

Целью работы было изучение динамики показателей липопероксидации у больных с рекуррентным депрессивным расстройством при применении общепринятой терапии в амбулаторных условиях. Установлено, что применение только общепринятого лечения в патогенетическом плане не способствует полной нормализации активности процессов липопероксидации, что документируется повышенным уровнем малонового диальдегида и диеновых конъюгатов в сыворотке крови на момент завершения лечения.

Ключевые слова: рекуррентные депрессивные расстройства, липопероксидация, общепринятая терапия.

Резюме

Терьошина І.Ф. Динаміка показників ліпопероксидації у хворих з рекуррентними депресивними розладами при застосуванні загальноприйнятої терапії в амбулаторних умовах.

Метою роботи було вивчення динаміки показників ліпопероксидації у хворих з рекуррентними депресивними розладами при застосуванні загальноприйнятої терапії в амбулаторних умовах. Встановлено, що застосування тільки загальноприйнятого лікування в патогенетичному плані не сприяє повній нормалізації активності процесів ліпопероксидації, що документується підвищеним рівнем малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів в сироватці крові на момент завершення лікування.

Ключові слова: рекуррентні депресивні розлади, ліпопероксидація, загальноприйнята терапія.

Summary

Teryshina I.F. Dynamics of lipid peroxidation in patients with recurrent depressive disorder at the application general accepted treatment in ambulatory conditions.

The aim was to study the dynamics of the lipid peroxidation in patients with recurrent depressive disorders when general accepted treatment in ambulatory conditions. It was found that the use of general accepted treatment in the pathogenic do not provide to normalize the activity of lipid peroxidation is documented high level of malondialdehyde and diene conjugates in blood serum.

Key words: recurrent depressive disorders, lipid peroxidation, general accepted treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.С. Рачкаускас

УДК 616.36-002-08:[616.91+616.839

ОЦІНКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ ДИСТОНІЇ, ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ ПРИ МЕДИЧНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Я.Л. Юган

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

За сучасними епідеміологічними даними, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) має велику розповсюдженість серед населення, що характеризує актуальність проблеми вивчення даної патології [11]. За останні роки патогенез НАСГ неухильно підлягав детальному аналізу. При цьому було встановлено, що НАСГ прогресує при наявності додаткових негативних факторів, які сприяють активації процесів ліпопероксидації в організмі та розвитку імунодефіцитних станів [2]. Доведено, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу цього органу (який раніше мав назву «жировий гепатоз»), так званого („першого поштовху” – the first hit); при впливі на організм такого хворого додаткових патогенних агентів, які викликають розвиток оксидативного стресу та водночас суттєве та тривале підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (концепція „другого поштовху” – the second hit) [1, 14]. Встановлено, що роль „другого поштовху” в трансформації стеатозу печінки у НАСГ та подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки можуть грати повторні та тривалі інфекційні процеси в організмі, в тому числі при повторних випадках респіраторних інфекцій [12]. При цьому вважають, що роль патогенного агента в подальшому прогресуванні патологічного процесу у паренхімі печінки при НАСГ може відігравати перенесена напередодні вірусна інфекція [3, 15]. В наших попередніх роботах приділено багато уваги на розвиток та прогресування НАСГ під впливом вірусу Епштейн-Барр, який викликає інфекційний мононуклеоз (ІМ) [13].

Клінічний досвід показує, що ІМ вельми часто зустрічається у осіб з наявністю нейроциркуляторної дистонії (НЦД) [7]. У осіб молодого віку при спадковій схильності до порушень регуляторних взаємодій

ношень між ЦНС, ендокринною та імунною системами хронічний перебіг патології печінки супроводжується вегетативною дисфункцією.

Медична реабілітація хворих з НАСГ, після перенесеного ІМ є достатньо складною проблемою сучасної гастроентерології та гепатології. Нашу увагу привернула комбінація гепатопротектора рослинного походження сіріна та сучасного імуноактивного препарату лікопіду.

Сучасний комбінований фітозасіб сірін має в своєму складі сухі екстракти із плодів розторопші плямистої (*Silybum marianum*), що захищають гепатоцити від дії вільних радикалів, стимулюють синтез протеїну для прискорення регенерації, чинять мембраностабілізуючий вплив; плоди лимоннику китайського (*Schizandra chinensis*), які сприяють підвищенню накопичення глікогену в печінці, мають гепатопротекторний ефект, стимулюють регенерацію гепатоцитів; листя артишоку посівного (*Cynara scolymus*), що стимулюють виділення жовчі, знижують рівень холестерину в крові, обумовлюють м'яку сечогінну дію; інозит (вітамін В₈), який сприяє виведенню жирів із печінки, відіграє значну роль у виробленні лецитину; холіну бітарат, який сприяє емульгації холестерину, запобігаючи осіданню його на стінках судин.; DL-метіоніну сприяє підтриманню оптимального стану печінки шляхом зменшення вмісту жирів у печінці; таурин, який сприяє травленню і виробленню жовчі у печінці, сприяє розщепленню холестерину, покращує функцію жовчного міхура шляхом утворення таурахолату із жовчних кислот, що сприяє більш ефективному видаленню холестерину з жовчю [10].

Препарат лікопід володіє імуномодулюючими властивостями, завдяки здатності впливати на окремі ланки клітинного та гуморального імунітету. Так, він активізує діяльність фагоцитів (макрофагів і нейтрофілів), які поглинають і розчиняють всередині своїх клітин збудників інфекцій. Стимулювання В- і Т-лімфоцитів призводить до активізації інших ланок імунітету, зокрема, до вироблення антитіл до різних збудників інфекції. Фармакологічна дія забезпечується шляхом посилення вироблення інтерлейкінів (інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-12), фактора некрозу пухлин-альфа, гамма-інтерферону, колонієстимулюючих факторів. Препарат підвищує активність природних клітин – кілерів [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: Робота виконана у відповідності до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і є фраг-

ментом теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит після перенесеного інфекційного мононуклеозу, поєднаний з нейроциркуляторною дистонією» (№ держреєстрації 0113U004382).

Метою роботи було вивчення ефективності комбінації сучасного гепатопротектора сіріну та імуноактивного препарату лікопіду при медичній реабілітації хворих на НАСГ на тлі НЦД, після перенесеного ІМ та їх вплив на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Матеріали і методи дослідження

Під наглядом знаходилося 66 хворих на НАСГ, поєднаний з НЦД, після перенесеного ІМ. Серед обстежених хворих було 36 чоловіків (54,5%) та 30 жінок (45,5%) переважно молодого та середнього віку (від 18 до 42 років). Для реалізації мети дослідження було сформовано дві групи - перша (34 особи) та друга (32 особи), які були рандомізовані за віком, статтю, стадією НАСГ і частотою загострення хронічного патологічного процесу в печінці за останній календарний рік. Усі хворі на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД отримували курс медичної реабілітації, яка включала відповідну дієту, гепатопротектори рослинного походження, препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале Н або леволін). Пацієнтам першої групи додатково вводили імуноактивний препарат лікопід по 1 таблетці (1 мг) 3 рази на день після їжі 10 днів поспіль та сірін по 2 таблетці 2 рази на день після вживання їжі протягом 30 - 40 днів поспіль.

Діагноз НАСГ виставляли виходячи з даних анамнезу, клінічного, лабораторного (біохімічного) дослідження, спрямованих на вивчення функціональних проб печінки та результатів сонографічного дослідження органів черевної порожнини, що в цілому відповідало вимогам Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. „Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» [8]. При цьому усі обстежені хворі, які знаходилися під наглядом, були обов'язково двічі обстежені методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність у крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) В, С та D. При позитивних результатах ІФА на наявність тих чи інших маркерів ВГ, ці хворі були виключені з подальшого обстеження. До роботи також не включали хворих з наявністю в анамнезі зловживання алкогольними напоями та наркотичними речовинами. Збиралися дані анамнезу щодо тривалості хвороби печінки, а також особливостей перенесеного ІМ. Діагноз ІМ був встановлений на підставі даних епідеміологічного анамнезу, клінічної картини захворю-

вання і був підтверджений виявленням в сироватці хворих маркерів ВЕБ методом ІФА та ДНК вірусу в слині методом ПЛР.

Верифікація діагнозу та лікування НЦД здійснювалися на підставі даних анамнезу, клінічного, лабораторного та рентгенологічного дослідження стосовно вимог Наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р.»Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» [9]. Лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові та сечі, функціональних проб печінки уніфікованими методами, УЗД органів черевної порожнини, вивчення концентрації продуктів ПОЛ у крові: кінцевого – малонового диальдегіду (МДА) [1] та проміжних – дієнових кон'югат (ДК) [4]. Статистичну обробку отримано в ході дослідження цифрового матеріалу здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ методом одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2005, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [5].

Отримані дані та їхнє обговорення

До початку проведення медичної реабілітації при проведенні спеціальних біохімічних досліджень у обстежених хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, відмічена наявність однотипових порушень біохімічних показників, що характеризують стан процесів ПОЛ, а саме – підвищення концентрації метаболітів ліпопероксидації – як МДА, так і ДК в крові (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ПОЛ у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД до початку проведення медичної реабілітації (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		перша (n=34)	друга (n=32)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	7,5±0,18***	7,4±0,2***	>0,1
ДК (мкмоль/л)	9,2±0,2	18,6±0,6***	18,3±0,5***	>0,05
ПГЕ, %	3,5±0,2	9,2±0,3***	9,1±0,3***	>0,1

Примітки: в табл. 1 та 2 достовірність відмінності по відношенню до показника норми: * - при P<0,05, ** - при P<0,01, *** - при P<0,001; стовпчик P – достовірність відмінності між показниками першої та другої групами.

В цілому концентрація кінцевого продукту ПОЛ – МДА в першій групі в цей період дослідження була в середньому в 2,14 рази вище за норму (P<0,001), в другій групі – в 2,11 рази (P<0,001). Вміст

в крові хворих першої групи проміжних продуктів ПОЛ – ДК був підвищений в середньому в 2,0 рази щодо норми (P<0,001), в другій групі – в 1,98 рази (P<0,001). Показник ПГЕ в першій групі хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД складав до початку медичної реабілітації 9,2±0,3%, тобто був збільшений в середньому в 2,63 рази щодо норми (P<0,001). У другій групі рівень ПГЕ до початку медичної реабілітації складав 9,1±0,3%, тобто був підвищений в 2,6 рази стосовно норми (P<0,001). Достовірних відмінностей між показниками ліпопероксидації в першій і другій групі не знайдено (P>0,1), що свідчило про їхню однотиповість.

При повторному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації було встановлено, що майже у всіх хворих першої групи концентрація продуктів ПОЛ в сироватці – МДА і ДК під впливом комбінованого фітозасобу сірину та імуноактивного препарату лікопиду суттєво знижалася та досягала верхньої межі норми. В другій групі, не дивлячись на певну позитивну динаміку даних показників, їх рівень знижався менш суттєво та залишався достовірно вище за норму і таких показників у осіб першої групи, що свідчило про збереження підвищеної активності процесів ліпопероксидації (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ПОЛ у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, після завершення медичної реабілітації (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих		P
		перша (n=34)	друга (n=32)	
МДА (мкмоль/л)	3,5±0,1	3,6±0,15	5,7±0,18*	<0,05
ДК (мкмоль/л)	9,2±0,2	9,3±0,25	14,0±0,3*	<0,05
ПГЕ, %	3,5±0,2	3,6±0,2	7,4±0,24**	<0,01

Дійсно, концентрація МДА в крові в цей період у хворих другої групи була в середньому в 1,63 рази вище за норму (P<0,01) і в 1,58 рази вище, ніж в першій групі, пацієнти якої отримували сірін та лікопід (P<0,05). Рівень проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК в крові хворих другої групи в цей період обстеження був в середньому в 1,52 рази вище за норму (P<0,01) і в 1,5 рази – вище концентрації ДК в крові хворих першої групи (P<0,05). Показник ПГЕ в першій групі знизився до верхньої межі норми, а у хворих другої групи складав на вказаний момент обстеження 7,6±0,24%, що в 2,1 рази вище за норму (3,5±0,2; P<0,001) і відповідно в 2 рази вище аналогічного показника в першій групі.

Таким чином, одержані нами дані дозволяють вважати, що застосування сучасного комбінованого фітозасобу сірину та імуноактивного препарату лікопиду при медичній реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД має чітко виражені переваги в порівнянні із загальноприйнятою реабілітацією. Так, відмічений позитивний вплив на показники ПОЛ, що свідчить про патогенетичне значення використання даної комбінації препаратів. Отримані результати дозволяють вважати, що включення сірину та лікопиду до комплексу реабілітаційних заходів при НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД є клінічно доцільним та перспективним, що дозволяє рекомендувати застосування даної комбінації препаратів в комплексній реабілітації хворих із вказаною патологією.

Висновки

1. До початку проведення медичної реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, відмічено вірогідне зростання вмісту у крові метаболітів ПОЛ - кінцевого (МДА) - в середньому в 2,12 рази та проміжних (ДК) - в 2,0 рази; інтегральний показник ПГЕ був збільшений в цей період обстеження у середньому в 2,6 рази. Це свідчить про наявність у пацієнтів з наявністю НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД, ознак активації процесів ліпопероксидації.

2. Застосування фітопрепарату сірину та імуноактивного препарату лікопиду при медичній реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД сприяло зменшенню та навіть нормалізації вмісту у крові продуктів ПОЛ - як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК), а також інтегрального показника ПГЕ, що свідчить про реалізацію антиоксидантного ефекту даної комбінації препаратів. У пацієнтів другої групи, які отримували лише загальноприйняті засоби реабілітації динаміка вивчених біохімічних показників була суттєво менш виражена. При цьому рівень МДА у сироватці залишався в середньому в 1,58 рази вище норми, вміст ДК - в 1,5 рази; інтегральний показник ПГЕ перевищував норму в 2,0 рази. В цілому отримані дані свідчать про збереження надмірної активації процесів ліпопероксидації при застосуванні лише загальноприйнятих засобів медичної реабілітації хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД.

3. Таким чином, використання сучасного комбінованого фітозасобу сірину та імуноактивного препарату лікопиду у хворих на НАСГ, після перенесеного ІМ, на тлі НЦД патогенетично обґрунтовано та дозволяє вважати перспективним при проведенні медичної реабілітації хворих з даною коморбідною патологією.

Література

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // *Лаборат. дело.* - 1988. - № 11. - С. 41-43.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія.* - 2010. - № 4 (54). - С. 8-16.
3. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епіштейна-Барр / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // *Мистецтво лікування.* - 2005. - № 5. - С. 5.
4. Гаврилов В.Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара // *Лабораторное дело.* - 1988. - № 2. - С. 60-63.
5. 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.
6. Лікопід: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена 01.10.2009 р. Реєстраційне посвідчення № УА/10036/01/02.
7. Олейникова М.М. Нейроциркуляторная дистония как психосоматическая патология / М.М. Олейникова // *Вестник новых медицинских технологий.* - 2006. - Т. XIII, № 1. - С. 59-63.
8. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» / Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05. - К., 2005. - С. 45-48.
9. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія» / Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. - К., 2006. - 146 с.
10. Сірін: інструкція для клінічного застосування препарату / Затверджена від 07.07.2009 р. Реєстраційне посвідчення № УА/2008/01/01.
11. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С.М. Ткач // *Здоров'я України.* - 2009. - № 1-2. - С. 63-69.
12. Терьошин В.О. Клініко-біохімічні особливості неалкогольного стеатогепатиту на тлі повторних випадків респіраторних інфекцій / В.О. Терьошин // *Український медичний альманах.* - 2010. - Т. 13, № 6. - С. 161-166.
13. Юган Я.Л. Клініко-біохімічні особливості та оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит після перенесеного інфекційного мононуклеозу на тлі нейроциркуляторної дистонії в амбулаторних умовах / Я.Л. Юган // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць.* - Київ; Луганськ, 2013. - Вип. 3 (117). - С. 172-194.
14. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis / C.P. Day // *Best Practise &*

Research Clinical Gastroenterology. – 2002. – Vol. 16. – P. 663–678.

15. The role of Epstein–Barr virus in acute and chronic hepatitis / U. Drubber, H.U. Kasper, J. Krupacz [et al.] // J. Hepatol. - 2006. - Vol. 44, № 5. - P. 839-841.

Резюме

Юган Я.Л. Оцінка показників ліпопероксидації у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі нейроциркуляторної дистонії, після перенесеного інфекційного мононуклеозу при медичній реабілітації.

Включення сучасних препаратів сірину та лікопиду в комплекс медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі нейроциркуляторної дистонії, після перенесеного інфекційного мононуклеозу сприяють зниженню вмісту в крові продуктів перекисного окислення ліпідів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, нейроциркуляторна дистонія, інфекційний мононуклеоз, сірін, лікопід, медична реабілітація, ліпопероксидація.

Резюме

Юган Я.Л. Оценка показателей липопероксидации у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии, после перенесенного инфекционного мононуклеоза при медицинской реабилитации.

Включение современных препаратов сирин и ликопида в комплекс медицинской реабилитации больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне нейроциркуляторной дистонии, после перенесенного инфекционного мононуклеоза способствуют снижению содержания в крови продуктов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, нейроциркуляторная дистония, инфекционный мононуклеоз, сирин, ликопид, медицинская реабилитация, липопероксидация.

Summary

Yugan Y.L. Evaluation of lipid peroxidation in patients with nonalcoholic steatohepatitis against neurocirculatory dystonia, after infectious mononucleosis at medical rehabilitation.

Incorporating modern drugs Sirin and Licopid in complex medical rehabilitation in patients with nonalcoholic steatohepatitis in the background neurocirculatory dystonia after infectious mononucleosis lower your blood content of lipid peroxidation products .

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, neurocirculatory dystonia, infectious mononucleosis, sirin, licopid, medical rehabilitation, lipid peroxidation.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