

УДК: 616.36 – 002 + 616.233 – 002] – 07 – 08  
© Налапко К.К., 2012

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІПІНУ В КОМПЛЕКСІ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У СПОЛУЧЕННІ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Налапко К.К.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Вступ.** В останні роки в Україні простежується чітка тенденція до збільшення частоти виявлення неспецифічних захворювань печінки, зокрема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2-5, 9]. Згідно з останніми даними, за поширеністю ця патологія займає одне з провідних місць серед патологій гепатобіліарної системи [1, 3, 4]. Клінічними дослідженнями було встановлено, що НАСГ часто асоціюється з ожирінням, що обтяжує перебіг обох захворювань, негативно впливає на функціональний стан печінки, а також значно ускладнює вибір засобів для лікування коморбідної патології [4, 5].

Водночас на сьогоднішній день спостерігається стрімке зростання захворюваності хронічним бронхітом (ХБ), який у структурі хронічних неспецифічних захворювань легень становить майже 90% [6].

Відомо, що в основі патогенезу коморбідної патології, яка є предметом нашого вивчення, простежуються порушення метаболічного гомеостазу, що пов'язано з дезорганізацією біохімічних процесів та накопиченням у крові патологічних продуктів обміну речовин [3, 5, 12]. Все це зумовлює розвиток клініко-біохімічного синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації.

Концепція синдрому "метаболічної інтоксикації" створена видатним українським дослідником Л.Л. Громашевського на підставі багаторічних досліджень і полягає в тому, що при патологічних процесах, особливо при їх хронічному перебігу, у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму. Основним лабораторним критерієм інтенсивності ендогенної «метаболічної» інтоксикації є концентрація у сироватці крові середніх молекул (СМ), що представляють собою речовини середньої молекулярної маси від 300-500 до 5000 Д, які несприятливо впливають на метаболічні процеси в організмі [2, 4, 5, 8]. СМ в невеликій кількості присутні в організмі здорової людини. Головною частиною СМ складають пептиди, глікопептиди, продукти деградації фібриногену, альбуміну, тромбіну, фрагменти колагену, інші речовини білкової природи, а також похідні ліпідів, фосфоліпідів тощо [5, 9-11].

В наших попередніх публікаціях показано, що у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння в періоді загострення спостері-

гається пригнічення антиоксидантних властивостей крові на тлі надмірної активації процесів ліпопероксидації з накопиченням у сироватці крові продуктів перекисного окислення ліпідів та вільних радикалів. Все це створює сприятливе підґрунтя для розвитку оксидативного стресу та сприяє прогресуванню НАСГ.

Таким чином, при розробці раціональної програми реабілітації хворих з коморбідною патологією треба обирати препарати, що володіють як детоксикаційними властивостями, так і антиоксидантними. З метою оптимізації реабілітації хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння нами був обраний препарат ліпін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини «Клініко-патогенетичні особливості хворих з хронічною патологією печінки невірусного генезу і їх корекція» (№ держреєстрації 0106U009526).

**Метою** дослідження було вивчення стану ферментної ланки АОЗ у хворих на НАСГ у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння та їх динаміка під впливом реабілітаційних заходів з включенням ліпіну.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було обстежено 105 пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ХБ на тлі ожиріння віком від 23 до 75 років, з них чоловіків – 40 (38%), жінок – 65 (62%). Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб, вік і стать яких відповідали аналогічним показникам хворих.

Всім пацієнтам проводили комплексне обстеження, яке включало клінічні, антропометричні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Верифікація діагнозу ХБ здійснювалася на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторного та рентгенологічного дослідження відповідно до вимог Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».

Діагноз НАСГ виставляли, виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини відповідно до вимог Наказу МОЗ

України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Діагноз ожиріння виставлявся за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ). Серед обстежених хворих 47,5% пацієнтів мали І ступінь ожиріння, II ступінь – 35,8% та 16,7% пацієнтів мали III ступінь ожиріння.

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом в крові продуктів ліпопероксидації: проміжних – дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого – малонного діальдегіду (МДА); активність ферментів АОС – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) вивчали спектрофотометрично. Рівень СМ у сироватці крові вивчали за методом В.В.Ніколайчика та співавт. (1991).

Всі пацієнти були розподілені на 2 групи, рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю захворювання. Основну групу склали 63 пацієнти, групу зіставлення – 42 хворих. Обстежені пацієнти обох груп отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації, що включали дієту, есенціальні фосфоліпіди, гепатопротектори, а також антиоксиданти.

Пацієнти основної групи додатково отримували препарат ліпін по 1 г 2 рази на день впродовж 3 тижнів.

Ліпін – препарат, діюча речовина якого фосфатидилхолін є ліпідним компонентом клітинних мембран, універсальним «будівним» матеріалом. Крім цього, ліпін має антиоксидантні властивості, антигіпоксичною дію, підвищенню швидкості дифузії кисню з легенів в кров і з крові в тканини, нормалізує процеси тканинного дихання, відновлює функціональну активність ендотеліальних клітин, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Цей препарат інгібує процеси перекисного окислення ліпідів у крові і тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем

організму, проявляє мембранопротекторний ефект, виконує функцію неспецифічного дезінтоксиканта, підвищує неспецифічний імунітет.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica).

**Результати дослідження та їх обговорення.** До початку проведення медичної реабілітації хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння більшість пацієнтів мали однакові скарги: наявність загальної слабкості, нездужання, підвищеної фізичної та розумової стомлюваності, зниження апетиту й працездатності. Також пацієнти відмічали наявність тяжкості в правому підребер'ї, постійного або періодично виникаючого болю у правому підребер'ї, гіркоти, іноді металевого присмаку у роті, що є суб'єктивною симптоматикою, характерною для помірної заострення НАСГ. Об'єктивна симптоматика у хворих із НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння включала обкладений білим або брудним жовтуватим нальотом язик, субіктеричність склер, помірну гепатомегалію.

За даними сонографічного дослідження були виявлені ознаки жирової інфільтрації печінки: помірне збільшення розмірів, підвищення або нерівномірність луночистоті.

При спеціальному біохімічному дослідженні до початку медичної реабілітації у пацієнтів обох груп були виявлені однотипні зміни показників активності процесів ліпопероксидації (табл. 1).

Зокрема, рівень у крові кінцевого метаболіту ПОЛ, а саме МДА, у хворих обох груп був підвищеним в основній групі в середньому у 2,3 рази, в групі зіставлення в 2,25 разу та дорівнював  $8,15 \pm 0,21$  мкмоль/л та  $8,1 \pm 0,2$  мкмоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 1.** Біохімічні показники у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння до початку медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Показники	Референтна норма	Групи хворих	
		основна (n=63)	зіставлення (n=42)
МДА, мкмоль/л	$3,3 \pm 0,13$	$7,55 \pm 0,15^*$	$7,4 \pm 0,2^*$
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,03$	$2,18 \pm 0,12^*$	$2,04 \pm 0,12^*$
ДК, мкмоль/л	$9,23 \pm 0,19$	$16,7 \pm 0,38^*$	$16,3 \pm 0,38^*$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,17$	$10,8 \pm 0,55^*$	$10,4 \pm 0,5^*$

**Примітка:** \* – різниця вірогідна відносно норми при  $p < 0,001$ .

Щодо проміжних продуктів ліпопероксидації, ДК, то їх вміст був підвищеним у всіх пацієнтів основної групи та склав  $16,7 \pm 0,38$  мкмоль/л, що було в 1,8 рази вище норми ( $9,23 \pm 0,19$  мкмоль/л;  $p < 0,01$ ). У групі зіставлення концентрація ДК складала  $16,3 \pm 0,38$  мкмоль/л, що було в 1,77 разу вище показника норми ( $p < 0,001$ ).

Показник ПГЕ, що відображає вплив процесів перекисного окислення ліпідів на стан біомембран еритроцитів, у пацієнтів основної

групи був підвищеним у 3,1 рази щодо показника норми ( $3,5 \pm 0,17\%$ ;  $p < 0,001$ ) та дорівнював  $10,8 \pm 0,55\%$ , у групі зіставлення – у 2,97 разу та складав  $10,4 \pm 0,5\%$

У всіх пацієнтів на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння до початку медичної реабілітації мали місце порушення метаболічного гомеостазу, про що свідчило підвищення концентрації у сироватці крові СМ.

В основній групі цей показник був підвищеним щодо показника норми в 4,19 разу та

складав  $2,18 \pm 0,12$  г/л ( $p < 0,001$ ), в групі зіставлення рівень СМ був вище показника норми у 3,9 рази та дорівнював  $2,04 \pm 0,12$  г/л ( $p < 0,001$ ).

При проведенні повторного біохімічного

**Таблиця 2.** Біохімічні показники у хворих на НАСГ у сполученні з ХБ на фоні ожиріння після медичної реабілітації ( $M \pm m$ )

Показники	Референтна норма	Групи хворих	
		основна (n=63)	зіставлення (n=42)
МДА, мкмоль/л	$3,3 \pm 0,13$	$3,4 \pm 0,3^{**}$	$5,0 \pm 0,15^*$
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,05^{**}$	$1,09 \pm 0,06^*$
ДК, мкмоль/л	$9,23 \pm 0,19$	$9,55 \pm 0,18^{**}$	$12,6 \pm 0,29^*$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,17$	$3,65 \pm 0,13^{**}$	$5,9 \pm 0,18^*$

**Примітка:** \* – різниця вірогідна відносно норми при  $p < 0,01$ ; \*\* – різниця вірогідна відносно групи зіставлення при  $p < 0,01$ .

Рівень МДА в обстежених хворих основної групи знизився відносно вихідного рівня в середньому у 2,2 рази, що становило  $3,4 \pm 0,3$  мкмоль/л. Тобто цей показник знизився до верхньої межі норми ( $p < 0,05$ ). В групі зіставлення концентрація МДА також знизилася до значення  $5,0 \pm 0,15$  мкмоль/л, що було нижче за вихідний показник в середньому в 1,48 разу, однак він залишився вище норми в середньому в 1,52 разу.

Рівень проміжного продукту ліпопероксидації, ДК, також знизився в обох групах дослідження, але в основній групі цей показник дорівнював  $9,55 \pm 0,18$  мкмоль/л, що відповідало верхній межі норми, в групі зіставлення ДК хоч і знизився до  $12,6 \pm 0,29$  мкмоль/л, але залишався вищим як відносно норми в середньому в 1,37 рази, так і відносно основної групи хворих в 1,32 рази.

Показник метаболічної інтоксикації, а саме ПГЕ, також знижувався після проведеного курсу реабілітаційних заходів, при цьому його динаміка залежала від характеру реабілітації. Так, у пацієнтів основної групи ПГЕ знизився відносно початкового рівня у 2,96 рази та його значення наблизилось до верхньої межі норми ( $3,65 \pm 0,13\%$ ). У групі зіставлення ці зміни були менш вираженими: ПГЕ знизився відносно вихідного значення в середньому в 1,76 рази та становив  $5,9 \pm 0,18\%$  ( $p < 0,01$ ), що було вище показника в основній групі в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) та показника норми – в 1,69 разу ( $p < 0,05$ ).

Водночас встановлена більш виражена позитивна динаміка рівня СМ у сироватці крові пацієнтів основної групи, що додатково отримували поряд із стандартними засобами препарат ліпін. Дійсно, після завершення реабілітації у пацієнтів основної групи рівень СМ знизився відносно вихідного рівня в середньому в 3,96 рази та дорівнював  $0,55 \pm 0,05$  г/л, що відповідало верхній межі норми ( $p < 0,05$ ). У групі зіставлення аналогічний показник знизився відносно вихідного рівня в середньому в

обстеження після завершення курсу медичної реабілітації були отримані наступні дані (табл. 2).

1,87 разу, що становило  $1,09 \pm 0,06$  г/л, але все ж таки залишався більше норми в середньому в 2,1 рази ( $p < 0,01$ ) та більше за показник основної групи в 1,1 рази ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив препарату ліпін на показники метаболічного гомеостазу.

#### Висновки:

1. У пацієнтів з коморбідною патологією до початку реабілітаційних заходів відмічалося підвищення концентрації у сироватці крові СМ: в основній групі в 4,19 разу, в групі зіставлення – у 3,9 рази ( $p < 0,001$ ), що свідчило про наявність у пацієнтів вираженого клініко-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації. Про підвищення активності процесів перекисного окислення ліпідів та наявність ендогенної інтоксикації свідчило збільшення у всіх обстежених пацієнтів МДА в основній групі середньому в 2,3 рази, в групі зіставлення - в 2,25 рази, ДК в 1,8 та в 1,77 рази, показника ПГЕ в 3,1 рази та в 2,97 рази відповідно.

2. Включення до комплексу медичної реабілітації сучасного препарату ліпіну сприяло покращенню функціонального стану печінки та в цілому сприяло настанню клініко-біохімічної ремісії хронічного патологічного процесу в печінці: рівень МДА, ДК, ПГЕ та СМ в основній групі дорівнювали верхній межі норми ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі зіставлення рівень МДА був нижче за вихідний лише в 1,48 рази, ДК залишався вище норми в 1,37 рази, ПГЕ – в 1,69 рази, СМ - в 2,1 рази ( $p < 0,01$ ).

3. Включення ліпіну у медичну реабілітацію хворих на НАСГ у поєднанні з ХБ на тлі ожиріння сприяло пригніченню надмірної активності процесів перекисного окислення ліпідів, зникненню проявів оксидативного стресу та нормалізації метаболічного гомеостазу.

4. Надалі ми плануємо вивчити вплив ліпіну на показники клітинної ланки імунітету у хворих з НАСГ у поєднанні з ХБ на тлі ожиріння.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О.Буеверов, М.В.Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. –

тита / А.О.Буеверов, М.В.Маевская // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. –

2003. – № 3. – С. 2-7.

2. **Мажидов А.И.** Клиническое и патогенетическое значение системы перекисного окисления липидов и цитокинов у больных с неалкогольным стеатогепатитом: Автореф. дисс. ... на соискание ученой степени канд.мед.наук. – Махачкала, 2008. – 46 с.

3. **Прудникова І.В.** Вплив комбінованого фітопрепарату еукарбону на клініко-біохімічні показники у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ожирінням в періоді медичної реабілітації / І.В.Прудникова, В.М.Фролов // Сучасні медичні технології. – 2010. – №2. – С. 35-38.

4. **Фадеев Г.Д.** Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеев // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №3 (13). – С. 9-17.

5. Вплив альфа-ліпону на активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з ожирінням / **В.М. Фролов, В.О. Терьшин, Я.А. Соцька, О.В. Круглова** // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, №3. – С. 205-208.

6. **Шепеленко А.Ф.** Хронический бронхит / А.Ф.Шепеленко // Журнал «Трудный пациент». – 2009. – №3. – С. 33-38.

7. Alpha-lipoic acid attenuates methionine choline deficient diet-induced steatohepatitis in C57BL/6 mice / **A.K.Min, M.K.Kim, H.S.Kim [et al.]** // Life Sci. – 2012. – Vol. 90 (5-6). – P. 200-205.

8. **Muriel P.** Role of free radicals in liver diseases / P.Muriel // Hepatol. Int. – 2009. – Vol. 3. – P. 526-536.

9. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / **M. Duvnjak, I. Lerotic, N. Barsic [et al.]** // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (34). – P. 4539-4550.

10. Pharmacological therapy of Non-alcoholic steatohepatitis / **Ratzin [et al.]** // Clin. Liver Dis. – 2009. – Vol 13 (4). – P. 667-688.

11. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / **S. Liangpunsakul [et al.]** // Curr. Treatm. Options Gastroenterol. – 2003. – №6 (6). – P. 455-464.

12. **Younossi Z.** Non-alcoholic fatty liver disease: a review / Z.Younossi // Current Gastroenterology Reports. – 1999. – Vol. 1. – P. 57-62.

**Налапко К.К.** Ефективність ліпину в комплексі медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит у сполученні з хронічним бронхітом на фоні ожиріння та його вплив на показники метаболічної інтоксикації // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 118-121.

Проведена оцінка ефективності сучасного препарату ліпін в комплексі реабілітаційних заходів хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння. Доведено, що включення ліпину в медичній реабілітації пацієнтів з коморбідною патологією сприяє нормалізації показників ліпопероксидації та рівня середніх молекул у сироватці крові, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість та клінічну доцільність використання даного препарату.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, хронічний бронхіт, ожиріння, ліпін.

**Налапко К.К.** Эффективность Липина в комплексе медицинской реабилитации больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с хроническим бронхитом на фоне ожирения и его влияние на показатели метаболической интоксикации // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 118-121.

Проведена оцінка ефективності сучасного препарату ліпін в комплексі реабілітаційних заходів хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з хронічним бронхітом на тлі ожиріння. Доказано, що включення ліпину в медичній реабілітації пацієнтів з коморбідною патологією сприяє нормалізації показників ліпопероксидації та рівня середніх молекул у сироватці крові, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість та клінічну доцільність використання даного препарату.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, хронический бронхит, ожирение, липин.

**Nalapko K.K.** Lipin efficiency in complex medical rehabilitation of patients with nonalcoholic steatohepatiti, combined with chronic bronchitis on a background of obesity and its effect on the metabolic intoxication // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 5. – С. 118-121.

The efficacy of modern drug lipin in complex rehabilitation of patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with chronic bronchitis on a background of obesity. We showed that the inclusion of lipin to the medical rehabilitation of the patients with comorbid disorders promotes normalization of lipid peroxidation and the level of middle molecules in the blood serum, which indicates the validity of the pathogenetic and clinical usefulness of this drug.

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, chronic bronchitis, obesity, lipin.

Надійшла 09.09.2012 р.  
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак