

## РІВЕНЬ «СЕРЕДНІХ МОЛЕКУЛ» ТА ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У СИРОВАТЦІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СУЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ФІТОЗАСОБУ ЕУКАРБОНУ

Терьшин В.О.

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

**Терьшин В.О.** Рівень «середніх молекул» та продуктів перекисного окислення ліпідів у сироватці хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. – С. 12-123.

Було обстежено 71 хворий на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у яких були встановлені суттєві порушення з боку системи ліпопероксидації та рівня «середніх молекул», що вказували про посилення процесів окислення ліпідного шару клітинних мембран та наявність синдрому «метаболічної інтоксикації». Застосування комбінованого препарату еукарбону в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ сприяло більш швидкому покращенню клінічної картини та майже повній нормалізації вивчених біохімічних показників.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, ліпопероксидації, середні молекули, еукарбон, медична реабілітація.

**Терешин В.А.** Уровень «средних молекул» и продуктов перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом при применении современного комбинированного фитопрепарата эукарбона // Украинский морфологический альманах. - 2011. - Том 9, № 1. – С. 120-123.

Было обследовано 71 больной неалкогольным стеатогепатитом, (НАСГ), у которых были установлены существенные нарушения со стороны системы липопероксидации и уровня «средних молекул», указывающие об усилении процессов окисления липидного слоя клеточных мембран и наличие синдрома «метаболической интоксикации». Применение комбинированного препарата эукарбона в комплексе медицинской реабилитации больных НАСГ способствовало более быстрому улучшению клинической картины и почти полной нормализации изученных биохимических показателей.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, липопероксидация, средние молекулы, эукарбон, медицинская реабилитация.

**Tereshin V.A.** The level of average molecules and lipid peroxidation and concentration of in patients with nonalcoholic steatohepatitis in applying modern phytopreparation eukarbon // Украинский морфологический альманах. - 2011. - Том 9, № 1. – С. 120-123.

Were examined 71 patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), were established The substantial violations of the system and lipid peroxidation level of "average molecules", showing increased oxidation of lipid layer of cell membranes and the presence syndrome "metabolic intoxication. Application of combined drug eukarbon in the complex rehabilitation of patients with NASH contributed to more rapid improvement of clinical picture and almost complete normalization of biochemical parameters studied.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, lipid peroxidation, the average molecule eukarbon, medical rehabilitation.

За даними сучасних статистичних, клінічних та епідеміологічних досліджень, за останні роки в Україні та інших країнах світу відмічається суттєве підвищення частоти захворюваності на хронічну патологію печінки та жовчовивідних шляхів, та, поперед усього, на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [14]. Загальновідомим є те, що питання стосовно тактики лікування та медичної реабілітації хворих на хронічну патологію гепатобілярної системи (ГБС) у вигляді НАСГ є вельми складним внаслідок необхідності застосування у пацієнтів з даною патологією значної кількості препаратів, що впливають на різні ланки патогенезу сполученої патології та водночас уникнення негативного впливу на паренхіму печінки за рахунок поліпрагмації [12]. Протягом багатьох років у наших роботах ми аналізуємо порівняльну ефективність різноманітних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих на НАСГ. При цьому нашу увагу привернула можливість використання у хворих з хронічними

ураженнями печінкової паренхіми комбінованих препаратів, які сприяють покращенню імунних та метаболічних процесів у організмі, а також функціонального стану печінки та гепатобілярної системи (ГБС) в цілому, як це підкреслюють і інші автори [2]. При цьому серед препаратів, які використовують при лікуванні патології ГБС, суттєве місце належить комбінованим фітозасобам за polyvalentністю фармакологічної дії. В цьому плані нашу увагу привернула можливість використання у комплексі медичної реабілітації хворих з НАСГ сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону [6]. Еукарбону поєднує у себе водночас властивості ентеросорбенту та фітопрепарату [16]. Еукарбон зареєстрований в якості лікарського препарату Наказом МОЗ України № 427 від 15.09.2003 р. (реєстраційне посвідчення № 3460) та дозволений до клінічного використання в Україні [6]. До складу еукарбону входить активоване вугілля (Carbo activatus), отримане з лишайника, адсорбційні якості якого суттєво перевищують такі

активованого вугілля, отриманого класичним способом при спаленні деревини, – адсорбує кишкові газы, бактеріальні токсини й інші продукти гнилісного розпаду вмісту кишечника, а також речовини, які виникли внаслідок перекрученого метаболізму та викликають інтоксикацію [6]. Листя сени (*Foliae Sennae*) і екстракт ревеню (*Extr. Rhei*), що входять до складу препарату, стимулюють перистальтику й чинять м'яку послаблюючу й вітрогінну дію, причому завдяки вмісту у листях сени глікозиду антрахінону, послаблюючий ефект виникає тільки в товстому кишечнику, не впливаючи при цьому негативно на процеси травлення в шлунку й тонкому кишечнику [2, 6]. До складу препарату також входять ефірні олії м'яти й фенхеля (*Aetheroleum Menthae* та *Aetheroleum Foeniculi*), які забезпечують чітко виражені його спазмолітичний та протизапальний ефекти [2, 6]. Сірка очищена чинить помірну послаблюючу дію та водночас імуномодулюючі та антисептичні властивості. Раніше вказаний препарат при медичній реабілітації хворих на НАСГ не використовувався. Виходячи з цього, ми вважали доцільним привести дослідження щодо ефективності еукарбону у хворих на НАСГ.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Стаття виконувалась відповідно до основного комплексного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР „Оцінка ефективності препаратів рослинного походження у хворих з патологією органів травлення” (№ держреєстрації 0102U002349).

**Метою роботи** було вивчення динаміки показників ліпопероксидації та концентрації «середніх молекул» у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 34 особи чоловічої статі (47,9%) та 37 хворих (52,1%) жіночої статі, в яких експертним шляхом був встановлений діагноз НАСГ. Діагноз хронічного ураження печінкової паренхіми у вигляді НАСГ встановлювався у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [11]. Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, що рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу патології ГБС - основну (36 пацієнтів) і зіставлення (35 хворих). Обстежені хворі з діагнозом НАСГ отримували загальноприйнятні засоби медичної реабілітації згідно рекомендацій [11]. Пацієнтам основної групи додатково призначали комбінований препарат еукарбон усередину по 1–2 таблетки 3 рази на день протягом 2–3 тижнів поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Загальноприйнятні лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки

функціонального стану печінки вивчалися відповідні біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [13], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ); вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети роботи додатково усім пацієнтам, що знаходилися під наглядом, також проводили біохімічне обстеження, яке включало вивчення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у крові: кінцевого – малонного діальдегіду (МДА) [1] та проміжних – дієнових кон'югат (ДК) [3]. Рівень СМ досліджували методом, запропонованим В.В. Ніколайчиком і співавт. [10]. Цей показник свідчить про наявність так званого синдрому „метаболічної” інтоксикації (СМІ) [4, 5].

Математичну обробку отриманих даних проводили на персональному комп'ютері Core 2 Duo 2,66 GHz, Microsoft Windows<sup>SP</sup> professional з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica, з обчисленням таких показників: середньої арифметичної величини –  $M$ ; стандартного відхилення від середньої арифметичної величини –  $m$ ; показника достовірності –  $p$ .

#### **Отримані результати та їх обговорення.**

До початку проведення курсу медичної реабілітації хворих на НАСГ в обох обстежених групах, які були під наглядом, була однотипова клінічна симптоматика, що характеризувалася наявністю загальної слабості, яка не проходить після відпочинку, нездужання, субітеричності склер, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладаності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркоти в роті, гепатомегалії, чутливості печінкового краю при пальпації.

При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених (основної та зіставлення) до початку проведення медичної реабілітації відмічалися ідентичні зсуви з боку біохімічних показників. Дійсно, в таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,7 рази стосовно норми;  $P < 0,05$ ); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), активність АлАТ – в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), АсАТ – в 1,4 рази ( $P < 0,001$ ), ЛФ – в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), показник тимолової проби – в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,25 рази ( $P < 0,05$ ).

