

АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТНОЇ ЛАНКИ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ ІЗ ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА ТА ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА

В.В.Харченко

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика (Київ)*

Вступ

Проблема хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) займає суттєве місце серед патологій внутрішніх органів, оскільки має важливе медико-соціальне значення. Це обумовлено їх значною поширеністю, різноманітністю клінічних проявів, зниженням працездатності та погіршенням якості життя хворих, виникненням важких ускладнень [14]. Основний типом ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що в теперішній час вважається однією із ключових проблем гепатології [13,19,20]. Функціональний стан печінки впливає на перебіг інших хронічних хвороб та часто є причиною розвитку патології інших внутрішніх органів, зокрема порушення ліпідного обміну в печінці та організмі в цілому часто призводить до одночасного розвитку патологічного процесу у жовчному міхурі (ЖМ) у вигляді холестерозу [12]. Згідно літературних даних, холестероз жовчного міхура (ХЖМ) - це накопичення холестерину, його ефірів та жовчних кислот у підслизовому шарі стінки ЖМ, що призводить до порушення його моторно-евакуаторної функції [1,17]. При цьому нерідко хронічна патологія ГБС супроводжується значними розладами з боку кишкової мікрофлори та розвитком дисбіозу кишечника (ДБК) [7,11]. У хворих з даною коморбідною патологією

формується хибне коло: ДБК негативно впливає на стан печінкової паренхіми та функціональний стан ГБС у цілому, а постійна дисфункція печінки та ЖМ сприяє тривалому збереженню порушень біоценозу кишечника [3,9,18]. Тому розробка патогенетично виправданих способів лікування хворих на НАСГ, поєднаний з ДК та ХЖМ, має як науково-теоретичне, так і безпосередньо практичне значення. Наші попередні роботи присвячені дослідженням імунних механізмів виникнення та прогресування коморбідної патології ГБС та кишечника [16]. Зважаючи на значну роль дисбалансу процесів ліпопероксидації та активності ферментів антиоксидантної системи (АОЗ) в розвитку патології печінки та ЖМ [2,10], детальне вивчення метаболічних порушень, зокрема антиоксидантної активності крові у хворих на НАСГ, який сполучається з ДБК та ХЖМ, є доцільним та перспективним, в розрізі подальшого удосконалення існуючих методів лікування та медичної реабілітації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом НДР Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) та являє собою фрагмент теми НДР "Ефективність імуноактивних препаратів у хворих з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу на тлі дисбіозу кишечника" (№ держреєстрації 0104U006766).

Метою роботи було вивчення активності ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ в динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 48 хворих, віком від 35 до 56 років, жінок було 26, чоловіків 22. Діагноз НАСГ та ХЖМ встановлювався за даними клініко-лабораторного та сонографічного дослідження [21]. У всіх хворих було діагностовано ДБК, переважно II ступеню, у відповідності з існуючими клініко-лабораторними критеріями [4]. При цьому до обстеження не включали пацієнтів, які зловживали алкогольними напоями, а також осіб, в яких при проведенні обстеження методом ІФА були виявлені маркери

вірусних гепатитів В або С. Комплексне мікробіологічне дослідження фекалій проводилось з наступним визначенням мікробіологічного статусу не тільки вмісту порожнини товстої кишки, але й мікрофлори, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки товстої кишки. При їх співвідношенні розраховували частоту життєздатних клітин в одному грамі вмісту товстої кишки, загальне число анаеробних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій, бактероїдів, клостридій, еубактерій (пептококів, пептострептококів) і анаеробних мікроорганізмів (кишкових паличок, в тому числі і інших ентеробактерій а також гриби роду *Candida* та інші мікроорганізми [4].

Хворі отримували лікування загальноприйнятими методами, в залежності від фази патологічного процесу (загострення або нестійка ремісія). В якості гепатопротекторів отримували силібор або карсил та есенціале Н. Для корекції дисбіозу кишечника використовували переважно біфіформ у відповідності з раніше отриманими результатами [15].

