

Порушення оксидативного метаболізму та активності ферментативних антиоксидантів у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту



О.Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Мета роботи — вивчити стан процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) за рівнем проміжних та кінцевих продуктів ліпопероксидації, а також оцінити діагностичні характеристики та активність ферментативних антиоксидантів у сироватці крові хворих з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту (БТ) залежно від параметрів індексу маси тіла (ІМТ).

Матеріали та методи. Обстежено 100 хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки її стеатозу. Активність НАСГ оцінювалася за рівнем аланінової амінотрансферази. Серед хворих були 40 чоловіків та 60 жінок. Середній вік пацієнтів — $(51,46 \pm 1,11)$ року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ всі хворі з НАСГ та ожирінням були розділені на три групи: 1-ша група — з ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ — надмірна маса тіла; 2-га група — з ІМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння I ступеня; 3-тя група — з ІМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння II ступеня. Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду в плазмі крові та еритроцитах, і вмісту проміжних продуктів ПОЛ у двох фазах ліпідного екстракту — ізольованих подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів, оксодієнових кон'югатів і кінцевих продуктів ПОЛ — шиффових основ. Фактори антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за активністю церулоплазміну (ЦП), супероксиддисмутази (СОД) і каталази в гемолізаті еритроцитів.

Результати та обговорення. Усі показники ПОЛ були активовані в двох фазах ліпідного екстракту (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$ порівняно з групою ПЗО) і залежали від збільшення ІМТ (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При аналізі показників АОЗ у хворих з НАСГ була зафіксована активація всіх параметрів системи в групах спостереження. Так, на тлі зміни активності ферментів АОЗ — СОД, каталази і компенсованих змін ЦП спостерігалася значно виражена інтенсифікація процесів ПОЛ в обох фазах ліпідного екстракту, що прямо корелює з наявністю ожиріння.

Висновки. У хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання асоціювався з істотними порушеннями оксидантно-антиоксидантної рівноваги за рівнем показників ПОЛ, які залежали від збільшення параметрів ІМТ.

Ключові слова:

неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист.

Серед дифузних захворювань печінки, які протікають з порушеннями ліпідного обміну з активацією процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) на тлі пригнічення антиоксидантного захисту (АОЗ), особливої актуальності сьогодні набула неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка частіше розвивається на тлі супутньої

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Філіппова Олександра Юрївна
к. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини № 2

49005, м. Дніпро, пл. Соборна, 14
Тел. (056) 756-95-29
E-mail: Filippova-dma@i.ua

Стаття надійшла до редакції
1 червня 2016 р.

патології та розглядається в межах коморбідного процесу [5, 7, 12]. Вірогідність висування ПОЛ на роль універсального патогенетичного механізму розвитку стеатогепатиту на тлі жирової дистрофії печінки різної етіології полягає в тому, що ефектами ПОЛ можливо пояснити основну частину гістологічних змін, які спостерігаються при НАЖХП [7, 10]. Водночас метаболічні зміни, що мають місце при ожирінні, створюють додаткові умови для активації вільнорадикальних процесів та пригнічення функцій антиоксидантних ферментів. Порушення в системі ПОЛ — АОЗ є одним з механізмів формування антиоксидантної недостатності внаслідок надмірного посилення ПОЛ [5]. У результаті активації ПОЛ і накопичення вільних радикалів відбувається порушення структурно-функціональної цілісності клітинних мембран, звільнення лізосомальних ферментів, що, зрештою, призводить до патологічних процесів у гепатоцитах і організмі в цілому [7]. У печінці постійно відбуваються процеси окислення, у тому числі ліпідів, що вимагає високого нутрієнтного забезпечення системи АОЗ. Виснаження депо антиоксидантів призводить до посилення вільнорадикального окислення, викликає пошкодження клітинних мембран, інактивацію ферментів, накопичення продуктів полімеризації та, зрештою, апоптоз клітини [2]. Сироватковий рівень проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ при багатьох коморбідних процесах в організмі значно підвищений [5], в той час як рівень ферментів АОЗ значно знижується [7]. Недостатність ферментів антиоксидантної системи (АОС) також може бути важливим фактором у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ).

