препарат амброксол; та ос-

новну підгрупу, в якій до лікувального комплексу як ад'ювантний засіб призначали препарат кардіофіт (ТОВ фірма "ЕЙМ", м. Харків) у дозі 5 мл тричі на день за 30 хв до їжі впродовж 12-16 днів. Пацієнти обох груп репрезентативні між собою у віково-статевому відношенні та тяжкістю захворювань.

Кардіофіт є 40% настояюю конвалії травневої, квіток глоду, валеріани лікарської, м'яти перцевої, буркуну, кропиви, горицвіту весняного, омели білої, бузини чорної, каштану кіньського, кропиви собачої, солодцю голого, чебрецю, аморфи чагарникової.

Визначали стан процесів пероксидного окиснення за інтенсивністю окиснювальної модифікації білків (ОМБ) [9] та рівнем малонового альдегіду (МА) [11]. Стан протирадикальних систем оцінювали за активністю каталази (К) [7], церулоплазміну (ЦП) [6], глутатіону відновленого (ГВ) [12] та глутатіонпероксидази [1]. Статистична обробка результатів дослідження проводилася шляхом визначення середніх величин, похибки середнього, t-критерію Стьюдента за програмою "Biostat" [3].

Обговорення результатів дослідження

При оцінці клінічного перебігу захворювання встановлено, що додаткове призначення до базисних схем кардіофіту зумовило прискорення на 3-4 доби регресу клінічних проявів з боку ураження серцево-судинної системи: загальної слабкості, задишки, набряків, болу в ділянці серця, дратівливості, втомлюваності порівняно з пацієнтами контрольної групи та на 2-3 доби зменшення клінічних проявів із боку респіраторної системи: зменшення кашлю, покращання відходження та зниження кількості харкотиння в пацієнтів із супутніми ХОЗЛ.

Аналізуючи зміни пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), виявлено вірогідне підвищення в крові пацієнтів із ХСН рівнів МА порівняно з групою здорових осіб (табл.). Причому активація була вірогідно більшою в осіб із супутніми ХОЗЛ. Вміст МА на початку лікування в осіб з ізольованим ураженням серцево-судинної системи становив близько $14,7 \pm 0,71$ нмоль/мл еритроцитів, а в пацієнтів із супутніми ХОЗЛ - $17,36 \pm 0,54$ нмоль/мл еритроцитів ($p < 0,01$), що вірогідно перевищувало показник групи здорових осіб - $7,05 \pm 0,26$ нмоль/мл еритроцитів. Результати дослідження продемонстрували, що в умовах оксидантного стресу, який виникає при ХСН, активуються не лише процеси ПОЛ, але й ОМБ. Аналогічно до збільшення вмісту МА наростання ОМБ відбувалося з вірогідними змінами до показників у групі здорових осіб (табл.).

Показники пероксидного окиснення ліпідів і білків та антиоксидантні властивості крові у пацієнтів на ХСН ішемічного генезу та супутнім ХОЗЛ в умовах курсового прийому кардіофіту ($M \pm m$, p , n)