Клінічне обстеження в динаміці проведення медичної реабілітації дозволило встановити, що у

хворих основної групи мало місце вірогідне прискорення ліквідації патологічної симптоматики, яка свідчить про наявність загострення хронічної патології печінки (тобто саме НАСГ) й досягнення стійкої клінічної ремісії захворювання. Слід зазначити, що після проведення курсу медичної реабілітації в основній групі хворих (які додатково отримували еукарбон) відмічене виражене зниження частоти виявлення як суб'єктивної, так і

об'єктивної клінічно маніфестної симптоматики, яка характеризує симптомокомплекс підвищеної стомлюваності у хворих на НАСГ в цілому.

При вивченні показників ПОЛ в обстежених хворих було встановлено наявність виражених зсувів проаналізованих тестів, які характеризувалися підвищенням вмісту продуктів ПОЛ – проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) та концентрації СМ у сироватці крові (табл. 1).

**Таблиця 1.** Концентрація СМ та продуктів ПОЛ у хворих на НАСГ до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	7,4±0,25***	7,3±0,21***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	18,8±0,4***	18,4±0,3***	>0,1
СМ, г/л	0,52±0,03	2,2±0,1***	1,9±0,08***	>0,1

**Примітки:** в табл.1 та 2: вірогідність розбіжності з показником норми \* - при P<0,05, \*\* - при P<0,01, \*\*\* - при P<0,001; стовпчик P – вірогідність розбіжності між показниками основної групи та групи зіставлення.

Так, з таблиці 1 видно, що вміст МДА у сироватці крові хворих основної групи до початку медичної реабілітації складав в середньому 7,4±0,25 мкмоль/л, що було в 2,1 рази вище відповідного показника норми (P<0,001), вміст ДК у сироватці крові в даний період обстеження дорівнював 18,8±0,4 мкмоль/л, тобто був в 2,0 рази вище за норму (P<0,001). Рівень СМ був підвищений в 4,2 рази, складаючи 2,2±0,1 г/л. В групі зіставлення в цей період обстеження відмічалось підвищення вмісту МДА до рівня 7,3±0,21 мкмоль/л, що було в 2,1 рази вище норми (P<0,001), вміст ДК у сироватці крові складав 18,4±0,3 мкмоль/л, що було в 1,98 рази вище норми (P<0,001). Концентрація СМ в даній групі хворих дорівнювала 1,9±0,08 г/л, підвищив-

шись в середньому в 3,7 рази. При цьому не було встановлено вірогідних розбіжностей між показниками продуктів ліпопероксидації – МДА і ДК та рівня СМ основної групи та групи зіставлення. Це свідчить про однаковий ступень порушень з боку ПОЛ та СМ в обстежених нами хворих на НАСГ.

При повторному обстеженні після завершення медичної реабілітації було встановлено, що майже у всіх хворих основної групи (яка отримувала еукарбон), концентрація продуктів ПОЛ – МДА і ДК та рівень СМ у крові нормалізувалися, тоді як в групі зіставлення, не дивлячись на позитивну динаміку даних показників, їхній рівень залишався вірогідно вище показників норми та основної групи (табл. 2).

**Таблиця 2.** Концентрація СМ та продуктів ПОЛ у хворих на НАСГ після завершення проведення медичної реабілітації (M±m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=35)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	3,55±0,14	5,7±0,18**	<0,01
ДК (мкмоль/л)	9,25±0,2	9,5±0,22	14,4±0,3**	<0,05
СМ, г/л	0,52±0,03	0,54±0,03	1,35±0,06**	<0,01