Додатково всім пацієнтам проводили біохімічне обстеження, яке включало вивчення активності ферментів системи АОЗ - супероксиддисмутази (СОД) [8] та каталази (КТ) [6] спектрофотометрично. Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 2,66 GHz, Microsoft Windowsxp professional з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [5].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення лікування хворі на НАСГ, поєднаний з ДБК та ХЖМ, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, поганий апетит, негативний емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість або больові відчуття у правому підребер'ї, нерідко також гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у більшості обстежених відмічалася наявність субіктеричності склер, нерідко також їхньої блакитності (позитивний симптом Високовича). Печінка в обстежених хворих виступала на 2-4 см з-під реберного краю, була підвищеної

щільності, край тупий, чутливий при пальпації. Поряд із цим нерідко відмічалися порушення стільця у вигляді закріпів, які чергувалися з проносами, метеоризм. Була характерна також чутливість або наявність болю при пальпації товстої кишки.

При вивченні активності ферментів системи АОЗ в обстежених хворих було встановлено наявність виражених зсувів проаналізованих біохімічних тестів, які характеризувалися зниженням активності ферментативної ланки системи АОЗ, а саме активності КТ та СОД (табл.).

Таблиця

Активність ферментної ланки системи АОЗ у хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК та ХЖМ, в динаміці загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	До початку лікування	Після завершення лікування
КТ (МО/мгНб)	365±10	287±11*	303±12*
СОД (МО/мгНб)	28,5±1,6	16,2±1,3***	22,4±1,5*

Так, активність КТ у 9 (18,75 %) обстежених пацієнтів була вище норми, у 5 осіб (10,4%) рівень КТ відповідав межах норми, але у переважної більшості пацієнтів (34 особи (70,85%)) концентрація КТ була нижче норми. Отже, активність КТ до початку лікування у середньому складала (287±11) МО/мгНб, що було в 1,27 рази нижче відповідного показника норми ($P < 0,05$). Ще більш суттєве зниження відмічено відносно активності іншого ферменту системи АОЗ - СОД. Як видно з таблиці, середнє значення активності СОД в цей період обстеження складала (16,2±1,3) МО/мгНб, що було 1,76 разів нижче відповідної норми. Це свідчить про наявність у хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, падіння активності ферментної ланки системи АОЗ.

При повторному обстеженні після завершення лікування було виявлено певний позитивний вплив загальноприйнятої терапії на динаміку вивчених біохімічних показників у хворих на НАСГ, поєднаний з ДБК та ХЖМ, але активність ферментної ланки системи АОЗ залишалась на вірогідно нижчому рівні,

що свідчило про збереження недостатності антиоксидантних властивостей крові (див. табл). Так, показник активності КТ у хворих зі сполученою патологією ГБС та кишечника, підвищився в середньому в 1,1 рази до 303 ± 12 МО/мг Нв, але залишався нижче норми в 1,2 рази ($P < 0,05$). Активність іншого ферменту системи АОЗ - СОД у обстежених пацієнтів на момент завершення лікування підвищилась до $22,4 \pm 1,5$ МО/мг Нв, що все ж таки було у середньому 1,3 рази нижче норми ($P < 0,05$), незважаючи на те, що кратність зростання цього показника відносно вихідного значення становила 1,4 рази ($P < 0,05$) (рис.).

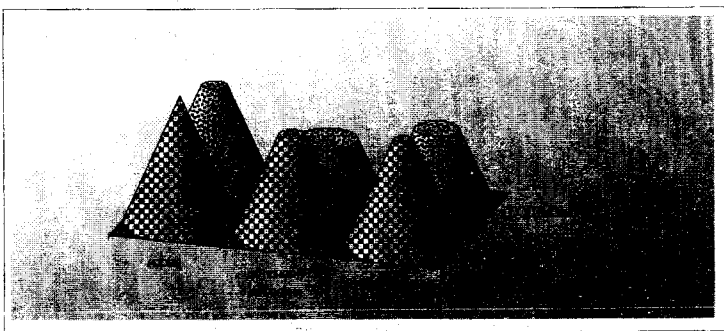


Рис. Активність ферментної ланки системи АОЗ у обстежених хворих в динаміці загальноприйнятого лікування.

У обстежених пацієнтів під впливом проведеного лікування також відмічалась позитивна динаміка клінічних показників, однак стійкої клініко-біохімічної ремісії досягнуто не було. У частини пацієнтів зберігалися скарги на тяжкості у правому підребер'ї, іноді гіркоту у роті, періодичні порушення стільцю.

