

**ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ПОРУШЕНЬ  
З БОКУ СИСТЕМИ ГЛУТАТОНУ У ХВОРИХ  
НА ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ,  
СПОЛУЧЕНИЙ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ  
СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

**Д.О. Анікєєва**

*ДЗ "Луганський державний медичний університет"*

**Вступ**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ), у першу чергу ішемічна хвороба серця та в подальшому постінфарктний кардіосклероз (ПКС), займають важоме місце в структурі загальної захворюваності населення України та всього світу [3, 4, 17]. Значна кількість даних доказової медицини дозволяє стверджувати, що ССЗ є одними з головних причин несприятливого прогнозу у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), в тому числі з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) та трапляються набагато частіше у таких пацієнтів незалежно від ступеня прогресування НАЖХП [4, 10, 14, 18]. У низці наукових досліджень отримані дані про вірогідний взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією периферичних судин та наявністю НАЖХП, причому, ці дані були підтвердженні результатами досліджень значного обсягу хворих [15]. Виходячи із значної актуальності проблеми ПКС, сполученої з НАСГ, доцільним та важливим для клінічної практики є вивчення патогенетичних особливостей даної коморбідної патології та розробка раціональних патогенетично обґрунтованих підходів до лікування пацієнтів з даною патологією. Відомо, що важливим аспектом розвитку хронічної патології є порушення показників системи антиоксидантного захисту (АОЗ). При цьому одне з провідних місць в регуляції антиоксидантного АОЗ в клітинах займає ферментативна редокс-система глутатіону [5]. Ця система забезпечує детоксикацію перекисів, органічних гідропере-

кисів, інактивацію вільних радикалів [5]. Тому вивчення показників СГ при поєднаної патології у вигляді ПКС, сполучений з НАСГ є важливим при розробці раціональних підходів до лікування пацієнтів з такою сполученою патологією.

**З'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття виконувалась відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування хворих на постінфарктний кардіосклероз, в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом" (№ держреєстрації 0112U003256).

**Метою** роботи було оцінка патогенетичної значущості порушень з боку СГ у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, при загальноприйнятому лікуванні

**Матеріали та методи обстеження**

Обстежено 83 хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, у віці від 23 до 59 років. Діагноз НАСГ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

Хворі, які були під наглядом, знаходилися на лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному відділенні або міському денному гастроентерологічному стаціонарі з приводу загострення хронічного патологічного процесу у печінці. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [7, 9].

Для виключення вірусного ураження печінки було проведено двократне дослідження сироватки крові обстежених на мар-

кери вірусних гепатитів (ВГ): ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, хворі були вилучені з подальшого дослідження. З роботи також були виключені особи з наявністю в анамнезі навіть однократного епізоду прийому наркотичних речовин та пацієнти, які зловживали алкогольними напоями; з дослідження також вилучалися хворі з наявністю постійно підвищених цифр артеріального тиску (більш 140/90 мм рт. ст.), в тому числі хворі з наявністю синдрому артеріальної гіпертензії.

Хворі, що були під наглядом, отримували загальноприйняті лікування, яке включало раціональну дієту, препарати есенціальних фосфоліпідів (переважно есенціале форте Н), антиоксиданти (аскорбінова кислота, токоферолу ацетат), гепатопротектори рослинного походження з розторопші плямистої (карсіл або сілібор) у середньотерапевтичних дозах [1, 12, 13].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстеженіх хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові натще та фракційно, та цукор у сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [9], які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінатрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтраспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними [13].

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали показники СГ, а саме вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ [6].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core Duo за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного

аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science) [11].

#### Отримані результати та їх обговорення

У клінічному плані ПКС, сполучений з НАСГ мав типовий клінічний перебіг та характеризувався наявністю синдрому "правого підребір'я", що проявлявся тяжкістю або периодичним болем в правому підребір'ї, який мав переважно тупий, ниючий характер, диспептичним синдромом, а саме гіркотою або іноді металевим присмаком у роті, спрагою, періодичною нудотою, метеоризмом, порушеннями стільця переважно з наявністю закрепів, а також проявами астенічного або астено-невротичного регістрів, у вигляді загальної слабкості, порушень сну (сонливість у день та безсоння вночі), нездужання, дифузного головного болю, надмірної емоційної лабільності, експлозивності, тощо. Було характерно наявність субіктеричної склер, обкладеність язика брудним білим, сірим або жовтуватим нальотом, збільшення розмірів печінки, яка виступала на 3-4 см, з під реберного краю, її ущільнення. Печінковий край був, як правило, заокруглений, помірно чутливий при пальпації, поверхня печінки гладка. При біохімічному обстеженні встановлено наявність помірної гіперблірубінемії (22,5-30,6 мкмоль/л), збільшення фракції прямого білірубіна (5,8-15,2 мкмоль/л), гіпертрансферараза разом з активністю АлАТ - 1,05-2,08 ммоль/л, АсАТ - 0,65-1,48 ммоль/л, підвищена показника тимолової проби (6,1-8,9 од.). При сонографічному дослідженні встановлено наявність гепатомегалії, підвищення ехощільності печінки, погана візуалізація цієї діафрагмальної поверхні печінки та внутрішньопечінкових судин. В цілому сонографічна картина відповідала наявності стеатогепатиту. Отримані дані свідчать про наявність в обстежених хворих помірно вираженого загострення хронічного патологічного процесу в паренхімі печінки. При проведенні ЕКГ були виявлені типові ознаки, характерні для даної патології.

При проведенні спеціального біохімічного обстеження до початку лікування в обох групах хворих були встановлені однотипові зміни показників СГ (таблиця).

Таблиця

Динаміка показників системи глутатіону у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ ( $M \pm m$ )

Показники СГ	Норма	Обстежені хворі (n=83)		P
		до лікування	після лікування	
ВГ, ммоль/л	1,0±0,07	0,58±0,03**	0,65±0,04**	>0,05
ОГ, ммоль/л	0,16±0,02	0,57±0,03***	0,32±0,03***	>0,1
ВГ/ОГ	6,25±0,08	1,02±0,02***	2,03±0,05***	>0,05

Примітки: в табл. достовірність відмінності по відношенню до показника норми: \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001.

З таблиці видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвімічних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів, у крові хворих на ПКС, сполучений з НАСГ до лікування, був зниженим в середньому в 1,72 рази і становив (0,58±0,03) ммоль/л. Одночасно концентрація ОГ була вище норми у обстежених хворих в середньому в 3,56 рази при нормі (0,16±0,02) ммоль/л; і складала (0,57±0,03) ммоль/л. В результаті співвідношення ВГ/ОГ становило (1,02±0,02), що було в 6,1 рази нижче показника норми (6,25±0,08). Отже, в результаті проведених біохімічних досліджень було встановлено, що у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, має місце дисбаланс у СГ, пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидациї [5].

При повторному біохімічному обстеженні було встановлено, що під впливом проведеного курсу загальноприйнятого лікування у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, спостерігалася деяка позитивна динаміка з боку показників СГ, але при цьому повної нормалізації вивчених показників не відбувалося (таблиця). Так, після завершення курсу лікування хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, загальноприйнятими методами концентрація ВГ у крові збільшилася в середньому в 1,12 рази відносно початкового рівня, але залишилась все ж таки 1,53 рази нижче за норму. Водночас вміст ОГ знизився біль суттєво - в 1,78 раз, але залишився в 2 рази вищим норми. Виходячи з цього, коефіцієнт ВГ/ОГ у хворих основної групи збільшився в середнь-

ому в 2 рази відносно вихідного рівня, залишаючись суттєво нижчим за норму - більш ніж в 3 рази. Таким чином, лікування хворих на ПКС, сполучений з НАСГ із використанням лише загальноприйнятих препаратів, не забезпечує повного відновлення показників СГ. У клінічному відношенні збереження порушень з боку СГ (зниження рівня ВГ, коефіцієнта ВГ/ОГ, як правило, сполучалося з наявністю симптоматики залишкових явищ загострення або неповної ремісії НАСГ. Дані клінічного та лабораторного обстеження показують, що більшість клінічних симптомів зникали або їхня інтенсивність зменшувалася лише через 3-4 тижні від початку лікування, але у деяких хворих залишались скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тонусу, що в цілому відповідало астено-невротичному синдрому; зберігалася субіктеричність склер, тяжкість в правому підребр'ї. В таких хворих не відбувалось також повної нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки (зберігався підвищений рівень прямого білірубіну, помірно підвищена активність амінотрансфераз). Оскільки за отриманими даними загальноприйняті терапія не забезпечує повного відновлення функціональних спроможностей СГ - зберігається зниженням вміст ВГ у крові, можна вважати доцільним в подальшому вивчити перспективність включення до комплексної терапії пацієнтів на ПКС, сполучений з НАСГ, метаболічно активних препаратів, які б володіли антиоксидантною дією та були спроможні нормалізувати вивчені показники СГ.

## Висновки

1. Клінічна картина ПКС, сполученого з НАСГ у фазі помірного загострення до початку проведення лікування характеризувалася наявністю синдрому "правого підребр'я", диспептичного синдрому та проявами астенічного або астено-невротичного регістрів. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, в більшості випадків мала місце помірна гіперблілірубінемія (22,5-30,6 мкмоль/л), збільшення фракції прямого білірубіна (5,8-15,2 мкмоль/л), гіпертрансфераземія (активність АЛАТ - 1,05-2,08 ммоль/л, АсАТ - 0,65-1,48 ммоль/л), підвищення показника тимолової проби (6,1-8,9 од.).

2. До початку лікування загальноприйнятними методами у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, а саме рівень ВГ у сироватці крові був знижений в середньому в 1,72 рази, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,56 рази. Отже коефіцієнт ВГ/ОГ був в середньому в 6,1 рази нижче за норму.

3. Застосування лише загальноприйнятих засобів лікування не забезпечило повної нормалізації вивчених показників СГ - рівень ВГ залишився нижче норми в 1,53 рази, концентрація ОГ була в 2,0 рази вище норми, коефіцієнт ВГ/ОГ залишився нижче відповідного показника норми в середньому в 3 рази.

4. Після завершення лікування із застосуванням загальноприйнятої терапії у більшості обстежених хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, залишились скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тонусу, зберігалася субіктеричність склер, тяжкість в правому підребір'ї. Також відмічалась позитивна динаміка біохімічних показників крові, що характеризують функціональний стан печінки (рівень білірубіну, активність амінотрансфераз), однак у більшості обстежених не відбувалась їх повна нормалізація, що свідчило про наявність неповної ремісії хвороби.

5. В подальшому є доцільним провести дослідження ефективності метаболічно активних препаратів антиоксидантної дії, спроможних здійснювати відновлення функціонального стану СГ.

### Література

1. Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія нейалкогольного стеатогепатиту / Г.А. Анохіна, В.В. Харченко, С.В. Бойко // Здоровье Украины. - 2009. - № 6 / 1. - С. 55-56.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия нейалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
3. Багрий А.Э. Подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у постинфарктных больных / А.Э. Багрий, Е.В. Щукина, А.С. Воробьев // Серцева недостатність. - 2009. - № 1. - С. 31-38.
4. Базилевич А.Я. Потенціальний вплив нейалкогольної жирової хвороби печінки на стан серцевої діяльності у хворих з

постінфарктним кардіосклерозом / А.Я. Базилевич // Гепатологія. - 2011. - № 2. - С. 45-56.

5. Байбакова Ю.А. Роль гемодинамічних та імунозапальних механізмів хронічної серцевої недостатності у реалізації ефектів нейромодулюючої терапії / Ю.А. Байбакова, О.М. Шелест // Медicina сьогодні і завтра. - 2009. - № 1. - С. 83-87.

6. Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 1. - С. 47 - 53.

7. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. - 2002. - № 2. - С. 69-72.

8. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інш.]. - Київ, 2005. - 56 с.

9. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов, Ф.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 3. - С. 18-24.

10. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

11. Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіппов // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 239. - С. 6-7.

12. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - 12-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.

13. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, K.D. Lindor // CMAJ. - 2008. - № 32. - P. 172.

14. Alwis de N.M.W. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / Alwis de N.M.W., C.P. Day // J. Hepatol. - 2008. Vol. 48, Suppl. 1. - P. 104-112.