Показник	Здорові, n=15	Контрольна група (стандартна терапія), n=39				Основна група (стандартна терапія + кардіофіт), n=55			
		ХСН		ХСН+ХОЗЛ		ХСН		ХСН+ХОЗЛ	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МА, нмоль/мл еритроцитів	7,05±0,26	14,7±0,71 $p_1 < 0,001$	11,3±0,48 $p_3 < 0,001$	17,36±0,54 $p_2 < 0,01$	15,88±0,64 $p_3 > 0,05$	14,81±0,63 $p_1 < 0,001$	9,85±0,44 $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	17,41±0,39 $p_2 < 0,01$	14,9±0,56 $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$
ОМБ, ммоль/г білка	1,45±0,013	1,66±0,048 $p_1 < 0,01$	1,59±0,038 $p_3 > 0,05$	1,8±0,034 $p_2 < 0,05$	1,74±0,041 $p_3 > 0,05$	1,665±0,051 $p_1 < 0,01$	1,48±0,031 $p_3 < 0,01$ $p_4 < 0,05$	1,79±0,033 $p_2 < 0,05$	1,68±0,037 $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
ГВ, ммоль/л крові	0,963±0,01	0,691±0,011 $p_1 < 0,001$	0,744±0,015 $p_3 < 0,01$	0,634±0,014 $p_2 < 0,01$	0,679±0,016 $p_3 < 0,05$	0,694±0,08 $p_1 < 0,001$	0,807±0,012 $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,01$	0,64±0,013 $p_2 < 0,01$	0,711±0,02 $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$
ГП, нмоль Г-SH / хв гHb	151,4±7,32	220,9±9,4 $p_1 < 0,001$	198,7±8,45 $p_3 > 0,05$	256,4±6,51 $p_2 < 0,01$	239,7±7,61 $p_3 > 0,05$	221,59±8,7 $p_1 < 0,001$	191,4±8,42 $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$	255,8±7,37 $p_2 < 0,01$	231,4±6,53 $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
Каталаза, мкмоль/хв гHb	143,9±8,4	108,5±6,3 $p_1 < 0,01$	127,8±5,8 $p_3 < 0,05$	94,3±6,5 $p_2 > 0,05$	110,3±7,4 $p_3 > 0,05$	107,9±8,1 $p_1 < 0,01$	135,1±4,9 $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$	95,1±6,3 $p_2 > 0,05$	123,0±8,8 $p_3 < 0,05$ $p_4 > 0,05$
ЦП, мг/л	280,58±11,15	366,5±9,4 $p_1 < 0,001$	342,4±8,5 $p_3 < 0,05$	390,4±6,1 $p_2 < 0,05$	374,1±9,7 $p_3 > 0,05$	367,8±7,9 $p_1 < 0,001$	320,8±6,1 $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$	389,9±6,8 $p_2 < 0,05$	359,4±8,1 $p_3 < 0,01$ $p_4 > 0,05$

Примітка. p_1 - вірогідність різниці порівняно з показниками практично здорових осіб; p_2 - вірогідність різниці між показниками пацієнтів на ХСН та ХСН + ХОЗЛ; p_3 - вірогідність різниці між показниками до і після лікування в одній групі; p_4 - вірогідність різниці між показниками після лікування в основній та контрольній підгрупах

Повторне визначення рівня МА наприкінці двотижневого курсу лікування свідчило про здатність кардіофіту суттєво пригнічувати процеси ПОЛ. У пацієнтів із ХСН вміст МА знизився на 23,13% у контрольній підгрупі та на 33,5% в основній підгрупі, з вірогідною міжгруповою різницею. В осіб із ХСН та ХОЗЛ динаміка лікування була виражена дещо слабше, що свідчить про вищий ступінь розладів у зазначеній категорії хворих.

Як показали результати лікування, базисний комплекс не сприяв вірогідному зниженню процесів ОМБ у пацієнтів із ХСН та за умов супутнього ураження респіраторної системи. Додаткове призначення кардіофіту зумовило вірогідне зниження рівня ОМБ в осіб обох груп до та після лікування, а в пацієнтів з ізольованою ХСН - порівняно з контрольною підгрупою.

Однією з найважливіших ланок антиоксидантного захисту є система глутатіону, яка забезпечує інгібування вільнорадикальної стадії ПОЛ, впливає на активність прооксидантів, руйнує пероксиди нерадикальним механізмом, взаємодіє з непероксидними продуктами окиснення. В ході дослідження виявлено зниження рівня глутатіону відновленого (ГВ) та наростання активності ферменту глутатіонпероксидази (ГП) (табл.). До того ж ці зміни були чіткіше вираженими в пацієнтів із ХСН та ХОЗЛ.

Зниження рівня ГВ відбувалося в протизагаду описаним раніше змінам рівня МА та ОМБ. Проте, після проведеного курсу відмічено суттєве наростання досліджуваного показника в усіх групах обстежених хворих. Останнє стосувалося пацієнтів із ХСН різного ступеня проявів як в основній групі, так і в групі контролю, що свідчить про достатні компенсаторні можливості глутатіонової системи антиоксидантного захисту. Водночас у хворих, які приймали кардіофіт, виявлене вірогідно краще відновлення глутатіону з окисненої форми.