Таким чином, оксидативний стрес та пригнічення АОЗ є головними компонентами у патофізіологічних механізмах НАЖХП у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту (БТ), але наявні у доступній літературі дані про посилення ПОЛ та пригнічення АОЗ у хворих з НАСГ на тлі ожиріння не містять відомостей про вплив показників ІМТ на вільнорадикальні процеси, що слугувало основою для проведення даного дослідження. Передбачається, що встановлення зв'язку перебігу патологічного процесу з порушеннями у системі ПОЛ — АОЗ, а також наявність даних щодо кількісного співвідношення первинних, вторинних і кінцевих молекулярних продуктів ліпопероксидації зроблять більш спрямованою і обґрунтованою корекцію метаболічних порушень і надалі підвищуватимуть точність оцінки адекватності програм лікування пацієнтів з досліджуваною коморбідною патологією.

Мета роботи — вивчити стан процесів перекисного окислення ліпідів за рівнем проміжних та кінцевих продуктів ліпопероксидації, а також оцінити діагностичні характеристики та активність ферментативних антиоксидантів у сироватці крові хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ залежно від параметрів ІМТ.

Матеріали та методи

Обстежено 100 хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» і в яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки її стеатозу. Серед хворих були 40 чоловіків та 60 жінок. Середній вік пацієнтів — $(51,46 \pm 1,11)$ року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Діагноз НАСГ та патології БТ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 [3], наказом МОЗ № 826 від 06.08.2014 щодо уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» [4], МКХ-10, на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального обстеження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, інтраопераційна пункційна біопсія печінки) з обов'язковим врахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників.

Хворі, залучені до дослідження, не зловживали алкоголем (споживання < 50 г етанолу на тиждень для чоловіків, < 30 г етанолу на тиждень для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних та спадкових захворювань печінки.

Усім пацієнтам проводили поглиблене антропометричне обстеження: натще зважували, вимірювали зріст хворого, визначали об'єм талії (ОТ) і об'єм стегон (ОС). Для визначення характеру розподілу жиру в організмі використовувався показник співвідношення ОТ до ОС (ОТ/ОС). Ожиріння вважали абдомінальним, якщо у жінок величина ОТ/ОС $> 0,88$, у чоловіків — $> 0,90$ [8, 11]. ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ всі хворі з НАСГ із ожирінням були розділені на три групи: 1-ша група — з ІМТ $25\text{--}29,9$ кг/м² — надмірна маса тіла; 2-га група — з ІМТ $30\text{--}34,9$ кг/м² — ожиріння І ступеня; 3-тя група — з ІМТ $35\text{--}39,9$ кг/м² — ожиріння II ступеня.

Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові та еритроцитах і вмісту проміжних продуктів ПОЛ. МДА визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реакції МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою [1, 6]. Вміст проміжних продуктів ПОЛ визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій ділянці спектра з розподілом реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій та ізопропаноловій фракції [6]. Такий підхід дозволяє здійснити диференційоване визначення ефірно-зв'язаних продуктів пероксидації фосфоліпідів, утриманих в ізопропаноловій фазі та неетерифікованих інтермедіатів пероксидації жирних кислот, екстрагованих гептановою фазою. Оптичну фазу екстрагованих ліпідів крові вимірювали на СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що відображає концентрацію ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у ненасичених ліпідах, які є субстратами ПОЛ. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали при довжині хвилі 232 нм, оксодієнових кон'югатів (ОДК) — при 278 нм, і при довжині хвилі 400 нм — шиффові основи (ШО), кінцеві продукти ПОЛ.

Для характеристики стану АОС, під контролем якої перебувають процеси вільнорадикального окислення, використовували простий та швидкий метод визначення загальної антиоксидантної активності. Фактори АОЗ оцінювали за активністю церулоплазміну (ЦП), супероксиддисмутази (СОД) і каталази в гемолізаті еритроцитів. Активність ЦП у сироватці крові визначали модифікованим методом Ревіна [2].

Для діагностики стеатозу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження, який дає змогу не лише оцінити стан печінки, а й виявити відхилення з боку БТ, судин печінки та підшлункової залози за допомогою сонографічної системи лінійного сканування в реальному масштабі часу Sonoscore 30 фірми Krantzbuher. Дослідження проводилося натще. Аналіз структурних змін органів травлення містив оцінку розмірів, контурів, акустичної структури та ехогенності печінки і підшлункової залози, стану біліарної системи за загальноприйнятим методом [9].

Для верифікації діагнозу у 22 хворих була виконана інтраопераційна біопсія печінки з подальшим вивченням її гістоструктури. Для гістологічного дослідження зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином за методикою Маллорі—Слінченко. Стан гістоструктури печінки оцінювали напівкількісно в системі ступенів (0 — відсутня, 1 — незначна (3–5 %), 2 — помір-

на, 3 — виражена (60–100 %)): тип холестазу, ступінь хронічного запалення, ступінь білкової, жирової та вуглеводної дистрофії. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Люмам-И2».

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму Statistica 6.1. З урахуванням закону розподілу кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) або медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [25\%; 75\%]$). Для порівняння середніх показників в усіх підгрупах використовували параметричні і непараметричні критерії Стьюдента, Манна—Уїтні, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Краскела—Уолліса, для відносних показників — критерій χ^2 Пірсона. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

Результати та обговорення

При аналізі показників системи ПОЛ—АОЗ у хворих з НАСГ відзначено характерні тенденції до вираженої активації ПОЛ і достовірних змін практично всіх показників АОЗ (табл. 1). Так, ДК — первинні продукти ПОЛ, які відносяться до токсичних метаболітів і виявляють шкідливу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти, були значно підвищеними порівняно з групою ПЗО в двох фазах ліпідного екстракту в усіх групах спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Максимальні значення фіксувалися у хворих з ІМТ 35–39,9 кг/м², які перевищували показники ПЗО у гептанову фазу в 2,8 разу ($p < 0,001$), хворих з ІМТ 25–29,9 кг/м² — у 1,4 разу ($p < 0,05$), хворих з ІМТ 30–34,9 кг/м² — на 13,6 % ($p < 0,05$). В ізопропанолову фазу перевищення рівня ДК при ожирінні II ступеня становило 1,6 разу ($p < 0,001$), 21,6 і 11,0 % ($p < 0,05$) відповідно, що демонструє пряму залежність показника від збільшення параметрів ІМТ.

Встановлене виражене підвищення рівня ОДК в ізопропанолову фазу в усіх групах спостереження порівняно з ПЗО: в 1,2 разу у хворих з ІМТ-1.2, в 1,6 разу при ІМТ-2.2, в 2,3 разу в групі з ІМТ-3.2 ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Значення ОДК в ізопропанолову фазу у хворих з ІМТ-3.2 також достовірно перевищували значення хворих з ІМТ-1.2 та ІМТ-2.2 у 1,9 ($p < 0,001$) та 1,4 разу ($p < 0,05$) відповідно.

Такий же напрям змін у двох фазах ліпідного екстракту мали і субстрати ПОЛ — ІПЗ з найбільшими значеннями у хворих з ІМТ-2.2 та ІМТ-3.2: у гептановій фазі вміст їх був підвищений в 2,5 і 2,7 разу, в ізопропаноловій — в 1,4 і

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників системи ПОЛ—АОЗ у хворих з НАСГ печінки залежно від ІМТ (M ± m або Me [25 %; 75 %])

Показник	Фази	ПЗО (n = 20)	НАСГ (n = 100)			p _F /p _n
			ІМТ-1.2 (25—29,9 кг/м ²), n = 40	ІМТ-2.2 (30—34,9 кг/м ²), n = 37	ІМТ-3.2 (35—39,9 кг/м ²), n = 23	
ДК, в.од./мл	a	0,667 ± 0,039	1,290 ± 0,085**	1,631 ± 0,125**#	1,853 ± 0,225**#	0,017
	b	1,532 ± 0,067	2,054 ± 0,098**	2,280 ± 0,146**	2,498 ± 0,176**#	0,092
ОДК, в.од./мл	a	0,0 [0,0; 0,164]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [#] [0,0; 0,32]	0,25*** [0,0; 0,60]	< 0,001
	b	0,835 [0,59; 0,985]	1,005** [0,875; 1,53]	1,32** [1,09; 1,78]	1,88***# [1,34; 2,78]	< 0,001
ІПЗ, в.од./мл	a	0,989 ± 0,042	1,760 ± 0,084**	2,485 ± 0,190***#	2,647 ± 0,237***#	< 0,001
	b	3,158 ± 0,117	3,929 ± 0,106**	4,305 ± 0,158**	4,840 ± 0,231***#	< 0,001
ШО, в.од./мл	a	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0* [#] [0,0; 0,40]	0,0* [#] [0,0; 0,40]	0,007
	b	0,091 [0,029; 0,210]	0,30** [0,17; 0,40]	0,50***# [0,34; 0,70]	0,70***# [0,44; 0,72]	< 0,001
МДА, плаз., нмоль/мл		2,035 ± 0,084	3,127 ± 0,192**	3,875 ± 0,239**#	3,686 ± 0,284**	0,046
МДА, ерит., нмоль/мл		32,75 ± 0,76	37,07 ± 0,46**	38,68 ± 0,49**#	40,68 ± 0,71***#	< 0,001
СОД, ум. од.		30,39 ± 1,71	35,81 ± 1,34*	35,19 ± 1,52*	33,80 ± 1,87	0,689
Каталаза, мкМ/хвмгНв		1149,6 ± 51,2	1221,1 ± 50,7	1287,6 ± 50,5	1393,2 ± 57,9* [#]	0,105
Церулоплазмін, мг/мл		308,8 ± 7,9	366,0 ± 13,5**	383,1 ± 13,9**	424,1 ± 19,5**#	0,041

Примітка. *p < 0,05; **p < 0,001 порівняно з групою ПЗО; *p < 0,05; **p < 0,001 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25—29,9; *p < 0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30—34,9; p_F (p_n) — рівень значимості відмінностей показників між групами з різним ІМТ у цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краскела—Уолліса).

1,5 разу щодо ПЗО (p < 0,001 при всіх порівняннях). Рівень ІПЗ у хворих з ожирінням І і ІІ ступеня також перевищував показники пацієнтів з надмірною масою тіла у гептановій фазі в 1,4 та 1,5 разу відповідно (p < 0,001), в той час як у ізопропаноловій фазі достовірні відмінності спостерігалися лише у хворих з ІМТ-3.2 порівняно з пацієнтами з ІМТ-1.2 (підвищення на 23,2 %; p < 0,001). Вміст кінцевих продуктів ПОЛ—ШО у хворих з НАСГ в ізопропанолову фазу ліпідного екстракту зазнавав найбільших достовірних змін порівняно з ПЗО — показник був збільшений у 3,3 разу у пацієнтів з ІМТ-1.2 та у 5,5 і 7,7 разу у хворих з ІМТ-2.2 і ІМТ-3.2 (p < 0,001 при всіх порівняннях). При цьому ожиріння І і ІІ ступеня супроводжувалося підвищенням рівня ШО в 1,7 і 2,3 разу відповідно, порівняно з пацієнтами з надмірною масою тіла (p < 0,001). Безперервне накопичення ШО дестабілізує мембрани і сприяє деструкції гепатоцитів. Саме кінцеві продукти ПОЛ, такі як ШО, мають найбільш негативний вплив на обмінні процеси при НАЖХП.

Рівень вторинних продуктів ПОЛ—МДА у плазмі був збільшений більш ніж у 1,5 разу в усіх групах спостереження по відношенню до ПЗО (p < 0,001). Найвищі показники МДА у плазмі було зафіксовано у хворих з ІМТ-2.2 — (3,875 ± 0,239) нмоль/мл, найменші — у пацієнтів з ІМТ-1.2 ((3,127 ± 0,192) нмоль/л) з p < 0,05 між групами. Рівень МДА в еритроцитах у хворих з НАСГ був достовірно збільшений як щодо ПЗО (в середньому в 1,1—1,2 разу; p < 0,001), так і залежно від параметрів ІМТ (за ANOVA p_F < 0,001). Негативний вплив малонового ді-

альдегіду полягає в тому, що він зшиває молекули ліпідів і знижує текучість мембрани гепатоцитів, унаслідок чого вона стає більш ламкою. Порушуються природні процеси, пов'язані зі зміною поверхні клітинної мембрани.

При аналізі показників АОЗ у хворих з НАСГ була зафіксована активація всіх параметрів системи в групах спостереження. Так, достовірні значення СОД із збільшенням у 1,2 разу по відношенню до ПЗО спостерігалися в групах хворих з ІМТ-2.2 та ІМТ-1.2 (p < 0,05 при всіх порівняннях). СОД у крові як первинний антиоксидант підтримує і контролює норму вільних радикалів і таким чином створює умови для нормального використання кисневого середовища у хворих. Крім того, СОД успішно деактивує один з найнебезпечніших для клітин токсинів — активні форми кисню. Після розпаду активних форм кисню утворюється перекис водню, здатний зашкодити СОД (її молекулі). З цієї причини СОД завжди функціонує разом з каталазою. Каталаза досить швидко розщеплює шкідливий для СОД перекис на воду і кисень [2, 5]. Таким чином, при підвищенні рівня СОД відбувається збільшення рівня каталази у пацієнтів з НАСГ. Найвищі рівні каталази фіксувалися у хворих з ІМТ-3.2 зі збільшенням більш ніж у 1,1 разу як по відношенню до ПЗО, так і до групи пацієнтів з ІМТ-1.2 (p < 0,05 при всіх порівняннях). Рівень ЦП було вірогідно збільшено в 1,2—1,4 разу в усіх групах спостереження порівняно з ПЗО (p < 0,001) з максимальними значеннями у хворих з ожирінням ІІ ступеня (424,1 ± 19,5 мг/мл).

Таблиця 2. Частота виявлення відхилень показників ПОЛ від норми у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ (абс./%)

Показник	Фази	НАСГ (n = 100)									P _z
		ІМТ-1.2 (25–29,9 кг/м ²), n = 40			ІМТ-2.2 (30–34,9 кг/м ²), n = 37			ІМТ-3.2 (35–39,9 кг/м ²), n = 23			
		Норма	Підвищення	Зниження	Норма	Підвищення	Зниження	Норма	Підвищення	Зниження	
ДК, в.од./мл	a	3/7,5	37/92,5	—	—	36/97,3	1/2,7	1/4,3	22/95,7	—	0,347
	b	10/25,0	27/67,5	3/7,5	6/16,2	30/81,1	1/2,7	2/8,7	21/91,3*	—	0,223
ОДК, в.од./мл	a	33/82,5	7/17,5	—	20/54,1*	17/45,9*	—	10/43,5*	13/56,5*	—	0,003
	b	7/17,5	29/72,5	4/10,0	1/2,7*	33/89,2	3/8,1	—*	23/100*	—	0,024
ІПЗ, в.од./мл	a	1/2,5	39/97,5	—	—	36/97,3	1/2,7	—	23/100	—	0,523
	b	7/17,5	32/80,0	1/2,5	4/10,8	32/86,5	1/2,7	1/4,3	22/95,7	—	0,526
ШО, в.од./мл	a	36/90,0	4/10,0	—	23/62,2*	14/37,8*	—	15/65,2*	8/34,8*	—	0,011
	b	8/20,0	32/80,0	—	7/18,9	30/81,1	—	3/13,0	20/87,0	—	0,774
МДА, плаз., нмоль/мл		9/22,5	30/75,0	1/2,5	6/16,2	30/81,1	1/2,7	3/13,0	19/82,6	1/4,4	0,886
МДА, ерит., нмоль/мл		14/35,0	26/65,0	—	4/10,8*	32/86,5*	1/2,7	1/4,3*	22/95,7*	—	0,011

Примітка. P_z — рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; *p < 0,05 — порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25–29,9 кг/м².

Таким чином, у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням на тлі зміни активності ферментів АОЗ–СОД, каталази і компенсованих змін ЦП спостерігається значно виражена інтенсифікація процесів ПОЛ в обох фазах ліпідного екстракту, що прямо корелює з наявністю ожиріння. Зокрема, встановлено, що підвищення ІМТ призводило до зростання рівнів ДК у гептанову та ізопропанолову фазу ліпідного екстракту ($r_s = 0,320$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,240$; $p < 0,05$), ОДК ($r_s = 0,369$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,420$; $p < 0,001$), ІПЗ ($r_s = 0,402$; $p < 0,001$ і $r_s = 0,363$; $p < 0,001$), ШО ($r_s = 0,223$; $p < 0,05$ і $r_s = 0,405$; $p < 0,001$), а також вмісту МДА у плазмі ($r_s = 0,214$; $p < 0,05$) та в еритроцитах ($r_s = 0,394$; $p < 0,001$) на тлі активації компонента АОЗ–ЦП ($r_s = 0,271$; $p < 0,01$).

Надалі було проаналізовано частоту відхилень показників ПОЛ від норми у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ. За даними табл. 2, рівень ДК був підвищеним в ізопропанолову фазу у 21 (91,3 %) хворого з ІМТ-3.2 проти 27 (67,5 %) з ІМТ-1.2 ($p < 0,05$). Достовірне підвищення рівня ОДК у гептанову фазу ліпідного екстракту відзначалось у 13 (56,5 %) хворих з ІМТ 35–39,9 кг/м² та у 17 (45,9 %) з ІМТ 30–34,9 кг/м² по відношенню до 7 (17,5 %) хворих з ІМТ 25–29,9 кг/м² ($p < 0,05$ при всіх порівняннях). В ізопропанолову фазу рівні ОДК були підвищені в усіх хворих з ожирінням II ступеня — 23 (100 %), у 33 (89,2 %) пацієнтів з ІМТ-2.2 і 29 (72,5 %) з ІМТ-1.2 ($p < 0,05$ порівняно з ІМТ-3.2). Нормальні значення ШО спостерігалися у 23 (62,2 %) хворих

з ІМТ-2.2 та 15 (65,2 %) з ІМТ-3.2 проти 36 (90,0 %) у пацієнтів при ІМТ-1.2 ($p < 0,05$).

Дослідження рівня МДА виявило вірогідне його підвищення в еритроцитах у 32 (86,5 %) з ІМТ-2.2 та у 22 (95,7 %) з ІМТ-3.2 по відношенню до 26 (65,0 %) з ІМТ-1.2 ($p < 0,05$ при всіх порівняннях).

Частота виявлення відхилень показників системи АОЗ від норми у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням була різноспрямованою та не залежала від ІМТ (рисунок).

Згідно з даними, наведеними на рисунку, в усіх групах НАСГ спостерігалось приблизно однакове підвищення рівня СОД, каталази та ЦП на тлі частіше зниження або, в декількох хворих, нормальних показників усіх параметрів АОС.

З урахуванням таких результатів прооксидантної ланки окисного гомеостазу становить інтерес вивчення компонентів і типів реагування АОС. Оскільки СОД, каталаза та ЦП є основними взаємопов'язаними ланками АОЗ, їх розгляд розрізнено й окремо може дати помилкові результати, що здається нам некоректним. Зважаючи на принципово різний характер їх змін у хворих на НАЖХП, вивчені типи реагування АОЗ на активацію процесів ліпопероксидації за співвідношенням між цими компонентами АОС. Аналіз отриманих даних дозволив виділити при НАЖХП чотири варіанти співвідношення СОД/КАТ / ЦП: 0 тип — обидва показники в межах норми; I тип — обидва показники підвищені; II тип — один з показників був підвищеним, інший зниженим; III тип — обидва показники

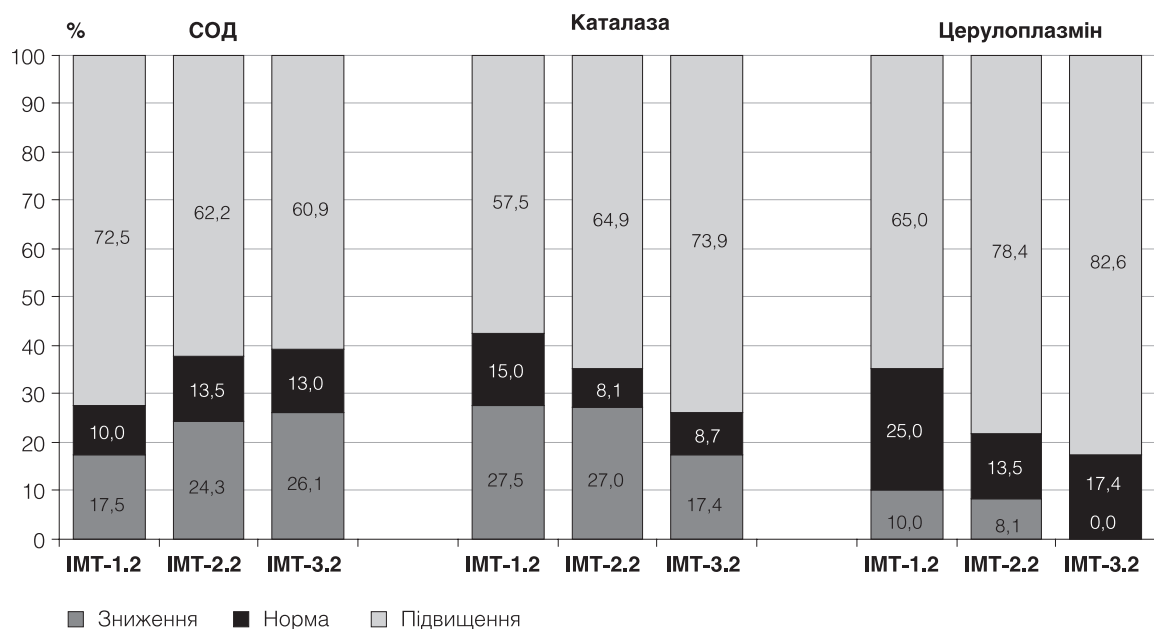


Рисунок. Розподіл змін показників АОЗ порівняно з нормою у хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ

Таблиця 3. Типи реагування АОЗ у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією БТ (абс./%)

Показник	ІМТ-1.2 (25—29,9 кг/м ²), n = 40	ІМТ-2.2 (30—34,9 кг/м ²), n = 37	ІМТ-3.2 (35—39,9 кг/м ²), n = 23	P _{z²}
0 тип (показники в межах норми)	3/7,5	3/8,1	1/4,3	0,846
1 тип (компенсаторний) ↑СОД, ↑КАТ, ↑ЦП	25/62,5	23/62,2	15/65,2	0,969
2 тип (субкомпенсаторний) ↑↓СОД, ↑↓КАТ, ↑↓ЦП	10/25,0	9/24,3	7/30,4	0,856
3 тип (декомпенсаторний) ↓СОД, ↓КАТ, ↓ЦП	2/5,0	2/5,4	—	0,535

Примітка. p_{z²} — рівень значимості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ².