15. Barton I.F. Estimation of correlation between fatty liver and atherosclerosis / I.F. Barton // Am. cardiol. J. - 2010. - Vol. 103. - P. 1102-11010.

16. Brea A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis / A.Brea // Hepatology. - 2005. - Vol. 42. - P. 473-480.

17. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2011 // Eur. Heart J. - 2011. - Vol. 31. - P. 2389-2442ю

18. Volzke H. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis / H. Volzke // World J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 11. - P. 1848-1853.

19. Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients / G. Targher // Diabetes. - 2005. - Vol. 54. - P. 3541-3546.

#### Резюме

**Анікієва Д.О.** Патогенетична значущість порушень з боку системи глутатіону у хворих на постінфарктний кардіосклероз, сполучений з неалкогольним стеатогепатитом.

Вивчений стан показників системи глутатіону (СГ) у хворих на постінфарктний кардіосклероз (ПКС), сполучений з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Встановлено що, застосуванні лікування ПКС, сполученого з НАСГ, загальноприйнятими методами показники СГ залишаються суттєво від'ємними від норми, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятого лікування.

**Ключові слова:** постінфарктний кардіосклероз, неалкогольний стеатогепатит, система глутатіону, патогенез.

#### Резюме

**Анікієва Д.А.** Патогенетическое значение нарушений со стороны системы глутатиона у больных постинфарктным кардиосклерозом, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом.

Изучены показатели системы глутатиона (СГ) у больных постинфарктным кардиосклерозом (ПКС), сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Установлено, что при использовании общепринятых методов терапии ПКС, сочетанного с НАСГ, показатели СГ остаются существенно отличными от нормы, что свидетельствует о недостаточной эффективности общепринятого лечения.

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, неалкогольный стеатогепатит, система глутатиона, патогенез.

#### Summary

**Anikeeva D.O.** Parameters of the glutation system at patients with postinfarction cardiosclerosis combined with nonalcoholic steatohepatitis.

Parameters of the glutation system (GS) at patients with postinfarction cardiosclerosis (PCS) combined with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) are investigated. It is established that at use of the standard methods of treatment the parameters of GS remain essentially distinct from norm that testifies to insufficient efficiency of these methods.

**Key words:** postinfarction cardiosclerosis, non-alcoholic steatohepatitis, glutation system, pathogenesis.

Рецензент: д. мед. н., проф. Ю. Г. Бурмак

УДК 616.37 002.2 036:616 056.52

## ПОКАЗНИКИ АДЕНІЛОВОЇ СИСТЕМИ КРОВІ У ХВОРІХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ОЖИРІННЯМ

О.О. Бондаренко

Львівський національний медичний університет  
ім. Д. Галицького

#### Вступ

За даними сучасних медико-статистичних досліджень, в теперішній час спостерігається неухильний ріст захворюваності на хронічну патологію внутрішніх органів гастроenterологічного профілю, в тому числі на хронічний панкреатит (ХП) [3, 9, 20, 25]. Відомо, що у частини хворих на ХП відмічається наявність надлишкової маси тіла або ожиріння (Ож) [1, 4, 11, 26]. Клінічний досвід показує, що Ож обтяжує перебіг ХП, та при цьому сприяє частим загостренням хронічного запального процесу у підшлунковій залозі, внаслідок чого погіршуються результати лікування ХП [12, 14, 24]. В той же час практично відсутні роботи, спеціально присвячені вивченню клініко-патогенетичних особливостей ХП у поєднанні із Ож. Тому можна вважати доцільним проведення досліджень у цьому напрямку.

Відома важлива роль енергетичного метаболізму, зокрема показників аденілової системи (АС) в забезпеченні нормальног функціонування органів і тканін усього організму [10]. Тому ми вважали цікавим та перспективним для клінічної практики вивчити особливості енергетичного метаболізму у хворих на ХП, сполучений з Ож.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота виконувалася у зв'язку з реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) Львівського національного медичного університету ім. Д. Галицького і являє собою фрагмент теми НДР "Хронічний панкреатит, сполучений з ожирінням: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація" (№ держреєстрації 0109U009463).