Таким чином, використання лише загальноприйнятих методів лікування не забезпечує повноцінної клініко-біохімічної ремісії, а в патогенетичному плані залишається зниження активності ферментної ланки системи АОЗ. Тому в подальшому вважаємо перспективним удосконалення методик лікування з урахуванням отриманих даних.

Висновки

1. До початку лікування у хворих на НАСГ, сполучений з ДБК та ХЖМ, мали місце загальна слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності та апетиту, поганий настрій, підвищена стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркота у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх обстежених відмічалася наявність гепатомегалії (печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю та була підвищеної щільності), субіктеричності склер.

2. У переважній більшості хворих на НАСГ, сполучений із ДБК та ХЖМ, до початку лікування встановлено суттєве зниження рівня СОД в 1,76 рази та КТ - в 1,27 рази, що свідчило про падіння активності системи АОЗ у цих пацієнтів. Це можна вважати патогенетично значимим для прогресування патологічного процесу у печінці та жовчовивідних шляхах.

3. Використання лише загальноприйнятих методів лікування у хворих зі сполученою патологією ГБС та ДБК не забезпечує повноцінної клініко-біохімічної ремісії коморбідного захворювання: у частини пацієнтів зберігалися скарги на тяжкості у правому підребер'ї, іноді гіркоту у роті, періодичні порушення стільцю.

4. Після завершення загальноприйнятого лікування у обстежених хворих була відмічена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників, однак активність обох ферментів системи АОЗ (КТ та СОД) залишалась на вірогідно нижчому від норми рівні.

5. В подальшому можна вважати доцільним вивчити показники перекисного окислення ліпідів у пацієнтів з НАСГ, сполученим із ДБК та ХЖМ, а також проаналізувати співвідношення між про- та антиоксидантними властивостями крові.

Література

1. Анохіна Г.А., Демида Е.П. Холестероз жовчного міхура // Мистецтво лікування - 2003. - № 2(2). - С. 41-45.
2. Гріднів О.Є. Перекисне окислення ліпідів і печінка // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5 (25). - С. 80 - 83.

3. Дегтярева И.И. Нарушение микробиоценоза толстой кишки и метаболические аспекты его влияния на формирование патогенетических механизмов заболеваний внутренних органов / И.И.Дегтярева, И.М.Скрипник, С.В. Сопиченко // Гастроэнтерология : міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2000. - Вип. 31. - С. 88-97.

4. Дисбактериоз кишечника / Парфенов А.И., Калоев Ю.К., Софронова С.А., Федотова Н.Г. // Український медичний часопис. - 1998. - № 3 (5). - С.65-70.

5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабич. - Киев: Моррион, 2000. - 320 с.

6. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [и др.] // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.

7. Петухов В.А. Нарушений функций печени и дисбиоз при жировом гепатозе и липидном дистресс-синдроме и их лечение препаратом дюфалак (лактозула) / В.А.Петухов, А.В.Каралкин // Российский гастроэнтерологический журнал. - 2001. - № 2. - С. 93-102.

8. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б.Поберезкина, Л.Ф.Осинская // Украинский биохимический журнал. - 1989. - Т. 61, № 2. - С. 14 - 27.

9. Роль кишечной микрофлоры в развитии хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.В.Харченко, В.В.Черненко, Д.С.Янковский [и др.] // Журнал практичного лікаря. - 2003. - №4. - С. 20-27.

10. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В.Скворцов // Гепатология. - 2003. - №3. - С. 7 - 13.

11. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / И.Г.Никитин, Г.И.Сторожак, И.Г.Федоров [и др.] // Российск. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - № 5. - С. 40-44.

12. Стеатоз печінки при захворюваннях жовчовивідних шляхів / Ю.О.Філіппов, Л.Я.Мельниченко, С.С.Ягмур [та

ін.] // Гастроэнтерология : міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2005. - Вип. 36. - С. 312-318.

13. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроэнтерология. - 2005. - № 3 (23). - С. 88 - 95.

14. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроэнтерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петручук // Гастроэнтерология : міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.

15. Харченко В.В. Вплив ліволіну та біфіформу на стан системи глутатіону у хворих на хронічний безкам'яний холецистит, пов'язаний з дисбіозом кишечника / В.В.Харченко // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 1. - С. 156 - 158.

16. Харченко В.В. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура / В.В.Харченко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 2009. - Вип. 1-2 (88-89). - С. 277-285.

17. Холестероз желчного пузыря / А. А. Ильченко, И. А. Морозов, С. Г. Хомерики, Ю. Н. Орлова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 240.

18. Яковенко Э.П. Метаболические заболевания печени как системные проявления дисбиоза кишечника / Э.П. Яковенко // Consilium Medicum. - 2005. - №8. - С. 33-35.

19. Brunt E.M. Pathological features of NASH / E.M. Brunt, D.G.Tiniakos // Front Biosci. - 2005. - Vol. 1, № 10. - P. 1475 - 1484.

20. Huber D.A. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) syndrome / D.A.Huber // Gastroenterol Nurs. - 2004. - Vol. 27, № 2. - P. 55 - 58.

21. Ultrasound in Gastroenterology and Hepatology / ed. By M. Gebel. - Berlin, Wien : Blackwel-Wiss.-Verl, 1999. - 269 p.

Резюме

Харченко В.В. Активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура, має місце зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) - КТ в 1,27 рази та СОД 1,76 раз. Загальноприйнята терапія у цих хворих не забезпечує повноцінного відновлення антиоксидантних властивостей крові.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, дисбіоз кишечника, холестероз жовчного міхура, патогенез, антиоксидантний захист.

Резюме

Харченко В.В. Активність ферментного звена системи антиоксидантної захисту у больних неалкогольний стеатогепатитом, сочетанним с дисбиозом кишечника и холестерозом желчного пузыря.

У больних неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с дисбиозом кишечника и холестерозом желчного пузыря, выявлено снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) - КТ в 1,27 раза и СОД 1,76 раза. Общепринятая терапия у этих больных не обеспечивает полноценного восстановления антиоксидантных свойств крови.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, дисбиоз кишечника, холестероз жолчного пузыря, патогенез, антиоксидантная защита.

Summary

Harchenko V.V. Activity of enzymes of antioxidant protection's system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis united from a dysbiosis intestine and cholesterosis of gall bladder.

At the patients nonalcoholic steatohepatitis united from a dysbiosis intestine and cholesterosis of gall bladder the decline of activity of enzymes of antioxidant protection's (AOP) system - КТ in 1,27 times and SOD in 1,27 times. The generally accepted therapy at these patients does not provide renewal of activity of enzymes of AOP system.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, dysbiosis intestine, cholesterosis of gall bladder, pathogenesis, antioxidant protection's system.

Рецензент: д.мед.н., проф.В.І.Коломієць

УДК 616 36-002.35.14:578.16.32

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

І.О.Шаповалова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Хронічні токсичні гепатити (ХТГ) є широко поширеною причиною захворюваності і смертності населення. За даними світової статистики, щорічно спостерігається зростання числа таких хворих в середньому на 15-30 % [12,18]. По мірі посилення індустріалізації зростає кількість токсичних уражень печінки, обумовлених забрудненням навколишнього середовища, професійними і побутовими шкідливими чинниками. Особливе місце серед гепатотоксичних речовин займають алкоголь і лікарські засоби [3,10,18]. Часто внаслідок анатомічної та функціональної єдності печінки та жовчного міхура, виникає сполучена патологія гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема ХТГ та хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [2,16]. При цьому сучасний спосіб життя (нерациональне харчування, низька фізична активність та ін.) призводить до широкого поширення серед населення України та багатьох країн світу ожиріння. Тому все частіше ожиріння супроводжує перебіг хронічної патології ГБС із розвитком "синдрому взаємного обтяження" [7,9,11]. Зміни окислювально-відновного потенціалу в печінкових клітинах веде до цілого ряду порушень обміну речовин з накопиченням проміжних продуктів обміну і зниженням рівня коферментів та виникненням стану метаболічного ацидозу [13,15], тобто виникає оксидативний стрес, який є один з важливих пускових механізмів токсичних уражень печінки [4]. Тому можна вважати доцільним вивчення показ-