

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ Лебедь К.Н.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сучасному етапі є однією з важливих проблем охорони здоров'я, тому що асоціюється з неухильним зростанням захворюваності, поширеності, інвалідності та смертності. Поширеність ХОЗЛ у загальній популяції складає близько 1 % і збільшується з віком, досягаючи 10 % серед людей 40 років і старших. Пізня діагностика і неадекватність лікування призводять до втрати працездатності та ранньої інвалідизації. Через 10 років кожен четвертий хворий ХОЗЛ стає інвалідом [10].

Незважаючи на те, що ХОЗЛ вражає легені, воно також призводить до значних системних ефектів. Механізми системних ефектів різноманітні та на теперішній час вивчені недостатньо [1]. Вважається, що одним з механізмів розвитку системних ефектів є посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), що призводить до розвитку оксидативного стресу [4].

У той самий час розповсюдженість неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед населення України, за деякими даними, складає 25-30 чоловік на 100 тис. населення [11]. За останні 30-40 років кількість хворих на НАСГ збільшилась удвічі, первинна інвалідизація досягла 15 % [12]. Дослідження низки авторів свідчать про те, що в 70-90 % випадків захворювання шлунково-кишкового тракту супроводжуються захворюваннями інших органів і систем не в останню чергу це стосується легеневої патології [4]. Останніми роками все більша увага дослідників приділяється вивченню поєднання ХОЗЛ із гастроентерологічними захворюваннями. Поєднаний перебіг цих нозологій за даними різних авторів трапляється у 8-50 % випадків що може вказувати на наявність спільних патогенетичних механізмів [5, 8]. Аналіз цього питання дозволив встановити, що для формування НАСГ у пацієнтів із вихідним СП необхідне додаткове джерело окислювального стресу, здатне посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається подолання рівня нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто саме НАСГ. Також відомо, що при наявності фонового НАСГ, суттєво знижена синтетична та детоксикаційна функції печінки, що поглиблює метаболічні зміни при ХОЗЛ [4, 9].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота проводилася відповідно з основним планом науково дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з профпатологією «Захворювання органів дихання з ураженням шлунково-кишкового

тракту. Коморбідна патологія» (№ держреєстрації 0111U001080).

Мета дослідження. Проаналізувати показники ПОЛ та активність системи АОЗ хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 106 хворих на ХОЗЛ III стадії у фазі загострення, поєднаним з НАСГ, у віці 40-69 років (середній вік – 56,2±5,3 роки) (73,5%) чоловіків, 28 (26,5%) жінок, які лікувалися у пульмонологічному відділенні луганської обласної клінічної лікарні. Контрольну групу склали 17 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю, які пройшли поліклінічний медичний огляд. Діагноз і стадія захворювань встановлювались згідно наказу №128 від 19.03.2007 МОЗ України для ХОЗЛ та згідно наказу №271 від 13.06.2005 р для НАСГ [6]. Тривалість захворювань – від 2 до 25 років, тривалість поєднаної патології – від 1 до 13 років.

Всі пацієнти перед початком участі у дослідженні підписали інформовану згоду. Проведення дослідження було схвалено локальною етичною комісією при ДЗ «Луганський державний медичний університет».

Лікування хворих під час загострень здійснювалося згідно вище вказаних наказів. З метою стандартизації лікування та зменшення похибки внаслідок різниці у базисній терапії у період ремісії всім хворим призначали β₂-агоністи пролонгованої дії у комбінації з інгаляторними кортикостероїдами (ІКС). В якості препаратів швидкої допомоги використовували β₂-агоністи короткої дії. Для лікування НАСГ використовували гепатопротектори - карсил або силібор. Таке лікування ми позначили як "базисне". Хворих було рандомізовано з урахуванням віку, статі, стадії захворювань у дві групи: основну групу - 52 пацієнта, лікування яких було доповнено рофлуміластом по 1 таблетці (500 мкг) 1 раз на добу та препаратом есслівер форте по 1 капсулі 3 рази на добу протягом 3 місяців, та групу порівняння - 54 пацієнти, що лікувались тільки засобами базисної терапії.

