



І.В. Прудникова

Луганський державний медичний університет

## Активність ліпопероксидації та стан антиоксидантної системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням

### Ключові слова

Неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Уперше поняття «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ) було застосовано у науковій літературі в 1980 р. Н. Ludwig та співавторами для характеристики окремої нозологічної форми хронічного ураження печінки невірусної й неалкогольної природи, для якої характерна жирова дистрофія тканини печінки із запально-некротичними змінами її паренхіми і строми. За результатами клініко-епідеміологічних досліджень, на сьогодні вказана патологія гепатобілярної системи є вельми поширеною, поступаючись лише вірусним гепатитам [7]. За статистичними даними останніх років, від НАСГ потерпає 17–33 % дорослого населення розвинених країн [16]. Клінічні дослідження дали змогу встановити, що частіше НАСГ перебігає відносно доброякісно, однак у деяких випадках, особливо в разі прогресування патологічного процесу в печінці, може виникати загроза розвитку цирозу [16, 17]. Отож значне збільшення частоти розвитку НАСГ викликає певну настороженість у спеціалістів-інтерністів та гастроентерологів багатьох економічно розвинених країн світу.

Патологічні зміни в печінці при НАСГ пояснюються теорією «подвійного удару», згідно з якою провідна роль у виникненні та подальшому прогресуванні стеатогепатиту відводять активізації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) поряд із пригніченням функціональної активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [17].

Клінічний досвід свідчить, що НАСГ вельми часто розвивається у хворих з ожирінням [10, 12], тобто спостерігається коморбідність цих двох захворювань. Оскільки надмірна маса тіла та ожиріння досить широке явище [2, 18], поєднана патологія у вигляді НАСГ та ожиріння має істотне значення для гастроентеролога [10]. Встановлено, що поєднання двох та більше нозологічних форм у одного пацієнта негативно впливає на перебіг патології внаслідок формування так званого синдрому взаємного обтяження. Відомо, що для патогенезу НАСГ істотне значення мають порушення метаболічного гомеостазу, зокрема активізація процесів ліпопероксидації [13]. Водночас патогенетичні особливості НАСГ, поєданого з ожирінням, залишаються недостатньо вивченими. Отож ми вважали за доцільне проаналізувати активність процесів ПОЛ та функціональний стан ферментативної ланки системи АОЗ у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням у динаміці загальноприйнятого лікування.

Метою роботи було вивчення активності процесів ліпопероксидації та стану системи АОЗ у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням у динаміці лікування.

### Матеріали та методи

Обстежено 46 хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням. Вік пацієнтів становив від 28 до 55 років, серед них було 16 (34,8 %) чоловіків та 30 (65,2 %) жінок. Усі хворі постійно мешкали у ве-

ликому промислового регіоні Донбасу з екологічно шкідливими чинниками довкілля.

У період загострення хронічного процесу в печінці пацієнти перебували на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному відділенні або міському денному гастроентерологічному стаціонарі. Діагноз НАСГ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального методів дослідження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Діагноз ожиріння ставили за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) [14]. Відповідно до градацій ІМТ, серед хворих було 25 осіб (54,4 %) з ожирінням Іа ступеня, 18 (39,1 %) — Іб ступеня та 3 (6,5 %) — ІІІ ступеня.

Біохімічне дослідження, яке характеризувало функціональний стан печінки, здійснювали за уніфікованими методами [11]. Критерії виведення із дослідження: наявність в анамнезі інформації про зловживання алкогольними речовинами або наркотиками, позитивні результати на наявність маркерів вірусних гепатитів В, С та D, підвищений артеріальний тиск (понад 130/90 мм рт. ст.), ознаки цукрового діабету тощо.

Хворі з діагнозом НАСГ у поєднанні з ожирінням отримували загальноприйняте лікування: дієту, препарати есенціальних фосфоліпідів («Ессенціале форте Н»), а також вітамінотерапію [5, 15]; за потреби призначали також гепатозахисні фітосуміші [4].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, визначали вміст продуктів ПОЛ: проміжних — дієнових кон'югат (ДК) [3] та кінцевого — маленового діальдегіду (МДА) [1], а також активність ферментів системи АОЗ — супероксиддисмутази (СОД) [9] та каталази (КТ) [6] спектрофотометрично. Вивчали також інтегральний показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [8].

### Результати та обговорення

Під час спеціального біохімічного дослідження до початку лікування у хворих на НАСГ у поєд-

нанні з ожирінням виявлено чітке підвищення активності процесів ліпопероксидації та водночас пригнічення активності ферментів системи АОЗ. Концентрація кінцевого продукту ПОЛ — МДА — становила в середньому ( $7,6 \pm 0,18$ ) мкмоль/л, тобто перевищувала нормальні значення ( $(3,2 \pm 0,2)$  мкмоль/л) в 2,4 разу ( $p < 0,01$ ). Концентрація проміжних метаболітів ліпопероксидації — ДК — була також вірогідно підвищена у переважної кількості хворих і становила в середньому ( $16,6 \pm 0,22$ ) мкмоль/л, тобто була вища за норму ( $(6,2 \pm 0,15)$  мкмоль/л) в 2,7 разу ( $p < 0,01$ ). Інтегральний показник ПГЕ до початку лікування становив ( $9,2 \pm 0,35$ ) %, що перевищувало нормальні значення ( $(3,5 \pm 0,15)$  %) у середньому в 2,6 разу ( $p < 0,01$ ).

Біохімічне дослідження засвідчило, що до початку лікування у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням, поряд із активізацією процесів ПОЛ спостерігалися значні зсуви активності ферментів системи АОЗ — КТ та СОД. При цьому помічено різноспрямовані зміни активності КТ, а саме підвищення активності цього ензиму встановлено у 7 (15,2 %) пацієнтів; зниження — у 33 (71,7 %), у межах норми — у 6 (13,1 %). Однак загалом середній показник активності КТ до початку лікування становив ( $251,8 \pm 13$ ) МО/мг Нв, тобто був у середньому нижчим за норму ( $(365,2 \pm 10,0)$  МО/мг Нв) в 1,5 разу ( $p < 0,05$ ). Активність СОД у сироватці крові більшості обстежених до початку лікування була вірогідно знижена. При цьому значення активності СОД було в середньому в 1,38 разу нижчим від норми ( $28,4 \pm 1,2$ ) МО/мг Нв та дорівнювало ( $20,6 \pm 1,1$ ) МО/мг Нв ( $p < 0,05$ ).

Після завершення загальноприйнятого лікування у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням виявлено певне зниження концентрації метаболітів ПОЛ, але при цьому вміст як МДА, так і ДК у крові залишалися вірогідно вищими за норму. Так, рівень МДА знизився в середньому в 1,6 разу порівняно з початковим, але залишався при цьому в 1,5 разу вищим за норму та становив ( $4,7 \pm 0,08$ ) мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Концентрація ДК знизилася в процесі лікування в середньому в 1,3 разу, тобто до ( $12,8 \pm 0,3$ ) мкмоль/л, що, однак, було вищим за норму у 2,1 разу ( $p < 0,01$ ). Інтегральний показник ПГЕ на момент завершення лікування становив ( $7,4 \pm 0,24$ ) %, тобто був нижчим від початкового значення у 1,24 разу, але перевищував норму у 2,1 разу ( $p < 0,05$ ).

На момент завершення основного курсу лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням помічено деяку позитивну динаміку активності ферментів системи АОЗ — КТ та СОД; однак при цьому середні показники їхньої активності були

вірогідно нижчими від норми. У цей період обстеження активність КТ становила ( $305,4 \pm 8,3$ ) МО/мг Нв, що було в середньому в 1,2 разу нижче від норми ( $p < 0,05$ ), активність СОД дорівнювала ( $22,7 \pm 0,9$ ) МО/мг Нв, тобто залишалася в середньому в 1,3 разу нижчою від норми ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у клінічному плані у 39 пацієнтів (84,8 %) на момент завершення лікування спостерігалися залишкові явища загострення НАСГ у поєднанні з ожирінням: астеничний або астеноневротичний синдром, гепатомегалія, помірна гіпертрансфераземія та підвищення фракції прямого білірубіну. Це свідчить про нестійкість ремісії НАСГ та потребу в подальшій медичній реабілітації хворих.

Отже, загальноприйнята терапія у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням має певний позитивний вплив на клінічні та біохімічні показники, зокрема, на активність процесів ПОЛ та стан ферментативної ланки системи АОЗ, але не забезпечує повної нормалізації їх у понад 80 % пацієнтів. Тому можна вважати перспективним вивчення ефективності застосування в комплексі терапевтичних заходів у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням (додатково) засобів, які володіють антиоксидантними та гепатозахисними властивостями. У патогенетичному плані це може сприяти відновленню метаболічного гомеостазу та насамперед співвідношення ПОЛ—АОЗ, а в клінічному — досягненню стійкої ремісії НАСГ.

### Висновки

Під час біохімічного дослідження у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням до початку лікування встановлено нагромадження у крові продуктів ліпопероксидації, зокрема кінцевого продукту ПОЛ — МДА, вміст якого був у 2,4 разу вищим за норму, та проміжних — ДК, рівень яких

перевищував норму в 2,7 разу. Водночас спостерігалось збільшення інтегрального показника ПГЕ в 2,6 разу стосовно норми, що свідчить про активізацію процесів ПОЛ.

У хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням до лікування поряд із активізацією процесів ПОЛ виявлено різноспрямовані зсуви активності КТ: підвищення у 15,2 % пацієнтів, зниження — у 71,7 %, у межах норми — у 13,1 %. Загалом середній показник активності КТ до початку лікування був в 1,5 разу нижчим від норми. Активність СОД у сироватці крові була нижчою від норми в середньому в 1,4 разу. Це свідчить про пригнічення функціональної активності ферментативної ланки системи АОЗ.

Лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням загальноприйнятими засобами мало певний позитивний вплив на біохімічні показники, але вміст продуктів ПОЛ у крові залишався вірогідно вищим від норми: МДА — в середньому в 1,5 разу, ДК — в 1,3 разу. Значення показника ПГЕ на момент завершення лікування було в 2,1 разу більше за норму, що свідчило про збереження надмірної активності процесів ліпопероксидації.

На момент завершення лікування активність ферментів системи АОЗ залишалася вірогідно нижчою від норми: КТ — в середньому в 1,2 разу та СОД — в 1,3 разу, що давало підставу зробити висновок про пригнічення активності ферментативної ланки антиоксидантної системи в цей період.

Таким чином, можна вважати за доцільне проведення досліджень ефективності метаболічно активних препаратів, спрямованих на відновлення метаболічного гомеостазу при НАСГ у поєднанні з ожирінням та нормалізацію співвідношення ПОЛ—АОЗ.

### Список літератури

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лабор. дело.*— 1988.— № 11.— С. 41—43.
2. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессен, Р. Кушнер.— М.: Бином, 2006.— 240 с.
3. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р.Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопр. мед. химии.*— 1987.— Т. 33, № 1.— С. 118—123.
4. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби».— К., 2004.— 33 с.
5. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози / Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Фролов В.М. та ін.— К.: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2008.— 184 с.
6. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабор. дело.*— 1988.— № 1.— С. 16—18.
7. Москаленко В.Ф. Заболевания гепатобилиарной системы (распространенность, нерешенные проблемы) / В.Ф. Москаленко, Н.В. Харченко, М.В. Голубчиков: зб. наук. праць співр. КМАПО ім. П.Л. Шупика.— 2000.— Вып. 9, кн. 4.— С. 5—10.
8. 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.
9. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // *Укр. биохим. журн.*— 1989.— Т. 61, № 2.— С. 14—27.
10. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерол.*— 2006.— № 3 (29)— С. 4—7.
11. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод рекомендации / Под ред. Л.Л. Грошевской.— К.: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
12. Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерол.*— 2003.— № 3 (13)— С. 9—17.

13. Фадеевко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеевко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 1.— С. 8—13.
14. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентерологія.— 2002.— № 4.— С. 4—12.
15. Bacon B.R. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2004.— Vol. 6, N 1.— P. 9—11.
16. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis.— 2001.— Vol. 21.— P. 3—16.
17. Ogden C. The epidemiology of obesity / C. Ogden, S. Yanovski, M. Carrol // Gastroenterol.— 2007.— Vol. 132.— P. 2087—2102.

И.В. Прудникова

## Активность липопероксидации и состояние антиоксидантной системы у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением

У больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением до начала лечения отмечается повышение содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а также увеличение показателя перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЕ). Одновременно отмечалось снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) — каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД). При лечении общепринятыми средствами снижается содержание МДА, ДК, показатель ПГЕ, а также повышается активность КТ и СОД. Однако их уровень достоверно отличается от нормы, что свидетельствует о сохранении дисбаланса ПОЛ — АОЗ и целесообразности применения препаратов с антиоксидантной активностью.

I.V. Prudnikova

## Activity of lipid peroxidation and state of the antioxidant system at the patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with obesity

The investigation conducted before the treatment of the patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with obesity, showed the increased blood serum levels of products of lipids peroxidation (LPO) including malondialdehyde (MDA), diene conjugates (DC) as well as index of peroxide erythrocytes haemolyses (PEH). At the same time observations showed the decrease of the enzymatic activity of the antioxidant system (AOS) – catalase (CT) and superoxide dismutase (SOD). The treatment with standard methods results in the decrease of the MDA, DC levels and PEH index and increase of the CT and SOD activity. However their level significantly differs from the normal values, testifying the persisting LPO-AOS imbalance and serving as the ground for the using of preparations with antioxidant activity.

### Контактна інформація

Прудникова Інна Вікторівна, асистент кафедри  
91033, м. Луганськ, квартал Шевченка, буд. 26, кв. 38  
e-mail: shev4enko@lds.net.ua

Стаття надійшла до редакції 19 листопада 2009 р.