Збільшення активності глутатіонпероксидази в еритроцитах, виявлене на початку лікувального процесу, змінювалося поступовим зниженням упродовж 12-18 днів. При цьому динаміка була менш вираженою. Включення кардіофіту до базисного комплексу зумовило вірогідне зниження ГП у групі пацієнтів із ХСН відносно як вихідних величин, так і показників контрольної групи. Однак у категорії обстежуваних осіб із ХСН та ХОЗЛ зменшення показника було помірним без вірогідної різниці з групою пацієнтів, що знаходилися на традиційній схемі лікування.

Подальший аналіз продемонстрував зниження каталазної активності в еритроцитах із вірогідною різницею до показників групи здорових осіб, яке поєднувалось із зростанням рівня ГП. Це може свідчити про взаємодоповнювальну дію двох ферментних систем. Базисний комплекс зумовив

вірогідний приріст активності каталази лише у хворих із недостатністю серця ішемічного генезу. У пацієнтів основних підгруп при курсовому лікуванні осіб із ХСН та ХСН та супутніми ХОЗЛ із додаванням кардіофіту зростання показника зареєстровано лише відносно показників на початку терапії.

При аналізі параметрів церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові встановлено компенсаторне підвищення його в осіб із ХСН, більш виражене у пацієнтів із супутнім ураженням дихальної системи (табл.). Після проведеного лікування в усіх групах хворих відмічено тенденцію до зменшення вмісту ЦП. В основних підгрупах встановлено значне вірогідне зниження показника без досягнення рівня нормальних величин.

Таким чином, динаміка досліджуваних біохімічних параметрів свідчить про антиоксидантні властивості кардіофіту, які можна пояснити великим вмістом флавоноїдів у рослинних складниках препарату - кверцетин, лютеолін, вітексин, гіперозид. Зокрема, доведено в досліджах "in vitro" прямі протиокиснювальні властивості флавоноїдів, які є ефективними зв'язувачами вільних радикалів [15]. Окрім того флавоноїди володіють здатністю до зв'язування металів, що виступають каталізаторами продукції вільних радикалів [16]. Флавоноїди уповільнюють розвиток апоптозу, що виникає внаслідок оксидативного стресу, зменшують запалення, яке може призводити до збільшеної продукції вільних радикалів запальними ферментами [17]. На сучасному етапі атеросклероз визначається як запальна епідемія [18].

Флавоноїди збільшують активність ендотеліальної синтази оксиду азоту - ферменту, що каталізує формування оксиду азоту судинними ендотеліальними клітинами, і, як наслідок, викликають артеріальну дилатацію та знижують агрегаційну здатність тромбоцитів [19], уповільнюють формування кров'яного згустка.

У ході дослідження також виявлено, що у пацієнтів контрольної групи з ізольованим ураженням серцево-судинної системи в 14,7% випадків виникав легкий кашель у нічний час, який міг бути побічним проявом АПФ. На фоні застосування кардіофіту такого небажаного ефекту не відмічено, що, імовірно, пояснюється наявністю в його складі чебрецю, бузини, буркуну, кропиви, солодцю, які володіють позитивним впливом на дихальну систему (спазмолітична, відхаркувальна дії).

Висновки

1. У пацієнтів із ХСН ішемічного генезу має місце активація процесів пероксидного окиснення ліпідів на фоні знижених антиоксидантних власти-

востей крові, до того ж рівень цих розладів суттєво зростає за умов наявності у хворих супутнього ХОЗЛ.

2. Курсове комплексне лікування осіб із ХСН ішемічного генезу та ХОЗЛ із включенням кардіофіту сприяє прискоренню регресу клінічних проявів поєднаних захворювань серцево-судинної та респіраторної систем.

3. Комбінований препарат рослинного походження кардіофіт у складі базисних схем лікування проявляє антиоксидантні властивості та може вважатися одним із раціональних засобів оптимізації лікувального процесу.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення нових сторін терапевтичної дії кардіофіту, зокрема, у пацієнтів із супутньою гастродуоденальною патологією, розширить спектр його застосування в клініці внутрішніх хвороб.

