

ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 616.36-002-08+616-056.52-08

© Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Гришко Л.Ю., 2010

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА НЕ-АЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТИГОМОТОКСИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Гришко Л.Ю.

Інститут терапії АМН України ім. А.Т.Малого (Харків); Луганський державний медичний університет

Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Гришко Л.Ю. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні антигомтоксичних препаратів // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 3-8.

Вивчений вплив комбінації антигомтоксичних препаратів (АГТП) Гепар композитум Хесель та Лімфоміозот на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Встановлено, що застосування вказаної комбінації АГТП сприяє покращенню клінічної симптоматики, біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, нормалізації вмісту у крові продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду та дієнових кон'югат, та в цілому сприяє досягненню ремісії хвороби.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ліпопероксидація, антигомтоксичні препарати, Гепар композитум Хесель, Лімфоміозот, лікування.

Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Фролов В.М., Гришко Л.Ю. Показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом при применении антигомтоксических препаратов // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 3-8.

Изучено влияние комбинации антигомтоксических препаратов (АГТП) Гепар композитум Хесель и Лимфомиозот на показатели перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что применение указанной комбинации АГТП способствует улучшению клинической симптоматики, биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печени, нормализации содержания в крови продуктов липопероксидации – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, и в целом способствует достижению ремиссии заболевания.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, липопероксидация, антигомтоксические препараты, Гепар композитум Хесель, Лимфомиозот, лечение.

Babak O.Y., Fadieyenko H.D., Frolov V.M., Gryshko L. Y. Parameters indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis at the application antihomotoxics preparations // Український морфологічний альманах. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 3-8.

Influence combination of antihomotoxics preparations (АНТП) Hepar compositum Heel and Lymphomyosot on the indexes of lipoperoxidation at the patients with nonalcoholic steatohepatitis was studied. It's set, that application combination of this АНТП was instrumental in the improvement of clinical symptoms, biochemical indexes which characterize the functional state of liver and normalization of maintenance in the blood of lipoperoxidation products, such as malon dialdegid and dien's conjugates, and instrumental at achievement of disease remission.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, lipoperoxidation, antihomotoxics preparation, Hepar compositum Heel, Lymphomyosot, treatment.

Вступ. Загальна поширеність хронічних захворювань печінки, за даними сучасних медико-статистичних та епідеміологічних досліджень, що проводяться в різних країнах світу, досить значна та має чітко виражену тенденцію до подальшого неухильного збільшення [13, 32, 38]. Хронічні захворювання печінки невірусного та неалкогольного генезу – одна з найбільш актуальних проблем сучасної гастроентерології та гепатології [2, 19, 27]. Встановлено, що кількість хворих з хронічною патологією печінки неухильно збільшується кожного року, що підвищує її питому вагу в загальній структурі хвороб гастроентерологічного профілю [3, 38]. При цьому за останні десятиріччя спостерігається зростання частоти метаболічних уражень печінки, особливо її стеатозу (СП) та тісно пов'язаного з ним неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [18, 27, 36]. Розвиток СП найчастіше зумовлений порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну внаслідок ожиріння та/або цукрового діабету (ЦД) [29, 34, 36, 38]. Багато років жирову хворобу печінки (стеатоз) вважали відносно доброякісним захворюванням, що часто розвивається при ЦД 2 типу, ожирінні, гіперліпідемії, тривалому

