

**АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ В СПОЛУЧЕННІ З
ОСТЕОПОРОЗОМ В ПЕРІОДІ МЕДИЧНОЇ
РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЧАСНИХ
КОМПЛЕКСНИХ ПРЕПАРАТІВ**

К.В.Гарник

*Медичний інститут асоціації народної медицини
України (Київ)*

Вступ

Теперішній час клініки внутрішніх хвороб характеризується превалюванням сполученої патології, яка водночас охоплює дві або більше функціональних систем; при цьому відмічається так званий "синдром взаємного обтяження", коли загострення хронічного патологічного процесу у одному органі або системі закономірно викликає посилення проявів також іншої (коморбідної) хвороби [4]. У теперішній час у світі в цілому та в Україні відмічається суттєве зростання числа осіб, які страждають на хронічні гепатити [13], при цьому значна частка випадків захворювань печінки належить невірусним неалкогольним ураженням цього органу, зокрема неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ) [12]. Перебіг хронічних захворювань печінки супроводжується вагомими порушеннями мінерального обміну, системи кальцій-регулюючих гормонів, що створюють передумови дисбалансу процесів ремоделювання кісткової тканини та формування остеопорозу (ОП) [9,15]. ОП є одним з найбільш поширених метаболічних захворювань скелета та характеризується зменшенням кісткової маси, порушенням мікроархітектоніки кістки з наступним підвищенням її крихкості та збільшенням ризику переломів [8,14].

Відомо, що активація процесів перекисного окислення ліпідів у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних

проміжних продуктів - дієнових кон'югат (ДК), які можуть викликати або посилювати запальні процеси в тканині печінки [3]. Запобігають ушкодуючій дії продуктів ліпопероксидації ферменти системи антиоксидантного захисту (АОЗ), активність яких суттєво знижується при хронічній патології печінки [11], в тому числі НАСГ, сполученому з ОП, що показано в наших попередніх роботах [1]. Вважаємо, доцільним продовжити дослідження у напрямку динамічного спостереження за активністю ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, в періоді диспансерного спостереження та вивчити можливість корекції виявлених порушень за допомогою сучасного вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу, антиоксидантні властивості якого доведено нами раніше [2].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Медичного інституту асоціації народної медицини України та є фрагментом теми НДР "Роль біологічно активних речовин у регуляції функціональних можливостей органів та систем організму" (№ держреєстрації 0104U006047).

Метою роботи було вивчення активності ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, поєднаний із ОП, в періоді медичної реабілітації при застосуванні сучасного вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом знаходилося 125 хворих на НАСГ, в яких було констатовано наявність ОП виходячи з загальноприйнятих критеріїв [8], віком від 43 до 75 років, серед них жінки становили 77,6%, чоловіки - 22,4%. Діагноз НАСГ було виставлено на підставі анамнестичних, клініко-біохімічних даних, результатів УЗД органів черевної порожнини. Хворі підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусів гепатитів В та С - HBeAg та HBsAg - радіоімунним методом, анти-HBe, анти-HBe на анти-HCV за допомогою ІФА, при позитивних результатах вони виключалися з подальшого дослідження.

В залежності від схеми медичної реабілітації, хворих було

поділено на дві групи - основну та зіставлення. Пацієнтам основної групи (65 осіб) призначали раціональну дієту та медичну реабілітацію з включенням вітаміну С, L-лізіну, гліцину та кальцієвого комплексу, хворі групи зіставлення (60 чол.) отримували традиційну дієту 5, препарати кальцію та полівітамінні мінеральні комплекси в профілактичних дозах. Енергетична цінність запропонованої дієти визначалась індивідуально для кожного пацієнта і на першому етапі складала фізіологічну норму. При цьому, в раціоні обмежувались страви, багаті на жири та легкозасвоювані вуглеводи, збільшувалась кількість продуктів з високою біологічною цінністю - риба, білі сорти м'яса, листяні овочі, ягоди. Після нормалізації показників функціонального стану печінки енергетичну цінність раціону знижували порівняно з фізіологічними потребами не більш ніж на 500 ккал за рахунок зменшення жирів та вуглеводів.

