

організма: контури проблеми / В. В. Новицький, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая [и др.] // Бюллетень сибірської медицини. - 2006. - № 2. - С. 62-67.

7. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени / Т. Е. Полунина // Лечащий врач. - 2005. - № 3. - С. 69-72.

8. Степанов Ю. М. Лекарственные поражения печени: патогенез, классификация, диагностика, лечение / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова, И. Н. Кононов // Мистецтво лікування. - 2005. - № 3 (19). - С. 46-53.

9. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // J. Clin. Invest. - 2005. - № 115 (2). - P. 209-218.

Резюме

Солтык С. М. Особливості фосфоліпідного складу мембран еритроцитів при гострому флюконазоловому гепатиті.

Експериментальні дослідження проведені на 90 щурах-самцях, яким внутрішньоочеревинно вводили 0,2 % розчин флюконазолу протягом 5 днів. У мембранах еритроцитів тварин встановлено зниження кількості загальних фосфоліпідів, перерозподіл відносної кількості окремих фракцій фосфоліпідів, а також збільшення вмісту загального холестерину.

Ключові слова: флюконазоловий гепатит, фосфоліпіди мембран еритроцитів, щури.

Резюме

Солтык С. М. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов при остром флюконазоловом гепатите.

Экспериментальные исследования проведены на 90 крысах-самцах, которым внутривентрально вводили 0,2 % раствор флуконазола в течение 5 дней. В мембранах эритроцитов животных установлено снижение количества общих фосфолипидов, перераспределение относительного количества отдельных фракций фосфолипидов, также увеличение содержания общего холестерина.

Ключевые слова: флуконазоловый гепатит, фосфолипиды мембран эритроцитов, крысы.

Summary

Soltick S. M. Peculiarities of phospholipid state of erythrocytes' membranes in acute fluconazolium hepatitis.

Experimental studying are made on 90 rats-males, that are injected intraperitoneal by 0,2 % oil solution of fluconazolium during 5 days. Lower level of general phospholipids, changes of specific parts of phospholipid fractions and higher level of general cholesterol are found in erythrocytes' membranes of the animals.

Key words: fluconazolium hepatitis, phospholipides of erythrocytes' membranes, rats.

Рецензент: д. мед. н., проф. Терьшин В. О.

УДК 616.895.4-092:612.012.1.014

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА КОНЦЕНТРАЦІЇ "СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ" У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЕУКАРБОНУ

В. О. Терьшин, В. І. Сідорова

Луганський державний медичний університет

Вступ

За останні десятиріччя в Україні та інших країнах СНД відмічається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, та, поперед усього, на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [17]. Відомо, що питання стосовно тактики лікування та медичної реабілітації хворих на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) у вигляді НАСГ є вельми складним внаслідок необхідності застосування значної кількості препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу сполученої патології та водночас уникнення негативного впливу на паренхіму печінки за рахунок поліпрагмазії [7]. Протягом багатьох років ми аналізуємо порівняльну ефективність різноманітних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих на НАСГ. При цьому нашу увагу привернула можливість використання у таких хворих комбінованих препаратів, які сприяють покращенню імунних та метаболічних процесів у організмі, а також функціонального стану печінки та ГБС в цілому, як це підкреслюють і інші автори [3, 8]. При цьому серед препаратів, які використовують при лікуванні патології ГБС, суттєве місце належить комбінованим фітозасобам за полівалентністю фармакологічної дії. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання у комплексі медичної реабілітації хворих з НАСГ сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону [4]. Еукарбону поєднує у себе водночас властивості ентеросорбенту та фітопрепарату [18]. Еукарбон зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № 3460) та дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 427 від

15.09.2003 р. [5]. До складу еукарбону входить активоване вугілля (Carbo activatus), отримане з лишайника, адсорбційні якості якого суттєво перевищують такі активованого вугілля, отриманого класичним способом при спаленні деревини, - адсорбує кишкові гази, бактеріальні токсини й інші продукти гнилісного розпаду вмісту кишечника, а також речовини, які виникли внаслідок перекрученого метаболізму та викликають інтоксикацію [5]. Листя сени (Foliae Sennae) і екстракт ревеню (Extr. Rhei), що входять до складу препарату, стимулюють перистальтику й чинять м'яку послаблюючу й вітрогінну дію, причому завдяки вмісту у листях сени глікозиду антрахінону, послабляючий ефект вишикає тільки в товстому кишечнику, не впливаючи при цьому негативно на процеси травлення в шлунку й тонкому кишечнику [2, 7]. До складу препарату також входять ефірні олії м'яти й фенхеля (Aetheroleum Menthae та Aetheroleum Foeniculi), які забезпечують чітко виражені його спазмолітичний та протизапальний ефекти [7, 8]. Сірка очищена чинить помірну послаблюючу дію та водночас імуномодулюючі та антисептичні властивості. Раніше вказаний препарат при медичній реабілітації хворих на НАСГ не використовувався. Виходячи з цього, ми вважали доцільним привести дослідження щодо ефективності еукарбону у хворих на НАСГ.

Зв'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 "Оцінка ефективності препаратів рослинного походження у хворих з патологією органів травлення" (№ держреєстрації 0102U002349).

Метою роботи було вивчення динаміки показників ліпопероксидації та концентрації "середніх молекул" у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні еукарбону.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом був 71 хворий на НАСГ у віці від 17 до 59 років, чоловіків серед обстежених було 34 (47,9%), жінок - 37 (52,1%). Діагноз НАСГ встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [12].

Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу патології ГСБ - основну (36 пацієнтів) і зіставлення (35 хворих). Обстежені хворі з діагнозом НАСГ отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації згідно рекомендацій [13]. Пацієнтам основної групи додатково призначали комбінований препарат еукарбон усередину по 1-2 таблетки 3 рази на день протягом 2-3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [14], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ); вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними.

Додатково також проводили біохімічне обстеження, яке включало вивчення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у крові: кінцевого - малонового діальдегіду (МДА) [1] та проміжних - дієнових кон'югат (ДК) [3]. Рівень СМ досліджували методом, запропонованим В.В. Ніколайчиком і співавт. [10]. Цей показник свідчить про наявність так званого синдрому "метаболічної" інтоксикації (СМІ) [4,5].

Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Core 2 Duo 2,66 GHz, Microsoft Windows[®] professional з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, з обчисленням таких показників: середньої арифметичної величини - M ; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини - m ; показника достовірності - p .

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення курсу медичної реабілітації хворих на НАСГ в обох обстежених групах, які були під наглядом,

була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабості, яка не проходить після відпочинку, нездужання, субіктеричності склер, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркоти в роті, гепатомегалії, чутливості печінкового краю при пальпації.

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку проведення медичної реабілітації відмічалися ідентичні зсуви з боку біохімічних показників. Дійсно, в таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,7 рази стосовно норми; $P < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 1,6 рази ($P < 0,001$), активність АлАТ - в 1,6 рази ($P < 0,001$), АсАТ - в 1,4 рази ($P < 0,001$), ЛФ - в 1,3 рази ($P < 0,001$), показник тимолової проби - в 1,3 рази ($P < 0,001$), вміст загального холестерину в сироватці крові - в 1,25 рази ($P < 0,05$).

Клінічне обстеження в динаміці проведення медичної реабілітації дозволило встановити, що у хворих основної групи мало місце вірогідне прискорення ліквідації патологічної симптоматики, яка свідчить про наявність загострення хронічної патології печінки (тобто саме НАСГ) й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання. Слід зазначити, що після проведення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих (які додатково отримували еукарбон) відмічене виражене зниження частоти виявлення як суб'єктивної, так і об'єктивної клінічно маніфестної симптоматики, яка характеризує симптомокомплекс підвищеної стомлюваності у хворих на НАСГ в цілому.

При вивченні показників ПОЛ в обстежених хворих було встановлено наявність виражених зсувів проаналізованих тестів, які характеризувалися підвищенням вмісту продуктів ПОЛ - проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) та концентрації СМ у сироватці крові (табл. 1). Так, з таблиці 1 видно, що вміст МДА у сироватці крові хворих основної групи до початку медичної реабілітації складав в середньому $7,4 \pm 0,25$ мкмоль/л, що було в 2,1 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,001$), вміст ДК у сироватці крові в даний період

обстеження дорівнював $18,8 \pm 0,4$ мкмоль/л, тобто був в 2,0 рази вище за норму ($P < 0,001$). Рівень СМ був підвищений в 4,2 рази, складаючи $2,2 \pm 0,1$ г/л. В групі зіставлення в цей період обстеження відмічалось підвищення вмісту МДА до рівня $7,3 \pm 0,21$ мкмоль/л, що було в 2,1 рази вище норми ($P < 0,001$), вміст ДК у сироватці крові складав $18,4 \pm 0,3$ мкмоль/л, що було в 1,98 рази вище норми ($P < 0,001$).

Таблиця 1

Показники ПОЛ та рівень СМ у хворих на НАСГ до початку проведення медичної реабілітації ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
МДА (мкмоль/л)	$3,5 \pm 0,1$	$7,4 \pm 0,25^{***}$	$7,3 \pm 0,21^{***}$	$> 0,1$
ДК (мкмоль/л)	$9,25 \pm 0,2$	$18,8 \pm 0,4^{***}$	$18,4 \pm 0,3^{***}$	$> 0,1$
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,1^{***}$	$1,9 \pm 0,08^{***}$	$> 0,1$

Примітки: в табл.1 та 2: вірогідність розбіжності з показником норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність розбіжності між показниками основної групи та групи зіставлення.

Концентрація СМ в даній групі хворих дорівнювала $1,9 \pm 0,08$ г/л, підвищившись в середньому в 3,7 рази. При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між показниками продуктів ліпопероксидації - МДА і ДК та рівня СМ основної групи та групи зіставлення. Це свідчить про однаковий ступень порушень з боку ПОЛ та СМ в обстежених нами хворих на НАСГ.

При повторному обстеженні після завершення медичної реабілітації було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи (яка отримувала еукарбон), концентрація продуктів ПОЛ - МДА і ДК та рівень СМ у крові нормалізувалися, тоді як в групі зіставлення, не дивлячись на позитивну динаміку даних показників, їхній рівень залишався вірогідно вище показників норми та основної групи (табл. 2). Дійсно, концентрація МДА в цей період в основній групі знизилась до норми ($P > 0,05$) та складала $3,55 \pm 0,14$ мкмоль/л. Рівень ДК знизився в 1,97 рази та складав в середньому $9,5 \pm 0,22$ мкмоль/л, що знаходилося на рівні верхньої межі норми. В групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйняте засоби медичної реабілітації) рівень МДА підвищився лише в 1,28 рази та складав $5,7 \pm 0,18$ мкмоль/л, що

було вище за норму та відповідний показник в протилежній групі в середньому в 1,63 та 1,6 рази відповідно.

Таблиця 2

Показники ПОЛ та рівень СМ у хворих на НАСГ після завершення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	3,55±0,14	5,7±0,18**	<0,01
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	9,5±0,22	14,4±0,3**	<0,05
СМ, г/л	0,52±0,03	0,54±0,03	1,35±0,06**	<0,01

Концентрація ДК після завершення медичної реабілітації складала 14,4±0,3 мкмоль/л, зменшившись в 1,28 рази, що було нижче норми в 1,56 рази. Що стосується рівня СМ в сироватці крові, то у хворих основної групи (які отримували еукарбон) він знижувався до верхньої границі норми (0,54±0,03 г/л), у той же час у групі зіставлення цей показник складав 1,35±0,06 г/л, що було в 2,59 рази вище за норму та в 2,5 рази більше за показник в протилежній групі.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно доцільним включення до програми медичної реабілітації хворих на НАСГ сучасного комбінованого препарату еукарбону, що сприяє ліквідації як клінічних проявів захворювання, так і нормалізації показників ПОЛ та ліквідації СМІ.

Висновки

1. Хворі на НАСГ до початку медичної реабілітації скаржилися на наявність загальної слабості, яка не проходить після відпочинку, нездужання, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркоти в роті, підвищеної стомлюваності. При об'єктивному дослідженні у хворих, які були під наглядом, виявлялася помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового краю при пальпації.

2. При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених хворих на НАСГ (основної та зіставлення) на до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в серед-

ньому в 1,7 рази стосовно норми; P<0,05); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 1,6 рази (P<0,001), активність АлАТ - в 1,6 рази (P<0,001), АсАТ - в 1,4 рази (P<0,001), ЛФ - в 1,3 рази (P<0,001), показник тимолової проби - в 1,3 рази (P<0,001), вміст загального холестерину в сироватці крові - в 1,25 рази (P<0,05).

3. Для хворих на НАСГ до початку медичної реабілітації характерно підвищення у сироватці крові вмісту продуктів ліпопероксидації - кінцевого (МДА) в середньому в 2,1 рази та проміжних (ДК) в середньому в 1,95 рази на тлі вираженого синдрому метаболічної інтоксикації (підвищення рівня середніх молекул в 3,9 рази).

4. Застосування у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону обумовило позитивну динаміку клінічних показників та нормалізацію так званих "функціональних проб печінки" у хворих основної групи, тобто сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки у вигляді НАСГ.

5. У хворих, які отримували еукарбон відбувалася нормалізація показників ліпопероксидації і ліквідувався СМІ, що свідчить про тенденцію до відновлення метаболічного гомеостазу у пацієнтів, які отримували даний комбінований фітопрепарат.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, комбінованого препарату еукарбону.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. - 1988. - № 11. - С. 41-43.
2. Большая энциклопедия. Лекарственные растения в народной медицине / под ред. Г.А. Непокойчицкого. - М.: Астрель, 2007. - 960 с.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 33-36.

4. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика*. - 1997. - №1. - С. 11-16.
5. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика*. - 2006. - №1 (35). - С. 3-13.
6. Еукарбон: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.03.03 р. Наказом МОЗ України № 427.
7. Лавренова Г.В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов. - М.: АСТ, 2007. - 796 с.
8. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / під ред. А.М. Гродзинського. - Київ: УРЕ, 1990. - 544 с.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
10. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2002. - 160 с.
11. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: метод. рекомендації / Н.В.Харченко, Г.А.Анохіна, Н.Д.Опанасюк [та інші.]. - Київ, 2005. - 56 с.
12. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // *Здоров'я України*. - 2004. - №18 (103). - С.20-21.
13. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації / под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.
14. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скурда, Л.М. Петречук // *Гастроентерологія: міжвід. зб.* - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.
15. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M.Brunt // *Sem.Liv.Dis.* - 2001. - Vol. 21. - P. 3-16.
16. Machavariani A. Use of "Eucarbon" for the treatment of patients suffering from irritable bowel syndrome and from

constipation / A. Machavariani // *Modern Medicine*. - 2003. - Vol. 20. - P. 53-59.

17. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms / P. Pessayre, A. Mansouri // *Hepatology*. - 2000. - V. 35 - P. 57-76.

Резюме

Терьошин В.О., Сідорова В.І. Динаміка показників ліпопероксидації та концентрації "середніх молекул" у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні еукарбону.

Було обстежено 71 хворий на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у которых були встановлені суттєві порушення з боку системи ліпопероксидації та рівня "середніх молекул", що вказували про посилення процесів окислення ліпідного шару клітинних мембран та наявність синдрому "метаболическої інтоксикації". Застосування еукарбону в комплексі медичної реабілітації цих хворих сприяло більш швидкому покращенню клінічної картини та нормалізації вивчених біохімічних показників.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ліпопероксидації, середні молекули, еукарбон, медична реабілітація.

Резюме

Терешин В.А., Сідорова В.І. Динаміка показателів ліпопероксидації та концентрації "середніх молекул" у больових неалкогольного стеатогепатита при примененні зукарбона.

Было обследовано 71 больной неалкогольным стеатогепатитом, (НАСГ), у которых были установлены существенные нарушения со стороны системы липопероксидации и уровня "средних молекул", указывающие об усилении процессов окисления липидного слоя клеточных мембран и наличие синдрома "метаболической интоксикации". Применение зукарбона в комплексе медицинской реабилитации этих больных способствовало более быстрому улучшению клинической картины и нормализации изученных биохимических показателей.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, липопероксидация, средние молекулы, зукарбон, медицинская реабилитация.

Summary

Tereshin V.A. Dynamics of lipid peroxidation and concentration of middle molecules in patients with nonalcoholic steatohepatitis in applying eucarbon.

Were examined 71 patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), were established The substantial violations of the system and lipid peroxidation level of "average molecules", showing increased oxidation of lipid layer of cell membranes and the presence syndrome "metabolic intoxication". Application of eucarbon in the complex rehabilitation of patients with NASH contributed to more rapid improvement of clinical picture and almost complete normalization of biochemical parameters studied.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, lipid peroxidation, the average molecule eucarbon, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.П.Гарник