знижені. Ця закономірність зустрічалася з певною стабільністю майже в усіх досліджуваних групах НАСГ (табл. 3).

При аналізі типів реагування АОЗ у пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням і супутньою патологією БТ (табл. 3) лише у 7 (7,0 %) хворих був 0 тип реагування АОЗ (показники в межах норми). Водночас практично в усіх групах незалежно від ступеня ІМТ у більшій частині хворих (63,0 %) спостерігався компенсаторний тип реагування АОЗ. Виснажений варіант, що характеризується зниженням активності трьох компонентів АОС та свідчить про повну декомпенсацію в системі АОЗ, був у 4 (4,0 %) хворих.

Отже, у хворих на НАЖХП переважали патологічні типи реагування АОЗ (компенсаторний, субкомпенсаторний, декомпенсаторний) на тлі підвищеної активності процесів ліпопероксидації. Субкомпенсаторний тип реагування можливо розглядати як пограничний, тобто такий, що

призводить до патологічних змін у разі його тривалого і прогресуючого перебігу. Таким чином, в обстежених хворих практично в усіх клінічних випадках у групах НАСГ розвивається відносна або абсолютна антиоксидантна недостатність з виснаженням її окремих ланок, зокрема СОД, каталази і ЦП. Відносна антиоксидантна недостатність проявляється зниженням активності однієї з ланок АОЗ—СОД, каталази або ЦП, абсолютна — зниженням усіх її компонентів.

Висновки

У хворих з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання був асоційований із суттєвими порушеннями оксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Встановлено, що вираженість зазначених змін у системі ПОЛ та АОС в кожній з обстежених груп неоднакова і залежить від ступеня ІМТ у

хворих з груп НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ. Зростання ступеня ІМТ сприяє більшому поглибленню процесів ліпопероксидації та пригніченню параметрів АОС практично в усіх групах спостереження НАСГ.

Аналіз отриманих даних дозволив виділити при коморбідному перебігу НАСГ чотири варіанти реагування АОС. У пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням і патологією БТ незалежно від ІМТ частіше (у 63,0 % пацієнтів) фіксували компенсаторний тип реагування АОС.

Конфлікт інтересів відсутній.

Список літератури

1. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени // М.: МЕДпресс-информ.— 2-е изд.— 2014.— 96 с.
2. Лешина О.А., Скворцов В.В. Клинико-диагностическое значение сывороточного церулоплазмينا у больных хроническими гепатитами В и С // Поликлиника. Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ».— 2012.— С. 29—30.
3. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю «Гастроентерологія».
4. Наказ МОЗ України від 06.08.2014 № 826 Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит».
5. Лелюхіна О.В., Домашнева Н.О., Аверянова Л.П. та ін. Порівняльна характеристика проникності еритроцитарних мембран, стану ПОЛ та антиоксидантного захисту у хворих на стеатоз печінки в сполученні з захворюваннями жовчно-вивідних шляхів // Гастроентерологія: міжвід. збірник.— Дніпропетровськ, 2007.— Вип. 39.— С. 73—80.
6. Волчегорский И.А., Налимов Ф.Г., Яворянский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продук-

тов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопросы мед. химии.— 1989.— С. 127—130.

7. Філіппова О.Ю. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // Лікарська справа.— 2013.— № 7.— С. 36—43.

8. Novakovic T., Mekić M., Smilic L. et al. Anthropometric and biochemical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods // Med. Arch.— 2014.— N 68 (1).— P. 22—26.

9. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis // Hepatology.— 2011.— Vol. 54 (3).— P. 1082—1090.

10. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.— 2014.— Vol. 28 (4).— P. 637—653.

11. Toouli J., Fried M., Ghafoor Khan A. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline.— 2009.— 30 p.

12. Filippova A. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease in patients suffering from biliary tract pathology and obesity: clinical and functional aspects // Modern Science Moderni Věda.— 2015.— N 4.— P. 134—149.

А.Ю. Филиппова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Нарушения оксидативного метаболизма и активности ферментативных антиоксидантов у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта

Цель работы — изучить состояние процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню промежуточных и конечных продуктов липопероксидации, а также оценить диагностические характеристики и активность ферментативных антиоксидантов в сыворотке крови больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта (БТ) в зависимости от параметров индекса массы тела (ИМТ).

Материалы и методы. Обследованы 100 больных с НАСГ в сочетании с ожирением и патологией БТ, у которых во время сонографического или морфологического исследования биоптата печени были выявлены признаки ее стеатоза. Активность НАСГ оценивалась по уровню аланиновой аминотрансферазы. Среди больных были 40 мужчин и 60 женщин. Средний возраст пациентов — $(53,67 \pm 1,11)$ года. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц (ПЗО). ИМТ определяли по формуле Кетле. В зависимости от степени увеличения ИМТ все больные с НАСГ и ожирением были распределены на три группы: 1-я группа — с ИМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ — избыточная масса тела; 2-я группа — с ИМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ — ожирение I степени; 3-я группа — с ИМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ — ожирение II степени. Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах, и содержания промежуточных продуктов ПОЛ в двух фазах липидного экстракта — изолированных двойных связей (ИПЗ), диеновых конъюгатов (ДК), оксидиеновых конъюгатов (ОДК) и конечных продуктов ПОЛ — шиффовых оснований (ШО). Факторы антиоксидантной защиты (АОЗ)

оценивали по активності церулоплазмина (ЦП), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в гемолізаті еритроцитів.

Результаты и обсуждение. Все показатели ПОЛ были активированы в двух фазах липидного экстракта (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$ по сравнению с группой ПЗО) и зависели от увеличения ИМТ (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При анализе показателей АОЗ у больных с НАСГ была зафиксирована активация всех параметров системы в группах наблюдения. Так, на фоне изменения активности ферментов АОЗ – СОД, каталазы и компенсированных изменений ЦП наблюдается значительно выраженная интенсификация процессов ПОЛ в двух фазах липидного экстракта, что прямо коррелирует с наличием ожирения.

Выводы. У больных с НАСГ в сочетании с ожирением и патологией БТ коморбидное течение заболевания ассоциировалось с существенными нарушениями оксидантно-антиоксидантного равновесия по уровню показателей ПОЛ, которые зависели от увеличения параметров ИМТ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, индекс массы тела, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

A.Yu. Filippova

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

Disorders of oxidative metabolism and activity of enzymatic antioxidants in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and biliary tract pathology

Objective – to investigate the state of lipid peroxidation (LPO) based on the levels of intermediate and final LPO products, and to assess the diagnostic characteristics and activity of enzymatic antioxidants in the blood serum of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) combined with obesity and biliary tract (BT) pathology depending on the body mass index (BMI) parameters.

Materials and methods. The study involved 100 patients with NASH in combination with obesity (OB) and BT pathology, who at the time of sonographic and morphological study of liver biopsy revealed signs of hepatic steatosis. The group consisted of 40 men and 60 women with the mean age (53.67 ± 1.11) years. The control group consisted of 20 healthy persons (HP). BMI was defined with Kettle formula. Depending on the degree of increase in body mass index (BMI), all patients with NASH were divided into three groups: Group 1 included subjects with BMI of 25–29.9 kg/m² (overweight); Group 2 consisted of patients with a BMI 30–34.9 kg/m² (OB I degree); Group 3 with a BMI 35–39.9 kg/m² (OB II degree). The LPO state was assessed based on the malondialdehyde (MDA) levels in blood plasma and red blood cells (RBC), and levels of the LPO intermediate products in two phases of lipid extracts – isolated double bounds (IDB), diene conjugates (DC), oxydiene conjugates (ODC), and final LPO products – Schiff bases (SO). The antioxidative defense (AOD) factors were evaluated by the activity of ceruleoplasmina (CP), superoxide dismutase (SOD) and catalase in the RBC hemolysate.

Results and discussion. All LPO indices were activated in two phases of lipid extracts (from $p < 0.05$ to $p < 0.001$ in comparison with healthy controls) and depended on the BMI increase (from $p < 0.05$ to $p < 0.001$). Analysis of AOD indices in NASH patients showed activation of all parameters of the system in the investigated groups. Thus, there was defined the significantly marked intensification of LPO processes in the two phases of the lipid extract against the background of changes in the activity of enzymes of AOD–SOD system, catalase, and compensated CP changes, that directly correlated with presence of obesity.

Conclusions. In patients with NASH combined with obesity and BT pathology, the comorbid course of disease was associated with the considerable disorders of the oxidant-antioxidant balance based on the levels of LPO indices, related to the increase of BMI parameters.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, lipid peroxidation, antioxidative defense.