Поряд з дієтою всім хворим основної групи призначали вітамін С у дозі 600 мг на добу, амінокислоту L-лізін у дозі 50 мг на добу, гліцин - по 500 мг на день та кальцієвий комплекс в дозі 1 таблетки на добу [6]. До складу 1 таблетки кальцієвого комплексу входять: кальцій - 375 мг, міді себікат - 1 мг, магнію аскорбат - 125 мг, цинку хелат - 10 мг, марганцю аскорбат - 10 мг, бора халат - 2 мг, L-лізін - 100 мг, L-глутамінова кислота - 100 мг, вітаміни С - 256 мг, Д - 200 МЕ, В6 - 20 мг, В1 - 10 мг, В3 - 15 мг, фолієва кислота - 400 мкг, екстракт хвощу польового - 100 та екстракт трав - 320 мг (люцерна, кропова, жовтий шавель, червона водорість) (Свідоцтво про державну реєстрацію від 14.03.2007 р. № 05.03.02-03/12293).

Додатково до загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, які були під наглядом, вивчали активність ферментів системи АОЗ - супероксиддисмутази (СОД) [10] та каталази (КТ) [7] спектрофотометрично. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одного і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica), враховуючи ос-

новні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [5].

Отримані результати та їх обговорення

До початку проведення медичної реабілітації (через 3 місяці після завершення основного курсу лікування) у обстежених хворих на НАСГ в сполученні з ОП, мала місце загальна м'язова слабкість, біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках. Пацієнти часто відмічали посилення болю під час фізичного навантаження, зміні погоди. Одночасно у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї. Антропометричні дані показали, що у пацієнтів мало місце підвищення ІМТ, який дорівнював $32,67 \pm 0,83$ кг/м² в основній групі та $31,98 \pm 0,95$ кг/м² в групі зіставлення ($P > 0,05$). У обстежених пацієнтів також мало місце збільшення розмірів талії: $102,53 \pm 1,27$ см та $101,91 \pm 1,23$ см відповідно по групах спостереження ($P > 0,05$), що свідчило про наявність абдомінального ожиріння.

При проведенні біохімічних досліджень до початку курсу медичної реабілітації було встановлено, що в крові хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, спостерігалось зниження активності СОД у крові на тлі різнонаправлених зсувів КТ (табл.1).

Таблиця 1

Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений із ОП, до початку медичної реабілітації (М±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СОД, МО мг/Нб	29,5±2,4	14,7±1,1**	14,8±1,2**	>0,05
КТ, МО мг/Нб	392±8,0	279±9,0**	282±9,9**	>0,05

Примітки: в табл. 1-2 стовпчик P - різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$.

Дійсно, активність СОД була в середньому в 2 рази нижче норми у переважній більшості хворих (при нормі $29,5 \pm 2,4$ МО/

мг/Нб; $P < 0,01$) та дорівнювала в основній групі $14,7 \pm 1,1$ МО/мг/Нб і групі зіставлення $14,8 \pm 1,2$ МО/мг/Нб. Водночас активність КТ у 25 (20%) обстежених хворих була вище норми, у 14 осіб (11,2%) рівень КТ відповідав межам норми, але у переважній більшості пацієнтів (86 особа (68,8%)) активність КТ була нижче норми, тому узагальнена активність КТ була знижена відносно норми в середньому в 1,4 рази (при нормі $392 \pm 11,0$ МО мг/Нб; $P < 0,01$) і становила в основній групі $279 \pm 10,0$ МО мг/Нб, та в групі зіставлення $282 \pm 9,9$ МО мг/Нб ($P < 0,01$).

Таким чином, в періоді диспансерного спостереження активність ферментів системи АОЗ у пацієнтів з НАСГ, сполученим з ОП, до початку проведення реабілітаційних заходів в цілому була нижче норми. Водночас виявлені зсуви в обох досліджуваних групах носили однотиповий характер ($P > 0,05$), що є необхідною умовою для подальшого вивчення ефективності сучасного комплексного препарату у обстежених хворих.

При біохімічному дослідженні після завершення курсу медичної реабілітації встановлено виражений позитивний вплив кальцієвого комплексу на активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений з ОП. Дійсно, активність СОД під впливом реабілітаційних заходів з включенням комплексного засобу зросла відносно початкового рівня у середньому в 2 рази до $29,2 \pm 1,9$ МО мг/Нб, і це відповідало нижній межі норми ($P > 0,05$). Концентрація КТ у переважній більшості пацієнтів основної групи підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,4 рази до $388 \pm 9,9$ МО мг/Нб, що практично не відрізнялося від показника норми ($P > 0,05$) (табл.2).

Таблиця 2

Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ, сполучений із ОП, після завершення медичної реабілітації (М±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
СОД, МО мг/Нб	29,5±2,4	29,2±1,9	18,1±1,6*	<0,05
КТ, МО мг/Нб	392±9,0	388±9,9	327±10,0*	<0,05

Як видно таблиці 2, у хворих групи зіставлення також відмічалась позитивна динаміка активності ферментів системи АОЗ, але

менш виражена, ніж в основній групі. Так, у пацієнтів групи зіставлення після завершення курсу медичної реабілітації активність СОД підвищилася відносно початкового рівня в середньому в 1,2 рази до $18,1 \pm 1,6$ МО мг/Нб, але це було нижче показника норми та аналогічного показника основної групи в середньому в 1,6 рази ($P < 0,05$). Одночасно активність КТ також дещо підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,2 рази і становила $327 \pm 10,0$ МО мг/Нб, що все ж таки було меншим в 1,2 рази як стосовно норми ($P < 0,05$), так і відповідного показника основної ($P < 0,05$). Таким чином, застосування сучасного вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, сприяє вираженому підвищенню та навіть нормалізації активності ферментів АОЗ, тобто володіє вираженим антиоксидантним ефектом.

Водночас встановлена також більш виражена позитивна динаміка антропометричних та сонографічних показників у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, при застосування вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу. Дійсно, ІМТ у хворих основної групи зменшився через 6 місяців спостереження до $29,98 \pm 0,75$ кг/м², тобто в 1,1 рази ($P < 0,05$). В групі зіставлення показник ІМТ не змінився. У пацієнтів основної групи також виявлена позитивна динаміка швидкості поширення ультразвуку через кістку та підвищення індексу міцності кістки.

Таким чином, отримані результати дозволяють вважати доцільним і перспективним застосування вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу при проведенні медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений із ОП. Застосування цього комплексу при проведенні медичної реабілітації у пацієнтів з НАСГ, сполученим із ОП, сприяє нормалізації активності ферментів АОЗ, тобто володіє чітко вираженим антиоксидантним ефектом.

Висновки

1. Клінічна картина НАСГ в сполученні з ОП до початку медичної реабілітації характеризувалась скаргами на загальну м'язову слабкість, біль у поперековому та крижовому відділі хребта, в ділянці кульшового суглобу, деяких хворих турбував також біль в інших суглобах та кістках, який нерідко посилювався під час фізичного навантаження, зміні погоди

(метеозалежність). У цих часто хворих виявляли різного ступеня вираженості гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала гіркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

2. При біохімічному дослідженні в періоді диспансерного спостереження у переважній більшості хворих на НАСГ, поєднаний з ОП, встановлено суттєве зниження рівня СОД та різнонаправлені зсуви концентрації КТ, що свідчило про загальне падіння активності системи АОЗ. Так, активність КТ у 20 % пацієнтів підвищилася відносно норми, у 11,2% відповідала межах норми, у 68,8 % - була нижче норми. Узагальнена активність КТ була нижче норми в середньому в 1,4 рази, активність СОД - в 2 рази.

3. Застосування вітамінно-амінокислотно-кальцієвого комплексу в періоді медичної реабілітації сприяло в клінічному плані позитивній динаміці показника ІМТ та швидкості поширення ультразвуку через кістку і підвищення індексу міцності кістки, а в патогенетичному - підвищенню активності ферментів системи АОЗ, тобто антиоксидантному ефекту.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання сучасних комплексних препаратів кальцію у медичній реабілітації хворих на НАСГ в сполученні з ОП.

5. В подальшому вважаємо доцільним вивчити показники імунного гомеостазу у хворих на НАСГ, сполучений з ОП, в періоді медичної реабілітації при застосуванні даного комплексу препаратів.

Література

1. Гарник К.В. Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з остеопорозом при застосуванні імуномодулятору галавіту та гепатозахисного препарату рослинного походження артіхолу / К.В. Гарник // Український медичний альманах. - 2008. - Том 11, №5. - С.55-58.

2. Гарник К.В. Ефективність медичної реабілітації в корекції показників ліпопероксидації у хворих на неалкоголь-

ний стеатогепатит в поєднанні із остеопорозом з використанням сучасних комплексних препаратів / К.В. Гарник // Укр. медичн. альманах. - 2009. - Т. 12, № 3. - С. 56-59.

3. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є.Гріднев // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5 (25). - С. 80 - 83.

4. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А.Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С.56-58.

5. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач, А.В.Чубенко, П.Н.Бабиш. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. - [15-е изд.]. - М.: Новая волна, 2005. - 1206 с.

7. Метод определения активности каталазы / Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.И. // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.

8. Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика и лечение / под.ред. Н.А.Коржа. - Харьков: Золотые страницы, 2002. - 648 с.

9. Пасиешвили Л.М. Роль заболеваний пищеварительного канала в формировании и прогрессировании вторичного остеопороза / Л.М.Пасиешвили, Л.Н.Бобро // Сучасна гастроентерологія. - 2008. - № 4 (42). - С. 12-18.

10. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы Н.Б.Поберезкина, Л.Ф.Осинская // Украинский биохимический журнал. - 1989. - Т. 61, № 2. - С. 14 - 27.

11. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В.Скворцов // Гепатология. - 2003. - №3. - С. 7 - 13.

12. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д.Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В.Виноградова // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - № 3. - С. 88 - 95.

13. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О.Філіппов, І.Ю.Скирда, Л.М.Петречук // Гастроентерологія : міжвід. збірник. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3 - 9.

14. Osteoporosis International with other metabolic bone diseases / J.A.Kanis, N.Burlet, C.Cooper [e.a.] // TIRE-A-PART. 2008. - Vol. 19. - P.399-428.

15. Sanchez A.J. Liver disease and osteoporosis / A.J.Sanchez, J.Aranda-Michel // Nutr. Clin. Pract. - 2006. - № 21(3). - P.273-278.

Резюме

Гарник К.В. Активність ферментів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит в сполученні з остеопорозом в періоді медичної реабілітації з використанням сучасних комплексних препаратів.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з остеопорозом, в періоді медичної реабілітації мало місце зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) - КТ в 1,4 рази, СОД в 2 рази. Проведення медичної реабілітації з включенням сучасних комплексних препаратів у цих хворих сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та відновленню активності ферментів АОЗ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, остеопороз, антиоксидантний захист, медична реабілітація.

Резюме

Гарник К.В. Активность ферментов антиоксидантной защиты у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, в периоде медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов.

У больных с неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с остеопорозом, имеет место снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) - КТ в 1,4 раза, СОД в 2 раза. Проведение медицинской реабилитации с использованием современных комплексных препаратов у этих больных способствовало позитивной клинико-биохимической динамике и восстановлению активности ферментов АОЗ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, остеопороз, антиоксидантная защита, медицинская реабилитация.

Summary

Garnik K.V. Activity of enzymes of antioxidant protection's system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis in the period of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations.

At the patients nonalcoholic steatohepatitis with the osteoporosis the decline of activity of enzymes of antioxidant protection (AOP) system, takes place - KT in 1,6 times, SOD in 2 times. Conducting of medical rehabilitation with the use of modern complex preparations at these patients was assistance to increase of treatment's efficiency and normalization of activity of enzymes of AOP system.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, osteoporosis, antioxidant protection, medical rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф.Г.А.Анохіна