



І.О. Шаповалова

Луганський державний медичний університет

Стан ліпопероксидації та системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом, на тлі ожиріння

Ключові слова

Хронічний токсичний гепатит, хронічний безкам'яний холецистит, ожиріння, ліпопероксидація, система антиоксидантного захисту.

В умовах великих промислових регіонів, зокрема Донбасу, які характеризуються високим рівнем забруднення довкілля викидами та відходами промислових підприємств хімічної, металургійної, коксохімічної, гірничодобувної та вугільної галузей важкої індустрії, спостерігається підвищений рівень захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС), найчастіше на хронічний токсичний гепатит (ХТГ) [2, 8, 13]. Установлено, що виникнення ХТГ зумовлено не лише гепатотропним впливом токсичних агентів в умовах промислового виробництва, а й застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості, частим вживанням лікарських засобів, які є ксенобіотиками та які метаболізуються у печінці і негативно впливають на її функціональний стан [20, 21].

У сучасних умовах значна частка в структурі хронічної патології ГБС припадає також на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) [16, 18]. За даними клініко-епідеміологічних досліджень, ХБХ часто поєднується з ендогенними порушеннями ліпідного метаболізму у вигляді ожиріння, що зумовлено спільними ланками патогенезу цих двох хвороб [7, 9, 17, 16, 19].

Загальними патогенетичними особливостями розвитку та прогресування хронічних захворювань ГБС є активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення функціональних можливос-

тей системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що призводить до розвитку оксидативного стресу [3, 6, 11]. Продукти перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — малоновий діальдегід (МДА), дієнові кон'югати (ДК) та інші, пошкоджують клітинні та субклітинні біомембрани, що призводить до некрозу гепатоцитів, посилення процесів апоптозу або некробіозу в клітинах печінки, утворення гігантських мітохондрій та подальшого їх руйнування [3, 6, 16]. У нормі контроль над процесами ПОЛ в організмі підтримується завдяки системі АОЗ, до якої належить низка ферментів, зокрема каталаза (КТ), яка запобігає акумуляції перекису водню, що утворюється при аеробному окисненні, та супероксиддисмутаза (СОД), яка каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів [5, 15].

Виходячи із зазначеного вище, доцільно проаналізувати стан процесів ліпопероксидації та ферментної ланки системи АОЗ у хворих на ХТГ із супутнім ХБХ, на тлі ожиріння.

Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету. Вона є фрагментом теми «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом та ожирінням» (держреєстрація № 0108U004716).

Мета роботи — вивчення стану ліпопероксидації та активності ферментів системи АОЗ у хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння.

Матеріали та методи

Під спостереженням було 45 хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння, які перебували на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів — від 23 до 55 років. Серед обстежених було 20 (44,4 %) чоловіків та 25 (55,6 %) жінок. Діагнози ХТГ та ХБХ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [17]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусів гепатиту В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу. За наявності маркерів вірусних гепатитів у крові хворих виключали з подальшого дослідження.

Діагноз ожиріння встановлювали за даними анамнезу та результатами клінічного обстеження. При цьому використовували індекс маси тіла (ІМТ), запропонований Міжнародною групою з дослідження ожиріння [19]. Відомо, що ІМТ — це співвідношення маси тіла хворого (у кілограмах) до квадрату росту пацієнта (у метрах). За даними Міжнародної групи з дослідження ожиріння, нормальні значення ІМТ мають діапазон від 18,5 до 24,9 кг/м², ожиріння I ступеня констатують при ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ожиріння II ступеня — при 30,0–34,0 кг/м², ожиріння III ступеня — при 35,0–39,9 кг/м², патологічне ожиріння III ступеня — при 40,0 кг/м² та більше [7, 19]. Відповідно до цих градацій серед обстежених нами хворих було 28 (62,2 %) осіб з ожирінням II ступеня, 15 (33,3 %) — III ступеня та 2 (4,4 %) — I ступеня.

Хворі на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння обох груп отримували загальноприйнятую терапію згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.). 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 [17]: визначали у крові рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої),

активність сироваткових амінотрансфераз — АЛТ і АСТ, вміст у сироватці крові холестерину, альбуміну, активності екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутаміл-транспептидази (ГГТП), показник тимолової проби. Функціональні проби печінки визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними. Спеціальне біохімічне дослідження включало вивчення спектрофотометрично вмісту продуктів ПОЛ — проміжних — дієнових кон'югат (ДК) [4] та кінцевого — малонового діальдегіду (МДА) [1] у крові хворих.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [10].

Результати та обговорення

До лікування хворі на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підбербер'ї, нерідко — гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні в усіх хворих відмічено наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, мала підвищену щільність. Біохімічні показники характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною білірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і β-ліпопротеїдів у сироватці крові, часто — зростанням активності екскреторних ферментів — ГГТП і ЛФ.

У хворих відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові, що свідчило про активність процесів ліпопероксидації у таких хворих (табл. 1).

До лікування концентрація кінцевого продукту ПОЛ — МДА перевищувала нормальні значення у 2,5 разу ($p < 0,001$). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації — ДК у крові обстежених хворих у період загострення хронічної гепатобілярної патології був більшим за норму у 2,2 разу ($p < 0,001$), інтегральний показник ПГЕ, який характеризує стійкість біомембран еритроцитів до дії гемолітичних факторів, — у 2,6 разу ($p < 0,001$).

Таким чином, до початку лікування у обстежених хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння мало місце вірогідне підвищення активності ПОЛ, що свідчить про збільшення інтенсивності процесів ліпопероксидації.

Таблиця 1. Показники ліпопероксидації у хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння до та після лікування (M ± m)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
МДА, мкмоль/л	3,5 ± 0,18	8,9 ± 0,25***	4,7 ± 0,3*
ДК, мкмоль/л	9,4 ± 0,3	20,4 ± 0,4***	12,4 ± 0,5*
ПГЕ, %	3,5 ± 0,15	9,1 ± 0,1***	6,6 ± 0,14**

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо норми: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Після завершення лікування, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вивчені показники не досягали значення норми. Так, концентрація МДА в сироватці крові залишалася в середньому в 1,47 разу вищою за норму (p < 0,05), ДК — в 1,3 разу (p < 0,05), показник ПГЕ — в 1,9 разу (p < 0,01).

У хворих також відзначено вірогідні зміни активності ферментів системи АОЗ (табл. 2).

До початку лікування спостерігалось зниження активності СОД у всіх хворих, яка у середньому була в 1,55 разу нижчою за норму (p < 0,01); підвищення активності КТ — у 8 (17,8 %) пацієнтів, зниження — у 31 (68,9 %) та нормальне значення цього показника — у 6 (13,3 %). При цьому середній показник активності КТ був меншим від норми в 1,48 разу (p < 0,01) (див. табл. 2). Значення індексу Ф, який сумарно відбиває антиоксидантний потенціал крові, у всіх хворих мав виражену тенденцію до зниження і у середньому був меншим від норми в 5,8 разу (p < 0,001).

Після завершення загальноприйнятого лікування активність КТ у сироватці крові була меншою за показник норми в середньому в 1,24 разу (p < 0,05). Активність СОД підвищилася, однак була меншою за показник норми в середньому в 1,32 разу (p < 0,05). Інтегральний показник Ф — в 2,2 разу (p < 0,001).

Отже, проведення терапії загальноприйнятими засобами у хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння має певний позитивний вплив на показники ліпопероксидації та активність ферментів системи АОЗ, але не забезпечує повної нормалізації вивчених показників, тобто зберігаються

вірогідні порушення у метаболічному гомеостазі. Тому можна вважати патогенетично доцільним застосування в комплексі терапевтичних заходів у таких хворих сучасних антиоксидантних препаратів для відновлення балансу ПОЛ/АОЗ.

Висновки

До початку лікування хворі на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко — гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні в усіх хворих відмічено наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, мала підвищену щільність. Біохімічні показники характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною білірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і β-ліпопротеїдів у сироватці крові, часто — зростанням активності екскреторних ферментів — ГГТП і ЛФ.

До початку лікування у хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння відмічено активацію процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення системи АОЗ: концентрація МДА перевищувала норму у 2,5 разу, ДК — у 2,2 разу, показник ПГЕ — у 2,6 разу, тоді як активність КТ була меншою від норми в середньому в 1,48 разу, СОД — в 1,55 разу, інтегральний індекс Ф — у 5,8 разу.

Після завершення лікування, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вивчені показники ПОЛ та системи АОЗ не досягали значення

Таблиця 2. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння до та після лікування (M ± m)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
КТ, МО/мг Нб	365,2 ± 9,1	247 ± 5,7**	295 ± 6,4*
СОД, МО/мг Нб	28,2 ± 1,2	18,2 ± 0,9**	21,4 ± 1,3*
Ф	2942 ± 68	505 ± 9,5***	1343 ± 18***

Примітка. Вірогідність різниці показників щодо норми: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

норми: концентрація МДА залишалася в середньому в 1,34 разу вищою за норму, ДК — в 1,32 разу, показник ПГЕ — в 1,9 разу; активність КТ була нижчою від норми в середньому в 1,24 разу, СОД — в 1,32 разу, інтегральний показник Ф — у 2,2 разу.

Застосування лише загальноприйнятих засобів при лікуванні хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння не забезпечує нормалізації вивчених показників стану ліпопероксидації та

активності ферментів системи АОЗ, що потребує застосування сучасних антиоксидантних препаратів для відновлення метаболічного гомеостазу в таких пацієнтів.

Перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності сучасних метаболічно активних препаратів з антиоксидантними властивостями при лікуванні хворих на ХТГ, поєднаний з ХБХ, на тлі ожиріння.

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. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*— 2002.— № 3.— С. 21—25.
4. Гаврилов Б.В. Измерение диснових коньюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лабораторное дело.*— 1988.— № 2.— С. 60—63.
5. Генинг Т.П. Система «ПОЛ — антиоксидант эритроцитов и ткани печени» в условиях хронического токсического гепатита и его коррекции аскорбиновой кислотой / Т.П. Генинг, Л.А. Белозерова // *Вестн. новых мед. технологий.*— 2005.— № 2.— С. 72—74.
6. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 5 (25).— С. 80—83.
7. Джемайло В.І. Ожиріння — актуальна проблема сучасності / В.І. Джемайло, Н.Г. Грінченко, О.В. Купрашенко // *Журн. практ. лікаря.*— 2007.— № 5/6.— С. 53—54.
8. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова.— Луганск: Изд-во ЛГМУ, 2000.— 170 с.
9. Івахно І.П. Ожиріння: сучасний погляд на проблему / І.П. Івахно, І.М. Хоменко // *Сімейна медицина.*— 2005.— № 2.— С. 80—82.
10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К: Морион, 2000.— 320 с.
11. Луцка В.І. Показники оксидативного стресу. Пероксили ліпідів: Методи / В.І. Луцка, Т.В. Багнокова // *Укр. біохім. журн.*— 2006.— № 6.— С. 113—120.
12. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // *Лабораторное дело.*— 1988.— № 1.— С. 16—18.
13. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // *Довкілля та здоров'я.*— 1997.— № 3.— С. 33—35.
14. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасієшвілі // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 6 (44).— С. 6—9.
15. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // *Укр. біохім. журн.*— 1989.— Т. 61, № 2.— С. 14—27.
16. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова.— СПб: Крылов, 2008.— 192 с.
17. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод, рекомендации / Под ред. Л.Л. Грошавской.— К: МЗ Украины, 1990 — 64 с.
18. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006—2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // *Сучасні медичні технології.*— 2010.— № 2 (6).— С. 56—59.
19. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // *Сучасна гастроентерол.*— 2002.— № 4.— С. 4—12.
20. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity / W.M. Lee // *N. Engl. J. Med.*— 2003.— Vol. 349, N 5.— P. 474—485.
21. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmerman // *Cur. Gastr. Reports.*— 2007.— Vol. 3.— P. 38—48.

І.А. Шаповалова

Состояние липопероксидации и системы антиоксидантной защиты у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим бескаменным холециститом, на фоне ожирения

Изучено состояние липопероксидации и активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ), на фоне ожирения. Установлено, что применение только общепринятых препаратов при лечении больных ХТГ, сочетанным с ХБХ, на фоне ожирения не обеспечивает полную нормализацию показателей липопероксидации и активности ферментов системы АОЗ.

I.O. Shapovalova

The state of lipid peroxidation and enzymes of antioxidant system in patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic uncalcilosis cholecystitis against the background of obesity

The study has been held for the state of lipid peroxidation (LPO) and enzymes of antioxidant system (AOS) in patients with chronic toxic hepatitis (CTH), combined with chronic uncalcilosis cholecystitis (CUC) against the background of obesity. It has been established that application of the generally accepted preparations only for the treatment of the patients with CTH combined with CUC against the background of obesity dis not provide complete normalization of LPO indexes and activity of AOS enzymes.

Контактна інформація

Шаповалова Ірина Олександрівна, к. мед. н., доц. кафедри
91002, м. Луганськ, квартал Леваневського, 2, кв. 2

Стаття надійшла до редакції 20 жовтня 2009 р.