

УДК:611-018.54:616.24-002+616.36-003.826
© Торочин В.І., 2010

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЛУТАТІОНУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ

Торочин В.І.

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Торочин В.І. Показники системи глутатіону у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому хронічної втоми // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 115-117.

Вивчений стан показників системи глутатіону (СГ) у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на тлі синдрому хронічної втоми (СХВ). Виявлено зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ) на тлі підвищення рівня окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі СХВ, та зменшення коефіцієнта ВГ/ОГ. Встановлено що, застосування лікування загальноприйнятими засобами показники СГ залишаються суттєво від'ємними від норми, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятого лікування.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, синдром хронічної втоми, система глутатіону, лікування.

Торочин В.І. Показатели системы глутатиона у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 115-117.

Изучены показатели системы глутатиона (СГ) у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне синдрома хронической усталости (СХУ). Выявлено снижение содержания восстановленного глутатиона (ВГ) на фоне повышения уровня окисленного глутатина в сыворотке крови больных НАСГ на фоне СХУ, и уменьшение коэффициента ВГ/ОГ. Установлено что, при использовании общепринятых методов лечения показатели СГ остаются существенно отличными от нормы, что свидетельствует о недостаточной эффективности этих методов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, система глутатиона, лечение.

Torochin V.I. Parameters of the glutation system at patients with non-alcoholic steatohepatitis on a background of a syndrome of chronic weariness // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 115-117.

Parameters of the glutation system (GS) at patients non-alcoholic steatohepatitis (HASH) on a background of a chronic fatigue syndrome (CFS) are investigated. It was detected a decrease of recovered glutation (RG) on background of increase of oxidated glutation at serum of patients with NASH on a background CFS and decrease of RG/OG coefficient. It is established that, at use of the standard methods of treatment parameters SG remain essentially distinct from norm that testifies to insufficient efficiency of these methods.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, chronic fatigue syndrome, glutation system, treatment.

Вступ. В останні десятиріччя все більшу розповсюдженість в Україні та інших країнах світу набувають сполучені хронічні патологічні стани, в тому числі захворювання гастроентерологічного та гепатологічного профілю [4, 7, 21, 22]. В екологічно несприятливих регіонах України (особливо Донбасу), з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, у значній частини населення суттєво порушується функціональний стан печінкової паренхіми внаслідок негативного впливу токсичних сполук, що обумовлює підвищений рівень захворюваності на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), зокрема на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2, 6, 14]. В патогенезі хронічних уражень печінки також значну роль грають медикаментозні препарати при їхньому тривалому вживанні, засоби побутової хімії, консерванти та барвники, які входять до складу їжі [7]. ХДЗП нерідко поєднується з синдромом хронічної втоми (СХВ), патогенез якого тісно зв'язаний з порушеннями імунного та метаболічного гомеостазу, та суттєво обтяжує клінічний перебіг хронічних захворювань печінки [3, 5]. Коморбідна патологія у вигляді НАСГ на тлі СХВ має тенденцію до тривалого перебігу з частими загостреннями та нерідко формуванням резистентності до традиційних методів лікування, що слід розглядати як свідчення істотного послаблення захисних систем організму, перш за все імунної системи [14, 17]. Відомо, що імунний статус організму тісно пов'язаний з метаболічними процесами, зокрема співвідношенням активності ліпопероксидації та функціональним станом системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [15]. Система глутатіону (СГ) є однією з найбільш важливих складових загальної системи АОЗ [9, 11, 12]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати показники СГ у хворих на НАСГ на тлі СХВ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота виконувалася у зв'язку з

реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) основного плану Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Хронічні невірусні захворювання печінки (стеатоз, неалкогольний стеатогепатит), поєднані з синдромом хронічної втоми: патогенез, клініка, лікування, медична реабілітація» (№ держреєстрації 0110U009463).

Мета роботи – оцінка показників системи глутатіону (СГ) у хворих на НАСГ на тлі СХВ при лікуванні загальноприйнятими методами.

Матеріали та методи дослідження. В групу обстеження входило 38 хворих у віці 29 до 55 років, з них 18 чоловіків (47,4%), та 20 жінок (52,6%). Всі хворі були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу НАСГ і ступенем СХВ. Усі обстежені пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [14].

Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [16] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [19]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. З роботи були виключені також особи, які за даними анамнезу зловживали алкогольними напоями і знаходилися на обліку у лікаря-нарколога.

Наявність СХВ було діагностовано на підставі

критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [5].

Всі хворі, які знаходилися під наглядом, отримували загальноприйняте лікування. Лікування хворих з наявністю НАСГ на тлі СХВ включало дієтичне харчування та медикаментозне лікування, а саме гепатопротектори рослинного походження з розторопші плямистої (карсіл або сілібор), есенціальні фосфоліпиди (ессенціале Н), полівітаміни [1, 7, 13, 18]. Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.).

Загальноприйнятні лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [19], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ і АсАТ; вмісту холестерину та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (АФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. Для реалізації мети дослідження додатково у всіх обстежених хворих для характеристики СГ аналізували вміст відновленого глутатіону (ВГ) і окисленого глутатіону (ОГ) у сироватці крові з підрахуванням коефіцієнту ВГ/ОГ [11, 12].

Клініко-біохімічні та дослідження показників СГ у сироватці крові хворих на НАСГ на тлі СХВ, проводилися в динаміці. Перше обстеження здійснене, як правило, в період загострення НАСГ на тлі СХВ (до початку лікування), друге – після досягнення клі-

ніко-біохімічної ремісії, тобто після завершення основного курсу терапії, що проводилася, а саме на 18-21 день з початку лікування.

Статистичну обробку результатів здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz методом одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [8].

Отримані результати та їх обговорення. На момент початку лікування більшість обстежених нами хворих на НАСГ на тлі СХВ скаржилися на наявність тяжкості у правому підбер'язі, постійне відчуття стомованості, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальна слабкість і виражене нездужання наголошувалися у переважній більшості обстежених. Характерною була також наявність підвищеної дратівливості, вираженої емоційної лабільності, зниження апетиту, тупого дифузного болю в м'язах і в суглобах (міалгії і артралгії), які посилювалися після фізичного навантаження. Нерідко мав місце періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірню пору. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення і чутливість або помірні болісність задньопищійних лімфовузлів (симптом Дранніка-Фролова). За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення її ехоциальності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу.

При проведенні спеціального біохімічного обстеження до початку лікування в обох групах хворих були встановлені однотипові зміни показників СГ (таблиця).

Таблиця. Динаміка показників системи глутатіону у обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ (M±m)

| Показники СГ | Норма | Обстежені хворі (n=38) | | P |
|--------------|-----------|------------------------|-----------------|-------|
| | | до лікування | після лікування | |
| ВГ, ммоль/л | 1,0±0,07 | 0,58±0,03** | 0,65±0,04** | >0,05 |
| ОГ, ммоль/л | 0,16±0,02 | 0,57±0,03*** | 0,32±0,03*** | >0,1 |
| ВГ/ОГ | 6,25±0,08 | 1,02±0,02*** | 2,03±0,05*** | >0,05 |

Примітки: в табл. достовірність відмінності по відношенню до показника норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001, стовпчик P – вірогідність розбіжностей до початку та після завершення лікування.

З таблиці видно, що рівень ВГ, який підтримує високу активність тіолвісних ферментів та чинить стабілізуючий вплив на вміст високореакційних SH груп у мембранах еритроцитів [10, 12], у крові хворих на НАСГ на тлі СХВ до початку лікування, був зниженим в середньому в 1,72 рази і становив (0,58±0,03) ммоль/л (P<0,01). Одночасно концентрація ОГ у обстежених хворих була вище норми в середньому в 3,56 рази при нормі (0,16±0,02) ммоль/л; і складала (0,57±0,03) ммоль/л (P<0,001). В результаті цих зсувів співвідношення ВГ/ОГ становило (1,02±0,02), що було в середньому в 6,1 рази нижче показника норми (6,25±0,02), P<0,001.

Отже, встановлено, що у хворих на НАСГ на тлі СХВ, має місце дисбаланс у СГ, ймовірно пов'язаний зі збільшенням споживання ВГ під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації процесів ліпопероксидації [12, 15].

При повторному біохімічному обстеженні після завершення загальноприйнятого лікування було встановлено, що під впливом проведеного курсу у хворих на НАСГ на тлі СХВ, спостерігалася деяка позитивна динаміка з боку показників СГ.

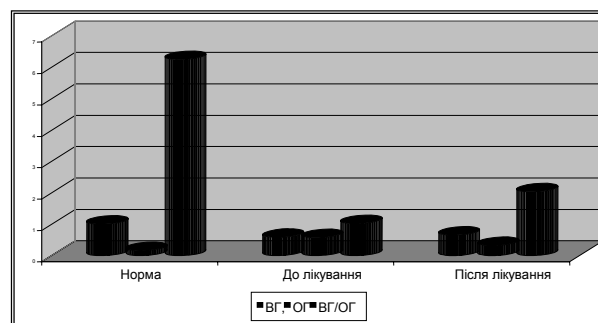


Рисунок. Динаміка показників системи глутатіону у обстежених хворих на НАСГ на тлі СХВ.

З таблиці видно, що в після завершення курсу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ загальноприйнятними засобами концентрація ВГ у сироватці крові збільшилася в середньому в 1,4 рази відносно початкового рівня (P<0,05), але залишалася все ж таки 1,22 рази нижче за норму (P<0,05). Водночас вміст ОГ у сироватці крові знизився більш суттєво – в середньому в 1,78 рази (P<0,001), але залишився в 2 рази вищим за норму (P<0,05). Виходячи з цих змін рівня

ВГ та ОГ цього, коефіцієнт ВГ/ОГ у обстежених хворих збільшився в середньому в 2 рази відносно вихідного рівня, залишаючись суттєво нижчим за норму, а саме в 2,44 рази (рисунок).

Отримані дані свідчать про суттєву значущість порушень СГ у патогенезі НАСГ на тлі СХВ. Оскільки показники СГ досить чітко характеризують функціональний стан АОЗ у цілому [10, 12], отримані дані дозволяють вважати, що у хворих на НАСГ на тлі СХВ, мають місце суттєві розлади з боку АОЗ. Відомо, що пригнічення функціонального стану АОЗ має суттєве значення в патогенезі хронічних уражень печінки [15]. Зниження функціональної активності СГ, ймовірно, може сприяти розвитку чергового загострення НАСГ на тлі СХВ та внаслідок цього, прогресування хронічної хвороби печінки. Тому можна вважати доцільним включення до комплексу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ, сучасних імуноактивних препаратів, які спроможні нормалізувати активність СГ.

Висновки:

1. До початку проведення лікування загальноприйнятими засобами у хворих на НАСГ на тлі СХВ виявлено суттєвий дисбаланс з боку показників СГ, а саме рівень ВГ у сироватці крові був знижений в середньому в 1,72 рази та становив $(0,58 \pm 0,03)$ ммоль/л, одночасно концентрація ОГ була вищою за норму в середньому в 3,56 рази та складала $(0,57 \pm 0,03)$ ммоль/л. Коефіцієнт ВГ/ОГ був в середньому в 6,1 рази нижче за норму та дорівнював $1,02 \pm 0,02$.

2. Застосування лише загальноприйнятих засобів лікування не забезпечило повної нормалізації вивчених показників СГ - рівень ВГ залишився нижче норми в 1,4 рази, концентрація ОГ була в 2,1 рази вище норми, коефіцієнт ВГ/ОГ залишався нижче відповідного показника норми в середньому в 2,44 рази. Отже, використання загальноприйнятої терапії не сприяє відновленню функціонального стану СГ.

3. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим включення до комплексу лікування хворих на НАСГ на тлі СХВ сучасних метаболічно активних лікарських засобів, які зможуть сприяти нормалізації вивчених показників СГ, та метаболічного гомеостазу в цілому.

4. Перспективою подальшої роботи є продовження дослідження патогенетичних механізмів НАСГ на тлі СХВ, та пошук раціональних методів лікування цієї коморбідної патології.

ЛІТЕРАТУРА:

- Анохіна Г.А. Дієтична та медикаментозна терапія неалкогольного стеатогепатиту / Г.А.Анохіна, В.В.Харченко, С.В.Бойко // Здоров'я України. – 2009. - № 6/1. – С. 55-56.
- Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4 (54). – С. 8-16.
- Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.А. Васюк // Фітотерапія. – 2005. – № 1. – С. 3 – 10.
- Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчновідних шляхів / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гематологія. – 2000. – № 2. – С. 53-85.
- Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.
- Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
- Ильин В.Ф. Болезни печени. Рациональные методы лечения. / В.Ф.Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор. – 2007. – 128 с.
- 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.
- Мазо В.К. Глутатион как компонент антиоксидантной системы желудочно-кишечного тракта / В.К. Мазо // Росс. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 1. – С. 47 – 53.
- Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. – 2002. – № 2. – С. 69-72.
- Мещищен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови / И.Ф. Мещищен // Применение ферментов в медицине: материалы докладов научной конференции. – Симферополь, 1987. - С. 135 - 136.
- Мещищен И.Ф. Окисление и восстановление глутатиона / И.Ф. Мещищен, И.В. Петров // Укр. биохим. журн. – 1983. – Т. 55, № 4. – С. 571 – 573.
- Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловійова, К.А. Кваченко, Н.С. Долгая // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 38-43.
- Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. –1997. – № 3. – С. 33-35.
- Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 7 – 13
- Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші.] – Київ, 2005. – 56 с.
- Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Степанов Ю.М., Филиппова Ф.Ю. // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - №3. – С. 18-24.
- Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
- Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
- Фадеев Г.А. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.А. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
- Філіппов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіппов // Новості медицини і фармації. – 2008. - № 239. – С. 6-7.
- Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
- Adams L.A. Nonalcoholic fatty liver disease / L.A. Adams, P. Angulo, D. Lu, K. Undor. – 2005. – Vol. 172. – P. 899 – 905.
- Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3-16.
- Chitturi S. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / S. Chitturi, G. Farrell // Seminars in Liver Disease. – 2001. – Vol. 21(1). – P. 27-41.

Надійшла 11.10.2011 р.
Рецензент: доц. А.І. Чистолінова