Дійсно, концентрація МДА в цей період в основній групі знизилась до норми (P>0,05) та складала 3,55±0,14 мкмоль/л. Рівень ДК знизився в 1,97 рази та складав в середньому 9,5±0,22 мкмоль/л, що знаходилося на рівні верхньої межі норми. В групі зіставлення (хворі якої отримували лише загальноприйняте засоби медичної реабілітації) рівень МДА підвищився лише в 1,28 рази та складав 5,7±0,18 мкмоль/л, що було вище за норму та відповідний показник в протилежній групі в середньому в 1,63 та 1,6 рази відповідно. Концентрація ДК після завершення медичної реабілітації складала 14,4±0,3 мкмоль/л, зменшившись в 1,28 рази, що було нижче норми в 1,56 рази. Що стосується рівня СМ в сироватці крові, то у хворих основної групи (які отримували еукарбон) він знижувався до верхньої границі норми (0,54±0,03 г/л), у той же час у групі зіставлення цей показник складав 1,35±0,06 г/л, що було в 2,59 рази вище за нор-

му та в 2,5 рази більше за показник в протилежній групі.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним включення до програми медичної реабілітації хворих на НАСГ сучасного комбінованого препарату еукарбону, що сприяє ліквідації як клінічних проявів захворювання, так і нормалізації показників ПОЛ та ліквідації СМ.

**Висновки:**

1. Хворі на НАСГ до початку медичної реабілітації скаржилися на наявність загальної слабості, яка не проходить після відпочинку, нездужання, зниження апетиту й працездатності, тяжкості в правому підребер'ї, обкладеності язика білим або жовтуватим брудним нальотом, гіркоти в роті, підвищеної стомлюваності. При об'єктивному дослідженні у хворих, які були під наглядом, виявлялася помірне збільшення розмірів печінки (у межах 2-5 см), чутливість печінкового

краю при пальпації.

2. При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що в обох групах обстежених хворих на НАСГ (основної та зіставлення) на до початку лікування мало місце вірогідне підвищення рівня загального білірубину у крові (в середньому в 1,7 рази стосовно норми;  $P < 0,05$ ); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), активність АлАТ – в 1,6 рази ( $P < 0,001$ ), АсАТ – в 1,4 рази ( $P < 0,001$ ), ЛФ – в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), показник тимолової проби – в 1,3 рази ( $P < 0,001$ ), вміст загального холестерину в сироватці крові – в 1,25 рази ( $P < 0,05$ ).

3. Для хворих на НАСГ до початку медичної реабілітації характерно підвищення у сироватці крові вмісту продуктів ліпопероксидації – кінцевого (МДА) в середньому в 2,1 рази та проміжних (ДК) в середньому в 1,95 рази на тлі вираженого синдрому метаболічної інтоксикації (підвищення рівня середніх молекул в 3,9 рази).

4. Застосування у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ сучасного комбінованого фітозасобу еукарбону обумовило позитивну динаміку клінічних показників та нормалізацію так званих «функціональних проб печінки» у хворих основної групи, тобто сприяло прискоренню досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної патології печінки у вигляді НАСГ.

5. У хворих, які отримували еукарбон відбувалася нормалізація показників ліпопероксидації і ліквідувався СМІ, що свідчить про тенденцію до відновлення метаболічного гомеостазу у пацієнтів, які отримували даний комбінований фітопрепарат.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, комбінованого препарату еукарбону

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения маломолекулярного диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Большая энциклопедия. Лекарственные растения в народной медицине / Под ред. Г.А. Непокойчицкого. – М.: Астрель, 2007. – 960 с.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидропероксидов липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
4. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – №1. – С. 11-16.
5. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – №1 (35). – С. 3-13.
6. Еукарбон: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 15.03.03 р. Наказом МОЗ України № 427.
7. Лавренова Г.В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов. – М.: АСТ, 2007. – 796 с.
8. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / під ред. А.М. Гродзинського. – Київ: УРЕ, 1990. – 544 с.
9. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Моррион, 2002. – 160 с.
10. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 13 - 18.
11. 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.
12. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – №18 (103). – С.20-21.
13. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
14. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
15. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
16. Machavariani A. Use of „Eucarbon“ for the treatment of patients suffering from irritable bowel syndrome and from constipation / A. Machavariani // Modern Medicine. – 2003. – Vol. 20. – P. 53-59.
17. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms / P. Pessayre, A. Mansouri // Hepatol. – 2000. – V. 35 – P. 57–76.

Надійшла 14.11.2010 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін