



В.І. Торопчин

Луганський державний медичний університет

Стан ліпопероксидації у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з синдромом хронічної втоми

Ключові слова

Стеатоз печінки, синдром хронічної втоми, ліпопероксидація, патогенез.

За результатами сучасних статистичних досліджень, стеатоз печінки (СП) є поширеною хронічною патологією гепатобілярної системи (ГБС), яка за розповсюдженістю поступається лише хронічним вірусним гепатитам [2–4, 17, 21]. Клініко-епідеміологічні дослідження показали, що у хворих з фоновими хронічними ураженнями ГБС, зокрема СП, часто спостерігається наявність патологічного стану, який у клінічному плані характеризується наявністю постійного відчуття втомлюваності, зниженої працездатності, субфебрилітету, збільшення та чутливості при пальпації деяких груп лімфатичних вузлів (позитивний симптом Дранніка – Фролова), а також чітко виражених астеноневротичних або астенодепресивних явищ, який у науковій літературі відомий під назвою синдром хронічної втоми (СХВ) [5, 8, 18, 19].

При вивченні патогенетичних особливостей розвитку СП виявлено важливу роль у розвитку та подальшому прогресуванні СХВ порушень регулювання процесів ліпопероксидації, що спричиняють надмірне підвищення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у сироватці крові [7, 9, 15, 16]. Продукти ПОЛ – маломолекулярний діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та ін. – клітинні та субклітинні біомембрани, що призводить до некрозу гепатоцитів, посилення процесів апоптозу чи некробіозу в клітинах печінки, утворення гігантських мітохондрій з подальшим їх руйнуванням [15, 16, 21]. Відомо, що наявність коморбідних захворювань у хворих на СП, зокрема повторних епізодів респіраторних вірусних інфекцій, хронічного тонзиліту тощо,

спричиняє значну активацію процесів ліпопероксидації [7, 12]. З огляду на це доцільно проаналізувати стан ліпопероксидації у хворих на СП, поєднаний з СХВ.

Роботу виконано відповідно до програми комплексної науково-дослідницької роботи Медичного університету Української асоціації народної медицини (Київ) та Луганського державного медичного університету. Вона є фрагментом теми «Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація» (держреєстрація № 0110U009463).

Мета роботи – вивчити стан ліпопероксидації у хворих на СП, поєднаний з СХВ.

Матеріали та методи

Обстежено 67 осіб віком від 25 до 55 років, з них 30 (44,8 %) чоловіків та 37 (55,2 %) жінок. Пацієнти були розподілені на дві рандомізовані за віком та співвідношенням статей групи: першу – 35 осіб з СП на тлі СХВ і другу – 32 особи, в яких діагностовано лише СП.

Діагноз СП встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.) [10] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [9, 12]. Для виключення вірусного ураження печінки

було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусів гепатиту В, С та D за допомогою ІФА. За наявності маркерів вірусних гепатитів у крові хворих виключали з подальшого дослідження. Лікування хворих здійснювали відповідно до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [10].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [14]: визначали у крові рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ; вміст холестерину та альбуміну у сироватці крові, активність екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) та гаммаглутаміл-транспептидази (ГГТП); показник тимолової проби. Додатково у всіх хворих спектрофотометрично вивчали стан ПОЛ за вмістом у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів — ДК [6] та кінцевого продукту ПОЛ — МДА [1]. Для вивчення впливу пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних мембран проаналізовано ступінь перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [7].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [20].

Результати та обговорення

До початку лікування у хворих виявлено значну активацію процесів ПОЛ, про що свідчило

нагромадження продуктів ліпопероксидації у сироватці крові. При цьому в першій групі (з наявністю СХВ) підвищення показників ПОЛ було більш значним, ніж у хворих на СП за відсутності СХВ (табл. 1).

До початку лікування концентрація МДА у сироватці крові в першій групі була в середньому в 2,88 разу вищою за норму ($p < 0,001$), у другій групі — в 1,9 разу та була в 1,5 разу меншою, ніж у першій групі. Вміст ДК у першій групі перевищував норму в 2,7 разу ($p < 0,001$), у другій групі — у 2,0 разу та був в 1,33 разу нижчим, ніж у хворих першої групи. Інтегральний показник ПГЕ, який характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних факторів у період загострення хронічного патологічного процесу у печінці [7] у першій групі був більшим за норму в 2,9 разу, у другій групі — у 1,77 разу. Отримані дані свідчать про зниження резистентності біомембран еритроцитів до дії пошкоджуючих чинників унаслідок активації процесів ліпопероксидації, причому максимально вираженими ці процеси були у хворих першої групи, тобто за наявності коморбідної патології у вигляді СП, поєданого з СХВ.

При вивченні стану ліпопероксидації по завершенні лікування із застосуванням загальноприйнятих засобів встановлено наявність тенденції до поліпшення досліджуваних показників, більш вираженої в осіб другої групи (табл. 2).

Концентрація МДА у сироватці крові пацієнтів першої групи зменшилася в динаміці лікування в середньому в 1,4 разу, однак була вищою за норму в 2,0 рази ($p < 0,01$), у хворих другої групи — була біля верхньої межі норми ($p > 0,05$)

Таблиця 1. Показники ПОЛ до початку лікування (М ± m)

Показник	Норма	Перша група (n = 35)	Друга група (n = 32)	p
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	9,2 ± 0,3**	6,1 ± 0,2*	< 0,05
ДК, мкмоль/л	9,5 ± 0,3	25,6 ± 0,35**	19,3 ± 0,4**	< 0,05
ПГЕ, %	3,5 ± 0,06	10,3 ± 0,2**	6,2 ± 0,1*	< 0,05

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Таблиця 2. Показники ПОЛ після завершення лікування (М ± m)

Показник	Норма	Перша група (n = 35)	Друга група (n = 32)	p
МДА, мкмоль/л	3,2 ± 0,2	6,5 ± 0,3***	3,6 ± 0,2	> 0,05
ДК, мкмоль/л	9,5 ± 0,3	17,2 ± 0,4**	12,4 ± 0,25*	< 0,05
ПГЕ, %	3,5 ± 0,06	6,3 ± 0,3**	4,3 ± 0,1*	< 0,05

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

та в 1,5 разу меншою за відповідний показник у першій групі ($p < 0,05$). Вміст ДК зменшився порівняно з вихідним рівнем в 1,58 разу, але перевищував норму в 1,7 разу ($p < 0,01$) та відповідний показник у другій групі в 1,3 разу ($p < 0,05$). У пацієнтів другої групи вміст ДК знизився порівняно з вихідним рівнем в 1,56 разу і був в 1,3 разу меншим за значення норми ($p < 0,05$). Інтегральний показник ПГЕ у пацієнтів першої групи в динаміці лікування зменшився в середньому в 1,6 разу, однак перевищував норму в 1,8 разу ($p < 0,01$), у пацієнтів другої групи — в 1,44 разу і був в 1,48 разу меншим, ніж у пацієнтів першої групи ($p < 0,01$).

Таким чином, у хворих на СП виявлено активацію процесів ліпопероксидації біологічних мембран. Наявність коморбідності з СХВ спричиняє більшу активацію процесів ПОЛ, про що свідчить збільшення вмісту у сироватці крові продуктів ліпопероксидації — ДК та МДА, а також підвищення показника ПГЕ. Використання засобів загальноприйнятої терапії у хворих на СП у поєднанні з СХВ не забезпечує нормалізації процесів ліпопероксидації, що потребує призначення таким хворим препаратів з антиоксидантною дією.

Висновки

У хворих на СП у період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС виявлено чітко виражені ознаки активації ліпопероксидації, про що свідчить підвищення у сироватці крові концентрації проміжних (ДК) та кінцевого

(МДА) продуктів ПОЛ та збільшення показника ПГЕ. Так, у осіб з коморбідною патологією у вигляді СП, поєданого з СХВ, концентрація у сироватці крові МДА була в 1,5 разу вищою, ніж у хворих лише на СП, рівень ДК — в 1,33 разу та показник ПГЕ — в 1,7 разу. Це свідчить про негативний вплив СХВ на патогенетичні механізми формування СП, а саме про посилення процесів пероксидації ліпідного шару біомембран гепатоцитів.

При застосуванні загальноприйнятої терапії у хворих на СП відбувалося зниження вмісту в сироватці крові ДК, МДА та показника ПГЕ. У разі поєднання СП зі СХВ порівняно з хворими лише на СП після завершення загальноприйнятої терапії вміст МДА в сироватці крові був вищим у 1,8 разу, ДК — в 1,3 разу, показник ПГЕ — в 1,48 разу. Збереження більш значних порушень метаболічного гомеостазу за рахунок вірогідного підвищення показників ліпопероксидації при поєднанні СП та СХВ свідчить про вираженішу деструкцію клітинних мембран внаслідок збереження процесів окислення їхнього ліпідного шару.

Виходячи з отриманих даних, доцільно проаналізувати ефективність застосування у хворих на СП, поєднаний з СХВ, препаратів, що володіють антиоксидантними властивостями.

Перспективою подальших досліджень є аналіз показників синдрому клініко-біохімічної ендогенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на СП у поєднанні з СХВ для визначення взаємозв'язків між різними ланками патогенезу цієї коморбідної патології.

Список літератури

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело.— 1988.— № 11.— С. 41—43.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак.— К: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
3. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія.— 2010.— № 4 (54).— С. 8—16.
4. Босецкий Н.Н. Хронические диффузные невирусные заболевания печени / Н.Н. Босецкий // Врач.— 2008.— № 1.— С. 7—13.
5. Волошин О.И. Синдром хронической втоми: диагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.И. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // Фітотерапія.— 2005.— № 1.— С. 3—10.
6. 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.
7. Гріднев О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія.— 2005.— № 5 (25).— С. 80—83.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник.— [3-е изд.].— К: Полиграф Плюс, 2006.— 482 с.
9. Подымова С.Д. Жировой гепатоз (стеатоз печени), неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ.— 2005.— Т. 7, № 2.— С. 61—65.
10. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.] — К, 2005.— 56 с.
11. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Здоров'я України.— 2004.— № 18 (103).— С. 20—21.
12. Терьошин В.О. Стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит на тлі рецидивуючих респіраторних інфекцій: клініка, патогенез, оптимізація лікування та медичної реабілітації: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук / В.О. Терьошин.— Луганськ, 2007.— 40 с.
13. Тихонова С.О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрями лікування / С.О. Тихонова, П.І. Квітчатя, О.О. Гайдукова // Вісн. фармації.— 2007.— № 2.— С. 75—78.
14. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / Под ред. Л.Л. Громышевской.— К: МЗ України, 1990.— 64 с.
15. Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеев // Сучасна гастроентерологія.— 2003.— № 3 (13).— С. 9—17.

16. Фадєєнко Г.Д. Фактори транскрипції і молекулярні медиатори стеатоза печини / Г.Д. Фадєєнко, Н.А. Кравченко // Укр. тер. журнал.— 2005.— № 1.— С. 100—106.
17. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. зб.— Дніпропетровськ, 2006.— Вип. 37.— С. 3—9.
18. Фролов В.М. Епідеміологічні і клініко-цитогенетичні аспекти синдромів підвищеної утомляемості і хронічної усталості / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, І.Р. Бариліак // Арх. психіатр.— 1998.— № 1 (16).— С. 46—62.
19. Проблеми іммуноекології: от синдрому підвищеної утомляемості до синдрому хронічної усталості / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Імунол. та алергол.— 1998.— № 1.— С. 69—81.
20. Юнкєров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкєров, С.Г. Григорьев.— [2-е изд., доп.]— СПб: ВМедА, 2005.— 292 с.
21. Burt A.D. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathology.— 1998.— Vol. 15.— P. 246—258.

В.И. Торопчин

Состояние липопероксидации у больных стеатозом печени, сочетанным с синдромом хронической усталости

У больных стеатозом печени в период обострения хронического патологического процесса в гепато-билиарной системе выявлено признаки активации процессов липопероксидации: повышение в сыворотке крови концентрации диеновых конъюгатов и малонового диальдегида и увеличение показателя перекисного гемолиза эритроцитов, причем максимально выраженными эти процессы были при наличии коморбидной патологии в виде стеатоза печени, сочетанного с синдромом хронической усталости. Использование общепринятой терапии не обеспечило нормализации изучаемых показателей метаболического гомеостаза.

V.I. Toropchin

The state of lipid peroxidation in the patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with the chronic fatigue syndrome

It is well established that patients with nonalcoholic hepatic steatosis in the acute period of chronic hepatobiliary pathological process demonstrate the signs of lipid peroxidation, the increase of serum levels of diene conjugates, malondialdehyde and index of peroxide erythrocytes hemolysis. These processes are maximal in the case of comorbid pathology such as hepatic steatosis against the background of chronic fatigue syndrome. The use of the standard therapy did not provide normalization of the metabolic homeostasis indices.

Контактна інформація

Торопчин Василь Іванович, к. мед. н., доцент, доцент кафедри
91045, м. Луганськ, вул. Билинна, 14

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2010 р.