Література. 1. *Власова С.Н., Шабунина Е.И., Пересленина И.А.* Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело. - 1990. - №8. - С.19-21. 2. *Воронков Л.Г.* Лечение хронической сердечной недостаточности // Лик. та диагностика. - 2003. - №2. - С.13-19. 3. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В.Самойлова - М.: Практика, 1999. - 460 с. 4. *Денисюк В.И.* Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем. - Винница: ДП "Державна картографічна фабрика". 2002. - 352 с. 5. *Козлова Л.И., Бузинов Р.В., Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни лёгких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение // Терапевт. арх. - 2001. - №3. - С.27-32. 6. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982. - С.290-292. 7. *Королюк М.А., Иванов Л.И., Майоров И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. - 1988. - №1. - С.16-19. 8. *Малая Л.Т., Горб Ю.Г.* Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. - Х.: Торсинг, 2002. - 768 с. 9. *Меицишен Г.Ф.* Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник-1998.-Т.2, №1. - С.156-158. 10. *Путинцева И.В.* Хронический обструктивный бронхит сочетанный с ишемической болезнью сердца: клиническая характеристика // Укр. мед. альманах. - 2003. - Т.6, №2. - С.176-181. 11. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Современные методы в биохимии / Под. ред. В.И.Ореховича. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68. 12. *Травина О.В.* Руководство по биохимическим исследованиям. - М.: Медицина, 1955. - 256 с. 13. *Фещенко Ю.И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний лёгких // Укр. пульмонолог. журнал. - 2002. - №1 (35). - С.5-10. 14. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни лёгких. - М.: ЗАО "Издательство БИНОМ"; СПб.: Невский диалект, 1998. - 512с. 15. *Chun O.K., Kim D.O., Lee C.Y.* Superoxide radical scavenging activity of the major polyphenols in fresh plums // J. Agric. Food. Chem. - 2003. - Vol.51, Suppl.27. - P.8067-8072. 16. *Mira L., Fernandez M.T., Santos M.* Interactions of flavonoids with iron and copper ions: a mechanism for their antioxidant activity // Free Radic Res. - 2002. - Vol.36, Suppl.11. - P.1199-1208. 17. *Cho S.Y., Park S.J., Kwon M.J.* Quercetin suppresses proinflammatory cyto-kines production through MAP kinases andNF-kappaB pathway in lipopoly-saccharide-stimulated macrophage // Mol. Cell. Biochem. - 2003. - Vol.243, Suppl.1-2. - P. 153-160. 18. *Blake G.J., Ridker P.M.* C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol.41, Suppl.4. - P.37S-42S. 19. *Deana R., Turetta L., Donella-Deana A., et al.* Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet signalling pathways

triggered by both proteolytic and non-proteolytic agonists // Thromb. Haemost. - 2003. - Vol.89, Suppl.5. - P.866-874.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА КАРДИОФИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ХСН) ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА И СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ (ХОЗЛ)

Е.О. Бобкович

Резюме. Исследованы антиоксидантные свойства кардиофита у больных с ХСН и сопутствующим ХОЗЛ. Установлено, что при наличии сопутствующих ХОЗЛ процессы перексидного окисления липидов и белков значительно усиливаются и прогрессирует истощение антиоксидантных свойств крови. Применение кардиофита существенно устраняет эти нарушения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническое обструктивное заболевание легких, кардиофит, лечение.

ANTIOXIDANT PROPERTIES OF CARDIOPHYTUM IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE (CHF) OF ISCHEMIC GENESIS AND ACCOMPANYING CHRONIC OBSTRUCTIVE DISEASE OF LUNGS (CODL)

K.O. Bobkovych

Abstract. Antioxidant properties of Cardiophytum in patients with CHF of ischemic genesis and accompanying CODL have been researched. It has been established, that in the presence of concomitant CODL the processes of peroxide oxidation of lipids and proteins considerably intensify and exhaustion of antioxidant properties of blood progresses. Using of Cardiophytum essentially removes these disturbances.

Key words: chronic heart failure, chronic obstructive disease of lungs, Cardiophytum, treatment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №1. - P.11-15.

Надійшла до редакції 26.01.2007

Рецензент - проф. В.К. Ташук