

Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом, в динаміці лікування при застосуванні комбінації Галавіту та Артїхолу

Гарник К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Вступ

Сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується неухильним зростанням частоти розповсюдження хронічної патології, в тому числі органів травлення, з переважанням коморбідного (сполученого) характеру захворювань [9, 11]. Згідно даних клініко-епідеміологічних досліджень, у мешканців великих промислових регіонів України та інших країн СНД з несприятливою екологічною ситуацією, в тому числі в Донбасі, реєструється високий рівень захворюваності на хронічні ураження печінки, зокрема на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [9, 16]. В теперішній час суттєва увага дослідників спрямована саме на вивчення патофізіологічних особливостей НАСГ [15]. Відомо, що у жінок НАСГ дуже часто сполучається з розвитком системного остеопорозу (СОП), причому поєднання цих двох хвороб нерідко набуває взаємообтяжуючого характеру [14, 18, 19]. Тому було доцільним вивчити клініко-патогенетичні особливості коморбідної патології у вигляді НАСГ, поєданого з СОП та розробити раціональні підходи до лікування хворих з такими сполученими захворюваннями. У наших попередніх роботах було відмічено, що у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, закономірно відмічається активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що призводить до накопичення у крові токсичних продуктів ліпопероксидації — проміжних, тобто дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого — малонового діальдегіду (МДА), які сприяють прогресуванню хронічного патологічного процесу у ЖВШ та паренхімі печінки [8]. Виходячи з цього, можна вважати, що при лікуванні такої сполученої патології доцільно в патогенетичному плані до лікувального комплексу включати препарати гепатозахисної та антиоксидантної дії. В цьому плані нашу увагу привернула можливість застосування в комплексі патогенетичного лікування хворих на НАСГ, сполученого з СОП, комбінації імуноактивного засобу галавіту [6, 7] та препарату рослинного походження з артишоку колючого артїхолу [2, 3].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Національній медичній академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика (Київ) та є фрагментом теми НДР «Неалкогольний стеатогепатит: особливості патогенезу, лікування, реабілітація» (№ держреєстрації 0103U006468).

Метою нашої роботи було вивчення впливу комбінації галавіту та артїхолу на показники ПОЛ при лікуванні хворих на НАСГ, сполучений з СОП.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 125 хворих на НАСГ, в яких було констатовано наявність СОП, виходячи з загальноприйнятих критеріїв [14]. Діагноз НАСГ був встановлений виходячи з даних анамнезу, клінічної картини захворювання та результатів біохімічного і інструментального (УЗД органів черевної порожнини) досліджень [4, 10, 17]. При цьому обов'язково досліджували сироватку крові хворих методом ІФА на наявність маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D, та при виявленні будь-яких маркерів ВГ цих хворих виключали з дослідження. З дослідження також були виключені особи з

наявністю в анамнезі однократного епізоду чи постійного прийому наркотичних речовин або зловживання алкогольними напоями.

Серед обстежених було 59 чоловіків та 66 жінок, у віці від 30 до 55 років. До початку проведення лікування ці хворі в більшості випадків отримували в періоді диспансерного нагляду лише загальноприйнятту терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9–12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу [14]. Усі хворі були розподілені на дві групи — основну (65 осіб) і зіставлення (60 пацієнтів), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання вираженістю НАСГ.

В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполучений з СОП, додатково використовували галавіт [6, 7] внутрішньом'язово 100 мг на добу 1 раз в 3 дні всього 20 ін'єкцій та артіхол [2] по 0,4 г (2 таблетки) усередину 3 рази на добу протягом 20-30 днів поспіль. У групі зіставлення здійснювалася лише загальноприйнята терапія гепатопротекторами (карсил, силібор) [10] без використання антиоксидантних та імунотропних препаратів. Усі обстежені хворі отримували лікування остеопорозу за допомогою ультракальцію та міокальцику по 1 мл (100 МО) 1 раз на добу протягом 10 днів поспіль [14].

Для реалізації мети роботи поряд із загальноклінічним та вище вказаним лабораторним обстеженням, усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення вмісту проміжних продуктів ПОЛ — ДК [5] і кінцевого метаболіту — МДА [1]. Крім того, вивчали інтегральний показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [12], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [13].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з СОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди (метеозалежність). Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї. При проведенні біохімічного дослідження до початку лікування було встановлено, що у обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СОП, відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у сироватці крові — як кінцевих, так і проміжних, при цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між вивченими біохімічними показниками у пацієнтів основної групи та групи зіставлення (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, до початку лікування (M±m)

Показники ПОЛ	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
МДА, мкмоль/л	3,5±0,1	7,5±0,17**	7,3±0,21**	>0,1
ДК, мкмоль/л	9,25±0,2	18,6±0,4**	18,1±0,3**	>0,05
ПГЕ, %	3,5±0,1	9,9±0,2***	9,7±0,4***	>0,05

Примітки: в табл. 1–2 стовпчик Р — різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * — при $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$.

Дійсно, як видно з таблиці 1, вміст МДА у сироватці крові хворих основної групи до початку проведення лікування перевищував відповідний показник норми в середньому в 2,14 рази ($P < 0,01$) та дорівнював ($7,5 \pm 0,17$) мкмоль/л. Рівень ДК у сироватці крові осіб основної групи складав в цей період обстеження ($18,6 \pm 0,4$) мкмоль/л, що було в середньому в 2,0 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,01$). Інтегральний індекс ПГЕ, який в цілому характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних факторів, в період загострення хронічного патологічного процесу у печінці також був вірогідно збільшений та становив в основній групі ($9,9 \pm 0,2$)%, що перевищувало фізіологічну норму в 2,8 рази ($P < 0,001$).

В групі зіставлення в цей період обстеження (тобто до початку лікування) також відмічалось підвищення концентрації метаболітів ПОЛ у сироватці крові обстежених пацієнтів — а саме кінцевого продукту ліпопероксидації — МДА в середньому в 2,1 рази стосовно норми ($P < 0,01$), що дорівнювало ($7,3 \pm 0,21$) мкмоль/л; та проміжних продуктів ПОЛ — ДК — в 1,96 рази відносно норми ($P < 0,01$) що складало в середньому ($18,1 \pm 0,3$) мкмоль/л. Інтегральний показник ПГЕ у осіб групи зіставлення до початку лікування перевищував значення норми в середньому в 2,77 рази ($P < 0,01$), що складало $9,7 \pm 0,4$. В цілому отримані дані свідчать про зниження резистентності клітинних біомембран, в тому числі еритроцитарних до дії пошкоджуючих факторів внаслідок активації у цих біомембранах процесів ліпопероксидації. При цьому не було виявлено суттєвої різниці показників ПОЛ у хворих обстежених груп — основної та зіставлення, що свідчить про їхню однотиповість у біохімічному плані.

Отримані дані стосовно показників ПОЛ графічно відображені на рис. 1.

Як видно з рис. 1, до початку проведення лікування в обох групах обстежених хворих на НАСГ, сполучений з СОП, — основній та зіставлення, мали місце чітко виражені та притому однотипові зсуви з боку біохімічних показників, які характеризують стан ПОЛ, а саме значне підвищення концентрації у крові продуктів ліпопероксидації — МДА і ДК, що свідчило про активацію процесів ПОЛ у біомембранах клітин даних пацієнтів. Ці дані підтверджуються також результатами дослідження інтегрального показника ПГЕ, збільшення якого мало місце в обох групах — основній та зіставлення практично у однаковому ступені.

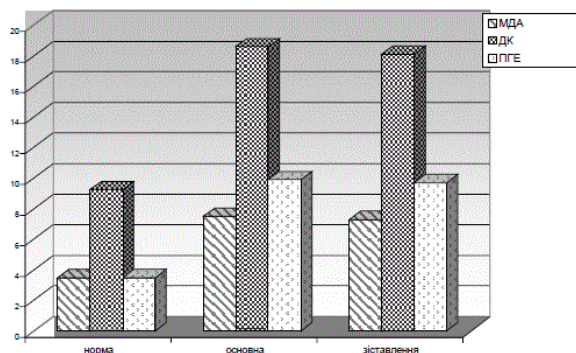


Рис. 1. Концентрація МДА, ДК та значення показника ПГЕ у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, основної групи та групи зіставлення до початку лікування.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи (яка отримувала комбінацію галавіту та артіхолу), концентрація продуктів ПОЛ — МДА і ДК у сироватці крові нормалізувалася, тоді як у групі зіставлення, не дивлячись на певну позитивну динаміку даних показників (рис. 2), їхній рівень залишався все ж таки вірогідно вище показників норми, так і відповідних значень вивчених тестів у пацієнтів

основної групи, що свідчило про збереження підвищеної активності процесів пероксидації клітинних біомембран у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, після завершення лікування (M±t)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		Основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
МДА, мкмоль/л	3,5±0,1	3,6±0,14	5,7±0,16**	<0,01
ДК, мкмоль/л	9,25±0,2	9,4±0,22	14,4±0,2**	<0,01
ПГЕ, %	3,5±0,1	3,7±0,12	5,8±0,15**	<0,05

Дійсно, концентрація кінцевого метаболіту ПОЛ — МДА в цей період у сироватці крові хворих основної групи знизилась до норми ($P>0,05$) та дорівнювала ($3,6\pm0,14$) мкмоль/л, в той час як в групі зіставлення рівень цього показника в цей період обстеження складав в середньому ($5,7\pm0,16$) мкмоль/л, що було в 1,63 рази вище норми ($P<0,01$), та водночас в 1,58 рази перевищувало концентрацію цього метаболіту ПОЛ в сироватці крові хворих на НАСГ, сполучений з СОП, основної групи ($P<0,01$). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації — ДК в сироватці крові осіб основної групи, які отримували комбінацію галавіту та артіхолу, знизилась до значень ($9,4\pm0,22$) мкмоль/л, що також відповідало верхньої межі норми та вірогідно від неї не відрізнялося ($P>0,05$), в той час як в групі зіставлення в цей період обстеження вміст ДК у сироватці крові зберігався вірогідно підвищеним — в середньому в 1,56 рази стосовно норми ($P<0,01$), та водночас в 1,53 рази вище середньої концентрації ДК у крові хворих основної групи ($P<0,01$). Показник ПГЕ у хворих основної групи складав в цей період обстеження в середньому $3,7\pm0,12$ при значеннях норми $3,5\pm0,1$, тобто відповідав їхньої верхньої межі ($P>0,05$); у пацієнтів групи зіставлення середнє значення ПГЕ на момент завершення лікування складало $5,8\pm0,15$, що було в 1,7 рази вище норми ($P<0,01$) та в 1,6 рази більше відповідного показника у основній групі ($P>0,05$).

В клінічному плані вже протягом 3-х тижнів у більшості пацієнтів основної групи, що отримували дану комбінацію препаратів, була досягнута стійка клініко-біохімічна ремісія НАСГ та у переважної більшості хворих зникли скарги з боку кістково-суглобового апарату. В групі зіставлення після проведення лікування також відмічалась позитивна динаміка, але у частини хворих зберігались скарги на біль у поперековій ділянці та суглобах, підвищена фізична стомлюваність, тяжкість у правому підбер'ї, гіркота у роті.

В цілому отримані дані свідчать що при застосуванні лише загальноприйнятого лікування хворих при загостренні НАСГ має місце тривале збереження підвищення активності процесів ліпопероксидації, що може сприяти формуванню оксидативного стресу та в патогенетичному плані сприяти не лише підтримці, але навіть прогресуванню хронічного патологічного процесу у печінці. Дійсно, з даних літератури відомо, що активація процесів ПОЛ взагалі протягом тривалого періоду обумовлює посилення запальнодистрофічних процесів у печінці, що пов'язують саме з виникненням оксидативного стресу.

Отже, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим включення комбінації імуноактивного препарату галавіту та засобу рослинного походження артіхолу до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з Оп. Встановлено, що застосування даної комбінації препаратів сприяє нормалізації вмісту продуктів ліпопероксидації — МДА та ДК у сироватці крові, тобто виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект. Це має патогенетичне значення в плані відновлення показників метаболічного гомеостазу, та може сприяти зменшенню ймовірності подальшого прогресування хронічної патології ГБС.

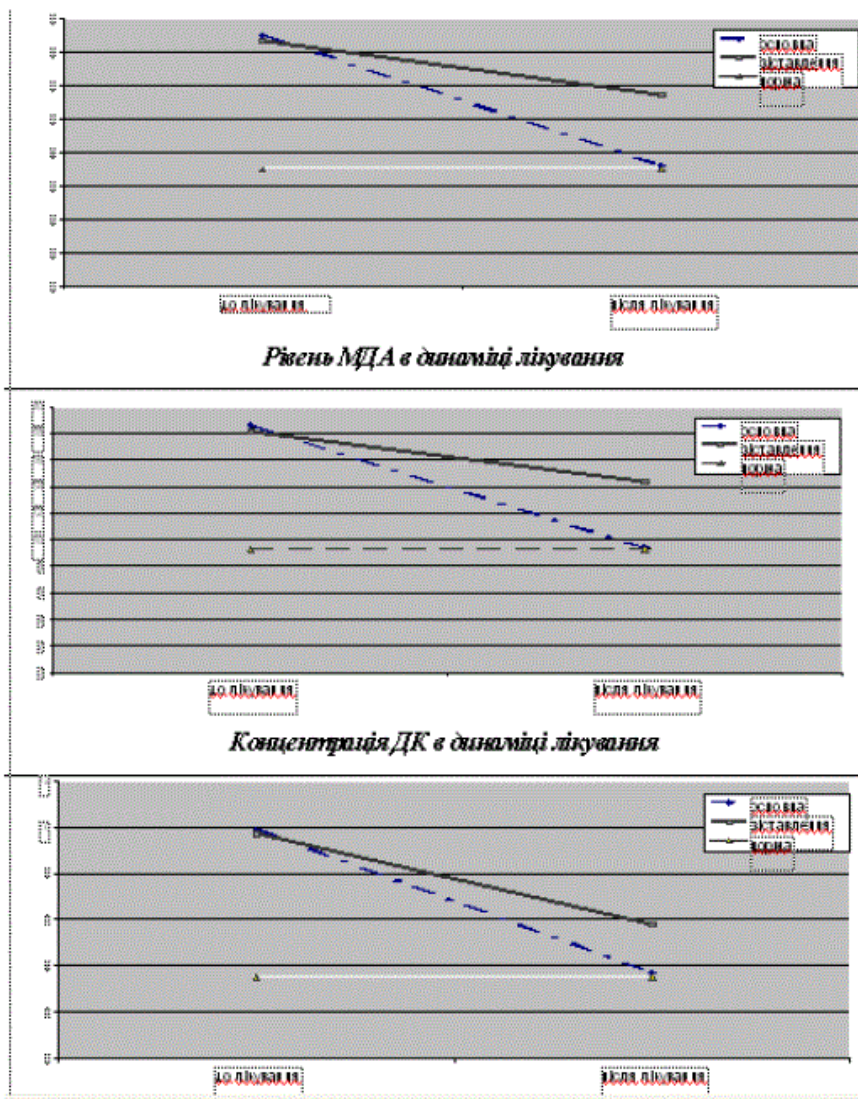


Рис. 2. Концентрація МДА, ДК та значення показника ПГЕ у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, в динаміці лікування.

Висновки

1. До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ, сполучений з СОП, скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Одночасно обстежені пацієнтів відмічали біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди (метеозалежність). Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.
2. У пацієнтів з наявністю НАСГ, сполучений з СОП, до початку лікування мало місце підвищення активності процесів ліпопероксидації, що відобразалося у зростанні рівня МДА у хворих основної групи в середньому в 2,14 рази стосовно норми, у хворих групи зіставлення — в 2,1 рази; ДК — у хворих основної групи в

середньому в 2,0 рази стосовно норми, у хворих групи зіставлення — в 1,96 рази; показник ПГЕ перевищував норму у хворих основної групи в 2,8 рази, а у пацієнтів групи зіставлення — в 2,77 рази.

3. Включення комбінації імуноактивного препарату галавіту та гепатопротектору рослинного походження артіхолу сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці НАСГ, поєданого з СОП, при цьому у переважній більшості пацієнтів основної групи протягом 3-х тижнів зникли скарги як з боку гепатобіліарної системи, так і кістково-суглобового апарату. Під впливом лікування з застосуванням комбінації галавіту та артіхолу у обстежених пацієнтів спостерігалось практична повна нормалізація вивчених показників ПОЛ.
4. На момент завершення лікування загострення НАСГ, поєданого з СОП, групи зіставлення з використанням загальноприйнятих терапевтичних засобів та досягнення при цьому клінічної ремісії холециститу, встановлена наявність тенденції до покращення показників ПОЛ, однак, при цьому в більшості випадків не відмічається повного відновлення вивчених показників ліпопероксидації — концентрація МДА залишалася вище норми в середньому в 1,63 рази, рівень ДК — в 1,56 рази вище норми, показник ПГЕ перевищував норму в 1,7 рази.
5. Отримані результати дозволяють вважати включення комбінації галавіту та артіхолу до лікувальних заходів у хворих на НАСГ, сполучений з СОП, патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, і рекомендувати широке застосування цієї комбінації лікарських засобів в терапевтичній практиці.

Література:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41–43.
2. Артіхол: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 16.11.2006 р. Наказом МОЗ України № 758.
3. Бабак О.Я. Артишока экстракт-Здоровье (фармакологические свойства и клиническое применение) / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. — Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2006. — 102 с.
4. Буеверов А. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит / А.О. Буеверов // Врач. — 2006. — №7. — С. 33–37.
5. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. — 1987. — Т. 33, № 1. — С. 118–123.
6. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия. — М.: Арт-лестница, 2003. — 109 с.
7. Галавіт: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 14.03.05 р. Наказом МОЗ України №106.
8. Гарник К.В. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом / К. В. Гарник // Український медичний альманах. — 2009. — Т. 12, № 1. — С. 43–44.
9. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. — Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. — 170 с.
10. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин // СПб.: Невский проспект; Вектор, 2007. — 128 с.
11. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А. А. Крылов // Клинич. медицина. — 2000. — №1. — С.56–58.

12. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
13. 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.
14. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / Под. ред. Н.А.Коржа. — Харьков: Золотые страницы, 2002. — 648 с.
15. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3 (23). — С.88–95.
16. Філіппов Ю.О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2005. — Вип. 36. — С. 9–17.
17. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. — 2001. — Vol. 21. P. 3–16.
18. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J. Sanchez, J. Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. — 2006. — № 21 (3). — P. 273–278.
19. Van Daele P.L. Disorders of bone metabolism in gastrointestinal and hepatic diseases / P.L. Van Daele, H.A. Pols // Ned. Tijdschr. Geneesk. — 2000. — V. 144(10). — P. 462-467.

Гарник К.В.

Показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, в динамике лечения при использовании комбинации Галавита и Артихола

Изучены показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, в динамике лечения при использовании комбинации Галавита и Артихола. Установлено, что применение комбинации Галавита и Артихола способствует нормализации содержания в крови продуктов липопероксидации, таких как малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, липопероксидация, галавит, артихол, лечение.

Garnik K.V.

Indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis at dynamics at using of Galavit and Artihol combination

Indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis at dynamics at using of Galavit and Artihol combination was detected. It was set that Galavit and Artihol combination application provided of normalization of maintenance in blood of lipoperoxidation products, such as malon dialdegid and dien's conjugates.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, lipoperoxidation, galavit, artihol, treatment.