зложиванні алкоголем [4, 19]. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, поширеність НАСГ в загальній популяції дорослого населення вагається різних країнах світу від 3 до 58%, та в середньому складає біля 23% [34]. Наводяться дані, що в європейських країнах НАСГ діагностують приблизно у 11% пацієнтів, яким проводять біопсію печінки у зв'язку з підвищеним рівнем амінотрансаминаз сироватки крові [36]. Насправді поширеність НАСГ може бути ще вище за рахунок хворих з відсутністю маніфестної клінічної симптоматики патології печінки, що не вживають алкоголь, але хворіють на ЦД 2 типу та/або ожиріння [19]. Предикторами несприятливого (тобто прогресуючого) перебігу НАСГ вважають вік старше 45 років, ЦД 2-го типу, патологічне ожиріння, жіночу стать, несприятливі генетичні чинники [4, 36]. В цьому плані останніми роками доведено, що більш ніж в чверті (27%) пацієнтів протягом 9-10 років розвивається фіброз, в кожного п'ятого (19%) – цироз печінки різного ступеня вираженості [29, 36]. При більш тривалому періоду клінічного моніторингу прогресування фіброзу печінки виявляється вже в 50% хворих з НАСГ [4, 31], при-

чому досить часто цей процес перебігає без значної клінічної маніфестації [34, 36]. Дослідження загальної популяції хворих на хронічну патологію печінки свідчать про те, що близько 80% так званих криптогенних цирозів печінки є результатом прогресування НАСГ [38].

К порушенням функціонального стану печінки можуть приводити також нераціональне харчування, порушення всмоктування та метаболізму харчових продуктів, тривале голодування, гіпо- та авітамінози та деякі хронічні хвороби (онкологічні, інфекційні та ін.) [2, 4, 18, 19, 27]. Крім того, терапія НАСГ потребує довготривалого застосування ліків, що нерідко приводить до виникнення їхньої побічної дії [38]. Таким чином, при лікуванні НАСГ виникає протиріччя між необхідністю застосування тривалий час фармакотерапії та потребою в той же час створенні максимально щадних умов для печінки, яка є головною мішенню для дії будь яких ксенобіотиків, в тому числі синтетичних лікарських засобів [31]. При цьому дуже часто метаболіти лікарських препаратів навіть суттєво більш токсичні, ніж самі вихідні сполуки [4]. Тому пошук нових раціональних підходів до лікування НАСГ є дуже актуальною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології.

За даними сучасних досліджень, важливе значення у розвитку та подальшому прогресуванні НАСГ має активація процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), продукти якого негативно впливають на стан біомембран гепатоцитів, що в клінічному плані сприяє посиленню тяжкості перебігу хронічної патології печінки та її прогресуванню [15]. Відомо, що при активації процесів ПОЛ відмічається накопичення у крові токсичних продуктів ліпопероксидації, зокрема дієнових кон'югат (ДК) та малонового діальдегіду (МДА), що сприяє прогресуванню хронічного патологічного процесу у паренхімі печінки [8, 14, 28]. Оскільки активація процесів ліпопероксидації, як правило, супроводжується суттєвим пригніченням функціонального стану системи антиоксидантного захисту [17], то у хворих з хронічною патологією печінки нерідко виникає клініко-біохімічний синдром оксидативного стресу [8, 28], який у патогенетичному плані характеризується різким посиленням вільно радикального окислення ліпідів та окисною модифікацією білків, та в клінічному аспекті – подальшим прогресуванням хронічних уражень печінки [8, 14].

Сучасні методи лікування пацієнтів зі стеатогепатитами спрямовані на покращення функціонального стану гепатоцитів та ліквідацію оксидативного стресу, які ведуть до розвитку НАСГ [27, 29]. Головними принципами загальноприйнятого лікування стеатогепатитів є корекція гіперліпідемії та гіперглікемії (при наявності ЦД) [19]. Однак такі підходи ефективні лише у частини хворих на НАСГ. Тому підвищення ефективності лікування хворих на НАСГ, а саме прискорення досягнення стійкої та тривалої клінічної ремісії є важливим для клінічної практики. В цьому плані, на наш погляд, при лікуванні хронічних хвороб печінки можуть бути корисними антигомотоксичні препарати (АГТП), що знайшло детальне відображення у двох монографіях [3, 7] та низці статей [5-6, 15]

авторів даної роботи. Про ефективність АГТП при лікуванні хворих з хронічною патологією печінки є повідомлення також інших дослідників [16, 25, 26, 33]. Слід підкреслити, що наш багаторічний досвід використання АГТП при різній патології внутрішніх органів, та поперед усього у хворих гастроентерологічного профілю, дозволив встановити відсутність негативних побічних ефектів від призначення цих препаратів, в тому числі алергічних реакцій [3, 6]. Зокрема, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації метаболічно активних АГТП для корекції вищевказаних порушень, а саме Гепар композитум і Лімфоміозот, які володіють метаболічними, гепатопротекторними, дезінтоксикаційними, антиоксидантними та протизапальними властивостями [9, 10, 16, 21]. АГТП мають виражену патогенетичну направленість при лікуванні хронічної патології печінки, позбавлені будь яких побічних дій, та можуть успішно поєднуватися з загальноприйнятою терапією і діючими стандартами лікування [20, 26, 35, 37].

Гепар композитум Хеель випускається компанією «Біологіше Хайміттель Хеель ГмбХ» (Німеччина), зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/6553/01/01), та дозволений до клінічного використання Наказом МОЗ України № 316 від 11.06.07 р.. Форма випуску: розчин для ін'єкцій - 5 ампул по 2,2 мл. Склад препарату: 2,2 мл розчину містить: Cyanocobalaminum D4, Hepar suis D8, Duodenum suis D10, Thymus suis D10, Colon suis D10, Vesica fellea suis D10, Pankreas suis D10, China D4, Lycopodium clavatum D4, Chelidonium majus D4, Carduus marianus D3, Histaminum D10, Sulfur D13, Avena sativa D6, Natrium diethyloxalacetatum D10, Acidum α -ketoglutaricum D10, Acidum DL-malicum D10, Acidum fumaricum D10, Acidum α -liponicum D8, Acidum oroticum D6, Calcium carbonicum Hahnemanni D28, Taraxacum officinale D4, Cynara scolymus D6, Veratrum album D4 по 22 мкл. Експіканти: ізотонічний (0,9%) розчин хлориду натрію q.s [12].

Гепар композитум Хеель є АГТП, що відновлює дезінтоксикаційну функцію печінки, оказує чітко виражену гепатопротекторну, мембраностабілізуючу, помірну жовчогінну, регенеруючу, метаболічну, антиоксидантну дію, що базуються на активації захисних сил організму і нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного, мінерального та тваринного походження, які входять до складу препарату [7, 10, 16, 26].

Лімфоміозот зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/6673/01/01 від 11.07.2007), та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 392 від 11.07.07р.. Форма випуску: крапли сублінгвальні - 30 мл во флаконі-крапельниці. Код АТС A16A X10. Склад препарату: 100 мл розчину містить: Myosotis arvensis D3 – 0,55 мг, Veronica officinalis D3 – 0,55 мг, Teucrium scordonia D3 – 0,55 мг, Pinus sylvestris D4 – 0,55 мг, Gentiana lutea D5 – 0,55 мг, Equisetum hiemale D4 - 0,55 мг, Smilax D6 – 0, 55 мг, Scrophularia nodosa D3 – 0,55 мг, Calcium phosphoricum D12 – 0,55 мг, Natrium sulfuricum D4 – 0,55 мг, Fumaria officinalis D4 – 0,55 мг, Levothyroxinum D12 – 0,55 мг, Araneus diade-

matus D6 – 0,55 мг, Geranium robertianum D4 – 1,1 мг, Nasturtium officinale D4 – 1,1 мг, Ferrum jodatum D12 – 1,1 мг. Експіциєнти: етанол 35 об'ємних частин [24].

Лімфоміозот є АГТП з дезінтоксикаційною, антиексудативною, імунокоригуючою, протизапальною дією [3]. Це біологічно активний лікарський засіб, до складу якого входять речовини рослинного, мінерального та тваринного походження [24]. Дія препарату базується на активації захисних сил організму і нормалізації його функцій. Лімфоміозот є базовим дренажним АГТП, який надає чітко виражену лімфодренажну дію, усуває набряк міжклітинного простору і активує виведення з нього токсинів [2, 3, 21, 33]. Завдяки цьому Лімфоміозот відновлює умови для нормалізації метаболізму клітин (в тому числі гепатоцитів) і чутливості їх до стимул-реакцій нейро-імунно-ендокринної систем [21]. Водночас Лімфоміозот підвищує біодоступність тканин для дії будь-яких інших препаратів, що дозволяє підвищити ефективність терапії та скоротити терміни лікування [16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: стаття виконувалась відповідно з сумісним планом науково-дослідних робіт (НАР) Інституту терапії АМН України ім. А.Т. Малої (Харків) та Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НАР «Клініко-патогенетична характеристика, оптимізація лікування та медичної реабілітації хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U009461).

Мета дослідження – проаналізувати вплив комбінації АГТП Гепар композитум Хесель, Лімфоміозот на показники ПОЛ при лікуванні хворих на НАСГ.

Матеріали та методи дослідження. При проведенні дослідження було обстежено дві групи хворих на НАСГ, які підлягали проведенню лікування в зв'язку з загостренням хронічної патологічного процесу у печінці та наявністю при цьому активації процесів ліпопероксидації: основна (35 осіб), та зіставлення (30 хворих). Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці. Хворі обох груп отримували загальноприйняте лікування, яке включало відповідну дієту [19], гепатопротектори рослинного походження з роторспши плямистої (карсил або сілбор), препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале Н або ліволін) [27], та додатково комбінацію АГТП, а саме Гепар композитум Хесель внутрішньом'язово по 2,2 мл через день протягом 4-5 тижнів поспіль та Лімфоміозот сублінгвально по 10-15 крапель 3 рази на день за 15 хвилин до вживання їжі, також протягом 4 – 5 тижнів поспіль.

Діагноз НАСГ встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного й лабораторного (біохімічного) обстеження, а також ультразвукового (сонографічного) дослідження (УЗД) органів черевної порожнини згідно зі стандартизованими протоколами діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спе-

ціальністю «Гастроентерологія»). На момент початку обстеження у хворих, що знаходилися під наглядом, НАСГ був у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії. Усім хворим до початку лікування було проведено вивчення вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). При наявності позитивного результату ІФА на наявність маркерів ВГ, ці пацієнти були виключені з проведення подальшого дослідження.

Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на НАСГ, що знаходилися під наглядом (основний та зіставлення). Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [30], які включали визначення у сироватці крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ і АсАТ та екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і гамаглутаміл-траспептидази (ГТП); тимолової проби. При цьому, біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Для реалізації мети роботи поряд із загальноклінічним та вищевказаним лабораторним обстеженням, усім хворим, які були під наглядом, проводили вивчення вмісту у сироватці крові проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югат (ДК) [11] і кінцевого метаболіту ліпопероксидації малонового діальдегіду (МДА) [1]. Крім того, вивчали інтегральний показник ПОЛ – показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) [8].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [22]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в аналізі клінічної ефективності лікарських препаратів [23].

Отримані дані та їхній аналіз. Хворі на НАСГ до початку лікування, в обох групах, які були під наглядом, – основний та зіставлення, мали однотипову клінічну симптоматику загострення хронічної хвороби печінки, що характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, підвищеної стомленості й надмірної дратівливості, зниженої загальної працездатності й пригніченого емоційного тону, порушень сну й апетиту, що складали астеничний або анте-невротичний синдром. Зі скарг, що мали безпосередньо відношення до хронічної патології печінки, треба відмітити наявність тяжкості та постійний або періодично виникаючого болю у правому підбер'ї, гіркоти, іноді металевого присмаку у роті. Отже у хворих з загостренням НАСГ, з об'єктивної симптоматики було виявлено наявність щільно обкладеного білим або брудним жовтуватим нальотом язика, субіктеричність склер, помірна гепатомегалія: печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, ущільнена; край печінки був частіше тупий, заок-

руглений, чутливий при пальпації.

При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих з загостренням або нестійкою ремісією НАСГ в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубину в межах 5,7 - 9,5 мкмоль/л; активність АЛАТ була збільшена в межах 0,95 - 1,95 ммоль/г л, АсАТ – підвищена до 0,62 - 1,46 ммоль/г л. У частини хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГП, збільшення показника тимо-

лової проби в межах 6,6 - 7,9 од. Отримані дані біохімічного дослідження свідчили про наявність помірно вираженого загострення хронічного патологічного процесу у печінковій паренхимі.

При біохімічному дослідженні до початку проведення лікування в обстежених хворих на НАСГ обох груп було виявлено активація процесів ліпопероксидації, яка характеризувалася підвищенням вмісту у крові продуктів ПОЛ – МДА та ДК (таблиця 1).

Таблиця 1. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ до початку лікування (М ±m)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих на НАСГ		P
		Основна (n=35)	Зіставлення (n=30)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	7,7±0,16***	7,4±0,18***	>0,05
ДК, мкмоль/л	9,6±0,25	18,1±0,6***	17,8±0,64***	>0,1
ПГЕ, %	3,1±0,06	10,3±0,8***	10,0±0,6***	>0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці показників стосовно норми при P<0,05 - *; P<0,01 - ** та P<0,001 - ***; стовпчик P віддзеркалює вірогідність розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Дійсно, концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА у сироватці крові в цей період обстеження складала у хворих основної групи в середньому (7,7±0,16) мкмоль/л, тобто була в 2,4 рази вище норми (P<0,001), у пацієнтів групи зіставлення концентрація кінцевого метаболіту ПОЛ дорівнювала (7,4±0,18) мкмоль/л, що у 2,3 рази перевищувало нормальні значення (P<0,001). Вміст проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК у сироватці крові був також підвищений у переважній більшості обстежених хворих на НАСГ і складав у осіб основної групи в середньому (18,1±0,6) мкмоль/л, що було в 1,89 рази вище норми (P<0,001), у хворих групи зіставлення – (17,8±0,64) мкмоль/л, тобто був в 1,85 разів вище за норму (P<0,001). З метою дослідження впливу процесів пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних біомембран, було також проаналізовано вираженість перекисної резистентності еритроцитів за показником ПГЕ, який у хворих основної групи дорівнював (10,3±0,8)%, що було вище норми у середньому в 3,3 рази (P<0,001), та в групі зіставлення – (10,0±0,6)%, що перевищувало нор-

мальні значення у 3,2 рази (P<0,001). Отже, до початку лікування у хворих на НАСГ в обох групах (основній та зіставлення) мала місце чітко виражена активація процесів ПОЛ. При цьому на було встановлено вірогідної різниці між відповідними показниками в основній групі та групі зіставлення (P<0,05 -P<0,001), що свідчить про їхню одно типовість в біохімічному плані.

Повторне вивчення біохімічних показників активності ліпопероксидації було проведено після завершення курсу лікування: в групі зіставлення – лише загальноприйнятого, в основній групі – із додатковим застосуванням комбінації АГТП: Гепар комpositum Хеель і Лімфоміозот. При цьому було встановлено, що в основній групі хворих на НАСГ, в ході лікування досягнута практично повна нормалізація вивчених показників ПОЛ, в той час як у хворих групи зіставлення, незважаючи на деяку тенденцію до їхнього покращення, значення даних показників на момент завершення лікування все ж таки істотно відрізнялися як від показників норми так і відповідних показників основної групи хворих на НАСГ(таблиця 2).

Таблиця 2. Показники ПОЛ у хворих на НАСГ після завершення лікування (М ±m)

Показники ПОЛ	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=35)	Зіставлення (n=30)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,15	3,3±0,12	4,9±0,08*	<0,05
ДК, мкмоль/л	9,6±0,25	9,8±0,18	12,8±0,3*	<0,05
ПГЕ, %	3,1±0,06	3,2±0,09	4,8±0,6**	<0,01

Дійсно, концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА у сироватці крові обстежених хворих основної групи знизилася відносно вихідного значення у середньому в 2,3 рази, тобто до (3,3±0,12) мкмоль/л, що відповідало верхньої межі норми (P>0,05). У групі зіставлення даний показник знизився до (4,9±0,08) мкмоль/л, тобто в 1,5 рази відносно вихідного значення, однак залишився при цьому вище норми в середньому в 1,53 рази (P<0,05). Щодо рівня проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК, то у хворих основної групи на момент завершення лікування він складав (9,8±0,18) мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від норми (P>0,05); у пацієнтів групи зіставлення даний показник в ході лікування знизився до (12,8±0,3) мкмоль/л, що було нижче вихідного

значення рівня ДК у сироватці в середньому в 1,4 рази (P<0,05), але все ж таки вміст ДК у сироватці крові хворих групи зіставлення залишався вище норми в 1,33 рази (P<0,05) та аналогічного показника в основній групі у середньому в 1,3 рази (P<0,05). Показник ПГЕ також знизився після проведеного лікування як в основній так і в групі зіставлення, при цьому його динаміка залежала від характеру лікування. Так, в основній групі, яка отримувала комбінацію АГТП, відмічалася зниження його рівня до верхньої межі норми (3,2±0,09%). В цілому ПГЕ понизився в цей групі відносно початкового рівня у середньому в 3,2 рази (P<0,01). У групі зіставлення зменшення показника ПГЕ було менш значуще: цей показник хоч і понизився відносно вихідного значення в 2,1 ра-

зи, однак перевищував норму у середньому в 1,55 рази ($P < 0,05$), та відповідний показник у хворих основної групи в 1,5 рази ($P < 0,05$).

Отже, з наведених даних можна судити про позитивний вплив застосованої комбінації АГТП на стан процесів ліпопероксидації у хворих на НАСГ, що проявляється зменшенням концентрації у сироватці крові як проміжних (ДК), так і кінцевого (МДА) метаболітів ПОЛ, що свідчить про зменшення активності пероксидації ліпідів біомембран, зокрема, мембран еритроцитів, що також підтверджується зниженням до норми показника ПГЕ.

Після завершення основного курсу лікування із застосуванням комбінації АГТП Гепар композитум Хеель та Лімфоміозот, у 28 хворих основної групи (80,0%) була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія хронічної патології печінки, суттєве покращення клініко-біохімічних показників відмічено у 5 (14,3%) хворих на НАСГ та лише у 2 (5,7%) осіб отриманий ефект був недостатнім, оскільки в них зберігалася клініко-біохімічна ознака помірного загострення хронічної патології печінки.

У хворих на НАСГ групи зіставлення відмічалася менш виражена позитивна динаміка, а саме повна нормалізація вивчених клініко-біохімічних показників мала місце лише у 12 (40,0%) хворих цієї групи, тобто в 2,0 рази менш, ніж у основної групи ($P < 0,01$). Частковий позитивний ефект лікування був у 11 хворих групи зіставлення (36,7%) та відсутність ефекту мала місце у 7 хворих (23,3%), тобто в 4,1 рази частіше, ніж у хворих на НАСГ основної групи. Таким чином, отримані дані свідчать про недостатню ефективність лише загальноприйнятого лікування, оскільки у частини обстежених пацієнтів групи зіставлення залишалися скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження емоційного тону, зберігалася суб'єктивність склер, тяжкість в правому підребер'ї, а також зсуви біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, що свідчить про збереження загострення, або наявність неповної ремісії хронічного патологічного процесу в печінці.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що застосування комбінації АГТП Гепар композитум Хеель та Лімфоміозот в комплексному лікуванні хворих на НАСГ, має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою терапією, оскільки дозволяє істотно збільшити частоту ліквідацію у хворих клініко-біохімічних ознак загострення хронічної патології печінки, у яких лікування забезпечує досягнення клінічної ремісії захворювання, а також сприяє зниженню або навіть нормалізації у переважній більшості пацієнтів вмісту продуктів ліпопероксидації у крові.

Отримані результати дозволяють вважати, що включення комбінації АГТП Гепар композитум Хеель та Лімфоміозот до комплексу лікувальних заходів при хронічній патології печінки патогенетично обґрунтоване та клінічно доцільне, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації АГТП в комплексній терапії хворих на НАСГ.

Висновки:

1. Клінічна картина неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії до початку проведення лікування характеризувалася наявністю синдрому «правого

підребер'я», диспептичного синдрому та проявами астеничного або астено-невротичного регістрів. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіна в межах 5,7-9,5 мкмоль/л; активність АЛАТ була збільшена в межах 0,95-1,95 ммоль/г·л, АсАТ – підвищена до 0,62-1,46 ммоль/г·л, у частини хворих відмічалася також помірне підвищення активності ЛФ та ГТП, та збільшення показника тимолової проби в межах 6,6-7,9 од.

2. У хворих на НАСГ в періоді загострення або нестійкої ремісії до початку лікування встановлено підвищення активності процесів ліпопероксидації, що характеризувалося зростанням у сироватці крові рівня кінцевого метаболіту ПОЛ – МДА в середньому до $(7,55 \pm 0,19)$ ммоль/л, що перевищувало нормальні значення у середньому в 2,4 рази; вміст проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК в середньому був більш норми у 1,88 рази та складав $(18,0 \pm 0,6)$ мкмоль/л. Показник ПГЕ дорівнював у середньому $(10,2 \pm 0,8)\%$, що було вище норми у середньому в 3,3 рази. Отже, до початку лікування у хворих на НАСГ мала місце активація процесів ліпопероксидації.

3. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ комбінації АГТП з Гепар композитум Хеель та Лімфоміозот сприяло покращенню загального стану хворих, ліквідації в них астеничної або астено-невротичної симптоматики, ознак загострення хронічного запального процесу у печінці та нормалізації біохімічних показників, що характеризують функціональний стан печінки.

4. Встановлено, що застосування комбінації АГТП Гепар композитум Хеель та Лімфоміозот у лікуванні хворих на НАСГ, сприяло практично повній нормалізації показників, які характеризують активність процесів ліпопероксидації, що проявлялося зменшенням у сироватці крові концентрації проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) метаболітів ПОЛ, а також зниженням до норми показника ПГЕ.

5. На момент завершення лікування загострення НАСГ у хворих групи зіставлення з використанням лише загальноприйнятих терапевтичних засобів та досягнення при цьому клінічної ремісії стеатогепатиту, встановлена наявність тенденції до покращення показників ПОЛ, однак, при цьому в більшості випадків не відмічається повного відновлення вивчених показників ліпопероксидації – концентрація МДА у сироватці крові залишалася вище норми в середньому в 1,53 рази, рівень ДК – в 1,4 рази вище норми, показник ПГЕ перевищував як норму в середньому в 1,55 рази, що свідчить про збереження підвищеного рівня ліпопероксидації у хворих, які отримували лише загальноприйнятну терапію.

6. В подальшому можна вважати перспективним продовження досліджень стосовно механізмів фармакологічної дії комбінації АГТП Гепар композитум Хеель і Лімфоміозот при лікуванні хворих на НАСГ, в тому числі вивчення їхнього впливу на активність системи антиоксидантного захисту.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабо-

- раторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак – Киев: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
 3. Бабак О.Я. Антигомотоксическая терапия в клинике внутренних болезней / О.Я. Бабак. – Киев: Книга-плюс, 2006. – 252 с.
 4. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
 5. Бабак О.Я. Особенности антигомотоксической терапии в гепатологии / О.Я.Бабак, Кушнір І.Є // Биологическая терапия. – 2003. – №3. – С. 3-5.
 6. Бабак О.Я. Ефективність антигомотоксичної терапії в лікуванні хворих із синдромом хронічної втоми на тлі хронічної патології гепатобілярної системи / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, М.О. Пересадин // Український терапевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 23-24.
 7. Бабак О.Я. Роль и место антигомотоксической терапии в лечении болезней печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова – Киев: Книга-плюс, 2008. – 201 с.
 8. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени /А.О. Буеверов//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.
 9. Вайзер М. Биологическая терапия заболеваний печени препаратом Гепар композитум – результаты мультицентрического исследования на 801 пациенте / М. Вайзер, М. Борнер// Биологическая медицина.– 2001.– № 1.– С. 32-38.
 10. Вилл Х. Нераг compositum как средство защиты и регенерации в повседневной терапевтической практике / Х. Вилл // Биологическая терапия. – 1998. – № 1. – С. 23-24.
 11. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
 12. Гепар комп. Хесль: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 11.06.07 р. Наказом МОЗ України № 316.
 13. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчновивідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гематологія. – 2000.–№ 2.–С. 53-85.
 14. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80 – 83.
 15. Гришко Л.Ю. Вплив антигомотоксичних препаратів на показники перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабета 2-го типу / Л.Ю. Гришко // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 3. – С. 41-48.
 16. Захараш М.П. Опыт применения комплексных антигомотоксических препаратов при хронических заболеваниях гепатобиллярной системы / М.П. Захараш, О.И. Лыховский, Б.К. Шамургия // Биологическая терапия. – 2008. – № 3. – С. 14-17.
 17. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма. Ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, М.В. Банникова // Вестник Российской академии мед. наук. – 1995. – № 6. – С. 53 – 60.
 18. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
 19. Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф.Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор. – 2007. – 128 с.
 20. Комплексные антигомотоксические препараты. - [2-е изд.]. - Каскад-Медикал, 2004. – С. 129-136.
 21. Кондратьева Е.И. Клинический опыт применения препарата Лимфомизот / Е.И. Кондратьева Е.И., Мурованная, И.Р. Пак // Биологическая терапия. – 1996. – № 1. – С. 63-64.
 22. 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.
 23. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
 24. Лімфоміозот Н: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 30.05.08 р. Наказом МОЗ України № 283.
 25. Москаленко В.Ф. Антигомотоксическая терапия заболеваний внутренних органов. / В.Ф. Москаленко, Б.К. Шамургия. - Киев: Книга-плюс, 2006. – С. 342-360.
 26. Никула Т.Д. Застосування комплексних антигомотоксичних препаратів при захворюваннях гепатобілярної системи / Т.Д. Никула, В.О. Мойсеенко, О.В. Быкова // Биологическая терапия. – 2003. – № 1. – С. 30-33.
 27. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов» – 2008. – 192 с.
 28. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.
 29. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М.Степанов, Ф.Ю. Филиппова //Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №3. – С. 18-24.
 30. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
 31. Фадєєнко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадєєнко, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 8 – 13.
 32. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
 33. Харченко Н.В. Антигомотоксические препараты в лечении больных хроническими гепатитами и синдромом Жильбера / Н.В. Харченко, В.В. Черненко. [Актуальні питання лікування та профілактики захворювань органів травлення антигомотоксичними препаратами] тези докл. наук.-практич. симпозиума, Київ 2003. – С. 25-26.
 34. Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor – 2005. – Vol. 172. – P. 899 – 905.
 35. Biotherapeutic Index. Ordinatio Antihomotoxica at Materia Medica / Biologische Helmmittel Heel GmbH, 2006. – 366 p.
 36. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
 37. Fusgen I. Biological medicine in geriatrics / I. Fusgen, H. Heine, W. Frase. - Aurelia, 2003. – 182 p
 38. Pelvig A. Management of chronic hepatobiliary diseases / F. Pelvig, J.Ungen // Brit. Medical J. – 2003. – P. 817-820.

Надійшла 21.10.2010 р.
Рецензент: доц. В.М.Волошин