Клінічні методи дослідження включали: розпитування, збір анамнезу, огляд. Лабораторні методи включали загальноприйняті дослідження. Крім того, проводили визначення інтенсивності ПОЛ за вмістом у крові дієнових кон'югатів (ДАК) і малового діальдегіду (МДА) та показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ), активність ферментів системи АОЗ супероксиддисмутази (СОД) і каталази (КТ) визначали спектрофотометрично [2]. Обчислювався інтегральний показник Φ як співвідношення СОД×КТ/МДА [7]. Забір крові для аналізу проводився в ранковий час натще на початку дослідження та після 3 місяців лікування.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали на базі обчислювального центру Східноук-

раїнського Національного університету ім. В. Даля з використанням ліцензійних програм “Microsoft Excel” та “Statistica 6.0”. Для статистичної оцінки результатів використовували параметричні та непараметричні критерії. Достовірність відмінностей між групами визначали методами варіантної статистики з використанням t-критерія Стьюдента і непараметричних T-критерія Вількоксона (для поєднаних сукупностей) та U-критерія Манна-Уїтні (для незалежних сукупностей).

Результати та їх обговорення. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ при вступі до стаціонару мало місце зниження антиоксидантних властивостей крові, зокрема пригнічення активності ферментної ланки системи АОЗ (табл.1).

Активність СОД у переважній більшості пацієнтів основної групи була нижче за норму в середньому в 2,11 рази, дорівнюючи $14,0 \pm 1,1$ МО/мг Нб ($p < 0,001$) та в групі зіставлення – в 2,08 рази ($14,2 \pm 1,3$ МО мг/Нб; $p < 0,001$). При цьому спостерігали різноспрямовані зсуви з боку активності КТ (рис.1).

У 11 пацієнтів (19,6%) основної групи та 10 (19,2%) групи зіставлення активність цього ферменту була вище норми, у 6 хворих (10,7%) основної групи та 5 (9,6%) групи зіставлення концентрація КТ відповідала межах норми, але у переважній більшості хворих, тобто у 39 (69,7%) та 37 (71,2%) відповідно по групах спостереження активність КТ була нижче норми. Тому узагальнений показник

активності КТ дорівнював в основній групі $240 \pm 9,8$ МО мг/Нб, що було нижче нормального значення в середньому в 1,63 рази ($P < 0,001$). У пацієнтів групи зіставлення активність КТ також була нижче норми в середньому в 1,6 рази ($P < 0,001$) і складала $245 \pm 10,3$ МО мг/Нб (рис.2).

Водночас у обстежених хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ до початку лікування виявлено підвищення вмісту у крові продуктів ПОЛ – МДА та ДК. Так, концентрація МДА в цей період у пацієнтів основної групи складала $8,6 \pm 0,27$ мкмоль/л при нормі $3,3 \pm 0,2$ мкмоль/л, тобто була в середньому в 2,61 рази вище за норму ($p < 0,001$). Вміст ДК був підвищеним також у переважної більшості хворих цієї групи в середньому в 2,84 рази (при нормі $6,2 \pm 0,15$ мкмоль/л; $P < 0,001$) і дорівнював $17,6 \pm 0,64$ мкмоль/л. У пацієнтів групи зіставлення спостерігались аналогічні порушення процесів ліпопероксидації. Так, рівень кінцевого продукту ПОЛ – МДА був підвищеним відносно норми в середньому в 2,64 рази ($P < 0,001$) і становив $8,7 \pm 0,22$ мкмоль/л. Вміст ДК складав $18,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, що було в 2,93 рази вище за норму (рис.3).

Що стосується показника ПГЕ, то до початку лікування у хворих основної групи він був вище норми в середньому в 2,88 рази (при нормі $3,5 \pm 0,25\%$; $p < 0,001$), дорівнюючи $10,1 \pm 0,48\%$. У пацієнтів групи зіставлення ПГЕ був підвищеним стосовно норми в середньому в 3,06 рази та складав $10,7 \pm 0,32\%$ ($p < 0,001$).

Таблиця 1. Активність ферментної ланки системи АОЗ та показники ПОЛ у хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ до початку лікування

Показники ПОЛ та АОЗ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
КТ (МО/мгНб)	392 ± 11	$240 \pm 9,8^{***}$	$245 \pm 10,3^{***}$	$> 0,05$
СОД (МО/мгНб)	$29,5 \pm 2,4$	$14,0 \pm 1,1^{***}$	$14,2 \pm 1,3^{***}$	$> 0,05$
МДА (мкмоль/л)	$3,3 \pm 0,2$	$8,6 \pm 0,27^{***}$	$8,7 \pm 0,22^{***}$	$> 0,05$
ДК (мкмоль/л)	$6,2 \pm 0,15$	$17,6 \pm 0,64^{***}$	$18,2 \pm 0,52^{***}$	$> 0,1$
ПГЕ (%)	$3,5 \pm 0,25$	$10,1 \pm 0,48^{***}$	$10,7 \pm 0,34^{***}$	$> 0,1$
Ф	3504 ± 28	$390,7 \pm 15^{***}$	$399,9 \pm 17^{***}$	$> 0,05$

Примітки: в табл.5.8-5.9 вірогідність різниці вчислено відносно показника норми: * - $P < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$; P - вірогідність різниці показників між основною групою та групою зіставлення.

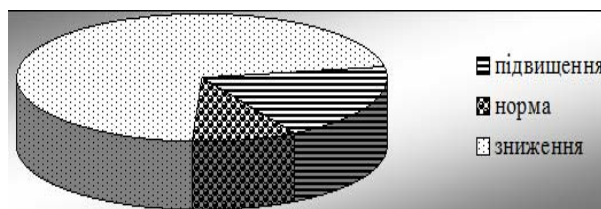


Рис.1. Розподіл обстежених хворих за активністю КТ

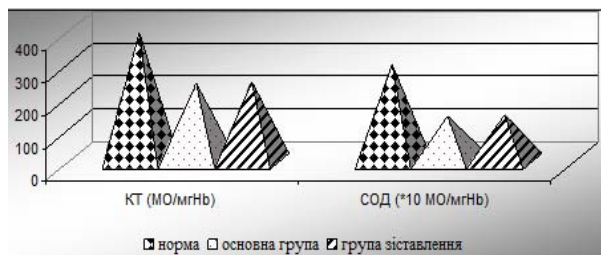


Рис.2. Активність ферментів системи АОЗ у хворих з поєднаною патологією



Рис.3. Показники ПОЛ у обстежених хворих до початку лікування

Виходячи з отриманих даних, закономірним було зниження інтегрального показника Ф, що відображає співвідношення між про- та антиоксидантними властивостями крові. Цей індекс у хворих основної групи був зниженим в середньому в 8,9 рази відносно значення норми ($p < 0,001$) і становив $390,7 \pm 15$. В групі зіставлення кратність зменшення показника Ф стосовно норми складала 8,8 рази ($p < 0,001$), а значення цього індексу дорівнювало $399,9 \pm 17$, що свідчило про виражене пригнічення антиоксидантних

властивостей крові на тлі підвищеної продукції вільних радикалів у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ в період розпаду коморбідного захворювання.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено, що у хворих основної групи в повній мірі реалізувався ефект комбінації рофлуміласту та ессліверу форте що сприяло суттєвій позитивній динаміці активності ферментної ланки системи АОЗ та зниженню інтенсивності перекисних процесів в організмі пацієнтів (табл.2).

Так, вихідна знижена активність СОД після завершення лікування мала позитивну динаміку, а саме в основній групі активність СОД виросла відносно вихідного значення у середньому в 2,05 рази і досягла $28,7 \pm 1,8$ МО мг/Нб, що практично відповідало нормі ($p > 0,1$). У групі зіставлення активність СОД виросла відносно початкового рівня лише в 1,36 рази, досягнувши при цьому $19,3 \pm 1,5$ МО мг/Нб, що було менше як за показник норми в середньому в 1,53 рази, так і за показник у хворих основної групи в 1,5 рази ($p < 0,05$). Поряд із підвищенням активності СОД, у хворих основної групи відмічено нормалізацію показника активності КТ, тобто цей показник підвищився до $382 \pm 11,2$ МО мг/Нб, що перевищувало вихідний показник у середньому в 1,6 рази. У пацієнтів групи зіставлення також відмічалася тенденція до підвищення даного показника, однак менше виражена, ніж в основній групі, тому активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування становила $314 \pm 10,5$ МО мг/Нб, що хоч і перевищувало вихідний рівень в 1,28 рази ($p < 0,05$), однак все ж таки було меншим за показник норми в 1,25 рази ($p < 0,05$) та відповідний показник основної групи в 1,22 рази ($p < 0,05$) (рис.4).

Щодо вмісту МДА у хворих основної групи, то він під впливом лікування з включенням комбінації рофлуміласту та ессліверу форте знизився відносно початкового рівня в середньому в

2,45 рази, досягнувши верхньої межі норми – $3,5 \pm 0,22$ мкмоль/л ($p > 0,1$). Аналогічно і рівень ДК знизився стосовно вихідного значення в середньому в 2,48 рази до $7,1 \pm 0,2$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялось від норми ($p > 0,05$). У пацієнтів групи зіставлення концентрація МДА знизилась відносно вихідного значення в середньому в 2,9 рази та склала після завершення лікування $5,8 \pm 0,28$ мкмоль/л, що було в середньому в 1,76 рази вище норми ($p < 0,01$) та в 1,66 рази показника основної групи ($p < 0,01$). Концентрація ДК у цих пацієнтів знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,78 рази, дорівнюючи $10,2 \pm 0,3$ мкмоль/л, проте залишалась в 1,65 рази вище норми ($p < 0,01$) та в 1,44 рази - відповідного показника хворих основної групи ($p < 0,01$).

Подібна тенденція спостерігалась і з боку показника ПГЕ: в основній групі він знизився відносно вихідного рівня в середньому в 2,3 рази до $4,4 \pm 0,3\%$, що відповідало верхній межі норми ($p > 0,05$). В групі зіставлення показник ПГЕ знизився лише в 1,26 рази до $8,5 \pm 0,25\%$, що було в середньому в 2,42 рази більше норми ($p < 0,01$) та в 1,93 рази - показника основної групи ($p < 0,01$).

Входячи з суттєвої позитивної динаміки активності ферментів системи АОЗ та вмісту кінцевого продукту ліпопероксидації – МДА, інтегральний коефіцієнт Ф у хворих основної групи після завершення лікування свідчив про виражену тенденцію до відновлення співвідношення про- та антиоксидантних активностей крові, тобто значення цього індексу суттєво підвищилися відносно вихідних даних в середньому в 8 разів до 3132 ± 25 , що було нижче норми в середньому в 1,12 рази ($p < 0,05$). У групі зіставлення індекс Ф склав 1044 ± 21 та залишався меншим норми в середньому в 3,36 рази ($p < 0,05$) та показника основної групи – в 3 рази ($p < 0,05$), тобто у пацієнтів, що лікувалися традиційно, залишався виражений дисбаланс між про- та антиоксидантними властивостями крові (рис.5).

Таблиця 2. Активність ферментної ланки системи АОЗ та показники ПОЛ у хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ після 3 місяців лікування

Показники ПОЛ та АОЗ	Норма	Групи хворих		Р
		основна (n=52)	зіставлення (n=54)	
КТ (МО/мгНб)	392 ± 11	$382 \pm 11,2$	$314 \pm 10,5^*$	$< 0,05$
СОД (МО/мгНб)	$29,5 \pm 2,4$	$28,7 \pm 1,8$	$19,3 \pm 1,5^*$	$< 0,05$
МДА (мкмоль/л)	$3,3 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,22$	$5,8 \pm 0,28^{**}$	$< 0,01$
ДК (мкмоль/л)	$6,2 \pm 0,15$	$7,1 \pm 0,2$	$10,2 \pm 0,3^{**}$	$< 0,01$
ПГЕ (%)	$3,5 \pm 0,25$	$4,4 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,25^{**}$	$< 0,01$
Ф	3504 ± 28	3132 ± 25	$1044 \pm 21^{**}$	$< 0,01$

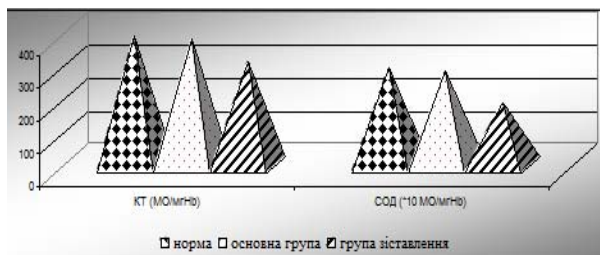


Рис. 4. Активність ферментів системи АОЗ у обстежених хворих після лікування

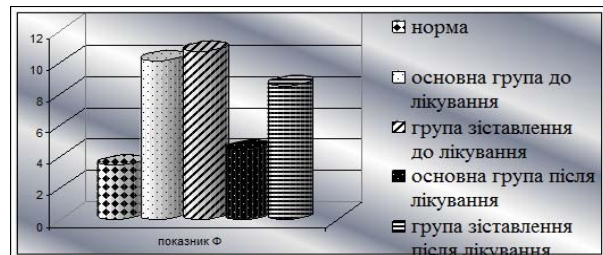


Рис. 5. Динаміка показника Ф в залежності від проведеного лікування

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування комбінації рофлуміласту та ессліверу форте в лікувальному комплексі у пацієнтів з ХОЗЛ у сполученні з НАСГ позитивно впливає на показники метаболічного гомеостазу, зокрема сприяє зниженню інтенсивності ліпоперекисних процесів та підвищує активність ферментативної ланки системи АОЗ, тобто відновлює антиоксидантні властивості організму. Отже, отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим включення цієї комбінації препаратів до комплексу лікувальних засобів терапії хворих на ХОЗЛ у сполученні з НАСГ.

Висновки:

1. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з НАСГ до початку лікування спостерігався дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ. Посилення процесів пероксидації ліпідів діагностовано за підвищенням концентрації ДК, МДА та ПГЕ, пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту – за зменшенням активності КТ, СОД.

2. Додавання рофлуміласту та ессліверу форте до комплексної терапії пацієнтів з коморбідною патологією сприяло ліквідації дисбалансу у системі ПОЛ-АОЗ та є патогенетично обґрунтованим.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Авдеев С.Н.** Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание / С.Н.Авдеев // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 38-100.
2. **Королюк М.А.** Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаборат. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
3. **Маев И.В.** Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких / И.В.Маев, Л.П.Воробьев, Г.А.Бусарова // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 85-92.
4. **Масік Н.П.** Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П.Масік // Укр. терапевт. ж. – 2007. – № 4. – С. 118-123.
5. **Шульпекова Ю.О.** Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю. О. Шульпекова // Фарматека – 2007. – № 6. (141). – С. 48-53.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»: Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.
7. **Чевари С.** Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 9-13.
8. **Almeida A.** Fatty liver disease in severe obese patients: Diagnostic value of abdominal ultrasound / A. M. Almeida, H. P. Cotrim, D. B. Barbosa // World J. Gastroenterol. – 2008. – 14 (9). – P. 1415–1418.
9. **Brunt E.M.** Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions / E.M. Brunt, C.G. Janney, A.M. Di Bisceglie // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2467-2477.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)/Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease // Режим доступу: http://who.int/respiratory/copt/GOLD_WR_11.pdf.
11. **Chang C. Y.** Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents / C. Y. Chang, A. M. Argo // J Clin Gastroenterol. – 2006. – 40 (Suppl 1). – P. 51–60.
12. **Petta S.** Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future / S. Petta, C. Muratore, A. Craxi // Dig Liver Dis. – 2009. – Vol. 41 (9). – P. 615–625.

Лебедь К. Н. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 138-141.

Проведенное исследование выявило усиление процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения активности ферментов системы антиоксидантной защиты у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. Добавление рофлумиласта и ессливера форте к комплексной терапии пациентов с коморбидной патологией способствовало ликвидации дисбаланса между процессами пероксидации и антиоксидантной защитой, и является патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: Хроническое обструктивное заболевание легких, неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Лебедь К. М. Перекисне окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 138-141.

Проведене дослідження виявило посилення пероксидації ліпідів на тлі пригнічення активності ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Додавання рофлуміласту та ессліверу форте до комплексної терапії пацієнтів з коморбідною патологією сприяло ліквідації дисбалансу у системі ПОЛ-АОЗ та є патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: Хронічне обструктивне захворювання легень, неалкогольний стеатогепатит, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист.

Lebed K.N. Lipid peroxidation and antioxidant defense system status in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with nonalcoholic steatohepatitis // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 138-141.

Study found an increased lipid peroxidation in the background of inhibition of enzymes of the antioxidant defense in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with nonalcoholic steatohepatitis. Adding of roflumilast and essliver forte to the treatment of patients with comorbid disorders contributed to the elimination of imbalance between the processes of peroxidation and antioxidant protection, and is pathogenetically warranted.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, nonalcoholic steatohepatitis, lipid peroxidation, antioxidant protection.

Надійшла 14.11.2012 р.

Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак