УДК 616.36-002-003.82.6-036.82
©Колектив авторів, 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ НУКЛЕЇНАТУ ТА ЕНТОБАНУ НА ПОКАЗНИКИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА

Фролов В.М., Соцька Я.А., Пересадін М.О., Круглова О.В., Санжаревська І.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; ДЗ «Луганський інститут праці та соціальних технологій»

Дані сучасних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать, що в теперішній час як в Україні, так і в інших країнах світу, відмічається збільшення частоти зустрічання неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [3, 24, 28]. Відомо також, що сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується широким розповсюдженням коморбідної патології, тобто захворювань поєднаного характеру. Зокрема було встановлено, що НАСГ нерідко перебігає на тлі дисбіозу кишечника (ДбК), що негативно впливає як на клінічний перебіг даної поєднаної хвороби, так і, зокрема, на функціональний стан печінки [20]. ДбК в теперішній час вважається дуже поширеним захворюванням, яке може суттєво погіршувати перебіг інших хронічних хвороб, в тому числі патології печінки [9, 27].

Значну роль у патогенезі хворих з хронічною патологією печінки, в тому числі НАСГ, а також ДбК належить активації процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності системи антиоксидантного захисту, що приводить до розвитку оксидативного стресу [4, 6, 18]. В патогенезі хронічних уражень печінки та ДбК суттєве значення в теперішній час надається також формуванню клініко-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації (СМІ) [8], який пов'язаний, поперед усього, з накопиченням у сироватці крові та інших біологічних рідинах організму так званих «середніх молекул» (СМ), тобто речовин з молекулярною масою від 300-500 до 5000 D [7]. Встановлено, що понад 70-75 % загального пулу СМ складають середньомолекулярні пептиди (СМП), тобто уламки пептидних ланцюгів, які містять від 6-9 до 11-13 амінокислот [8]. Відомо, що СМ утворюються в організмі внаслідок перекручених метаболічних процесів, причому СМП в нормі біологічних рідинах практично відсутні; оскільки СМП оказують дуже виражений токсичний ефект на клітини та тканини організму, саме з підвищенням вмісту у крові цих сполук пов’язано формування СМІ [7, 8].

Враховуючи широкий спектр метаболічних розладів, які виникають під час хронічних уражень печінки у хворих з ДбК, лікування цієї патології складне, досить тривале та не завжди успішне. В теперішній час перспективним напрямком у терапії стеатогепатитів різного ґенезу вважають застосування фітозасобів та препаратів природнього походження [14, 15], оскільки лікарські препарати рослинного походження мають низку вагомих переваг, пов’язаних з відсутністю побічних ефектів при їх призначенні, можливістю довготривалого застосування, здатністю в більшості випадків оптимізувати базисну фармакотерапію, багатостороннім і м’яким впливом не тільки на ушкоджений орган, але й на організм в цілому [13]. При цьому підкреслюється, що препарати рослинного або природного походження мають чітко виражену антиоксидантну дію, яка перевершує ефект синтетичних антиоксидантних препаратів, що сприяє ліквідації синдрому оксидативного стресу [24, 29].

При розробці загальної програми лікування НАСГ, сполученого ДбК, нашу увагу привернула можливість використання в комплексної терапії даної коморбідної хвороби комбінації метаболічно і імунологічно активного препарату нуклеїнату [1, 12] та сучасного фітозасобу ентобану [10, 16].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалась відповідно до сумісного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» та ДЗ «Луганський інститут праці та соціальних технологій» і являє собою фрагмент тем НДР «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U007770) та «Ефективність фітопрепаратів та засобів природнього походження в лікуванні та медичній реабілітації хворих з патологією системи травлення та вторичними імунодефіцитними станами» (№ держреєстрації 0108U009463).

Метою роботи було вивчення ефективності комбінації сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату та фітозасобу ентобану у хворих на НАСГ, сполучений з ДбК та її впливу на концентрацію СМ у сироватці крові та показники ліпопероксидації у пацієнтів з даною коморбідною патологією.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 75 хворих на НАСГ, сполучений з ДбК, віком від 28 до 55 років, з них 37 осіб (49,3%) чоловічої статі та 38 пацієнтів (50,7%) - жіночої. Усі хворі, які знаходилися під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні Донбасу при наявності екологічно шкідливих факторів довкілля, що мали негативний вплив на стан організму хворих. Діагноз НАСГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення згідно Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. До початку проведення медичної реабілітації у всіх обстежених пацієнтів стеатогепатит знаходився у фазі помірного загострення хронічного патологічного процесу у печінці.

Для діагностики ДбК за допомогою бактеріологічного методу вивчали кількісний та видовий склад мікробіоценозу кишечнику. Комплексне мікробіологічне дослідження фекалій проводилось з наступним визначенням мікробіологічного статусу не тільки вмісту порожнини товстої кишки, але й мікрофлори, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки (СО) товстої кишки. При їх співвідношенні розраховували частоту життєздатних клітин в одному грамі вмісту товстої кишки, загальне число анаеробних бактерій (біфідобо-

ктерій, лактобактерій, бактероїдів, клостридій, еубактерій (пептококів, пептострептококів) і анаеробних мікроорганізмів (E. coli та інших ентеробактерій; а також гриби роду Candida). Кількість ешерихій, клебсієл та інших ентеробактерій визначали шляхом підрахунку колоній, які виросли на середовищі Ендо, Лєвіна, стафілококів – на жовчно-сольовому м'ясо-пептонному агарі (МПА); ентерококів, стафілококів, грампозитивних аеробних стрептобацил – на кров'яному МПА; дріжджоподібних грибів роду Candida – на щільному середовищі Сабуро.

Хворі, які знаходилися під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за статтю, віком, тяжкістю перебігу НАСГ та ступенем ДбК - основну (43 пацієнтів) і зіставлення (32 хворих). Обстежені хворі з діагнозом НАСГ, сполученого з ДбК, отримували загальноприйняті засоби медичної реабілітації, що включали відповідну дієту, препарати есенціальних фосфоліпідів (переважно есенціале Н), гепатозахисні препарати з розторопші плямистої, зокрема карсіл, а також синтетичні антиоксиданти (аскорбінову кислоту, токоферолу ацетат) [24].

Крім того, хворим основної групи при проведенні медичної реабілітації додатково призначали комбінацію нуклеїната та ентобана. Нуклеїнат вводили усередину по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 3-4 тижнів поспіль, при необхідності – в подальшому по 1 капсулі 2 рази на добу ще протягом 2-3 тижнів, в періоді диспансерного нагляду. Ентобан призначали першопочатково по 2 капсули 3 рази на добу протягом 1-2 тижнів; потім, після досягнення позитивного клінічного ефекту, введення ентобану продовжували по 1 капсулі 3 рази на добу ще протягом 2-3 тижнів, в залежності від результатів лікування, що проводилося.

Нуклеїнат зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) та дозволений до клінічного застосування в якості лікарського препарату (Наказ МОЗ України № 573 від 18.08.06 р.) [15]. Нуклеїнат є високоочищеною низькомолекулярною дріжджовою РНК з молекулярною масою біля 7000 дальтон та з послідовністю 23-25 нуклеотидів [1]. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті [12]. У людей з ВІДС різного генезу нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антігенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендогенного інтерферону [1, 12]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис [15]. Крім того, препарат володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах,стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [12, 21]. Встановлено позитивний вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові у осіб з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом і ожирінням, який заключався в стимуляції процесів регенерації у печінковій паренхімі та зниженні надмірної продукції прозапальних цитокінів [25]. Крім того, виявлено позитивний вплив нуклеїната на стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомленості [23].

Комбінований фітозасіб ентобан зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення № UA/2117/02/01) та дозволений до клінічного застосування в якості лікарського препарату (Наказ МОЗ України № 18 від 22.01.07 р.) [10]. До складу комбінованого фітозасобу ентобану входять екстракти кори холархени пухнастої (Holarrhena antidysenterica), плодів мирту звичайного (Myrtus communis L.), барбарису остистого (Berberis aristata), айви бенгальської (Aegle marmelos) та дуба красильного (Quercus infectoria Oliv.), стебел бутеї прекрасної (Butea monospurma) [10, 29]. Встановлено, що у складі кори холархени пухнастої (Holarrhena antidysenterica) міститься такі речовини, як алкалоїди, вітаміни B, C, D, E та F; пубесцинфріделін, епіфриеделинол, октакозанол, альфа-амірин, бета-ситостерол [29]. Завдяки вмісту у корі холархени пухнастої алкалоїду конесіну ентобан та інші фітозасоби, які містять у своєму складі екстракт з цієї рослини, володіють гепатотропним, а також антигельмінтним, амебоцидним, сечогінним ефектами [30]. У індийський медицині засоби з холархени традиційно застосовують при геморої, диспепсії, дизентерії, сальмонельозі та інших гострих кишкових інфекціях, які характеризуються наявністю діарейного синдрому [31].

Мирт звичайний (Myrtus communis L.) містить у листях плодах та молодих пагонах 1,8-2,2% ефірної олії, до складу якої входять α-пінен, дипектен, камфен, цинеол, миртенол, гераніол, нерол, камфора, альдегіди [29]. У листях мирту містяться смоли, гіркі, дубильні, білкові сполуки [32]. Відвари з листя мирту в народній медицині Індії використовують як антисептик, тонізуючий та сечогінний засіб, в тому числі при запаленнях сечового міхура, при дизентерії, хронічному бронхіті, захворюваннях шлунково-кишкового тракту [31, 33].

Плоди барбарису остистого (Berberis aristata) містять до 7,7% цукру, 3,5–6% органічних кислот (яблучну, винну, лимонну), пектин, дубильні і фарбувальні речовини, вітаміну С, флавоноїди, в тому числі лейкоантоціани, антоціани, катехіни, флавоноли і фенолкислоти [13]. У плодах і листях Berberis aristata також знайдено лютеїн і вітамін K_1 [14]. У вегетативних органах барбарису знайдені фурокумарини. Кора, коріння, пагони, листя та недозрілі плоди барбарису плоди містять алкалоїди [32]. У зрілих плодах їх немає або ж є лише в незначній кількості. Основні алкалоїди відносяться до похідних ізохінолінового ряду, серед них головне місце належить берберину [30]. Описана добре виражена антибактеріальна дія берберину відносно Vibrio cholerae, Staph. aureus, Escherichia coli, бактерій родини Salmonella, Schigella та інш. [31]. Препарати барбарису звичайного володіють судинозвужувальною і кровоспинною дією, підвищують тонус мускулатури кишечника, володіють помірною жовчогінною дією [29], а також оказують протизапальний, седативний, жарознижуючий ефекти, стимулюють функцію підшлункової залози, покращують кровообіг, тонізують діяльність травного тракту [30].

Айва бенгальська (Aegle marmelos) до теперішнього часу вважається священним деревом індуїстів [30]. Рослина містить алкалоїди, кумаріни (аллоімператорин, імператорин), β-ситостерин [31].

Плоди айви бенгальської характеризується дуже високим вмістом рибофлавіну - більш 1% [32]. У фармакологічному плані найбільш активною сполукою, яка міститься у плодах айви, вважається мармелозин. У традиційній медицині Індії плоди айви бенгальської вважаються найбільш важливим лікувальним засобом при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються діарейним синдромом, в тому числі дизентерії [31, 33].

Дуб красильний (Quercus infectoria Oliv.) - дерево або кущ з семейства букових (Fagaceae), що росте на Балканах, в Малій Азії, Ірані [29]. Плоди дуба красильного містять значну кількість таніну, який оказує в'яжучу, протизапальну та антиспептичну дію та використовується при лікуванні захворювань кишкового тракту, що характеризуються діареєю [30], а також у вигляді мазей у хірургії та дерматології [32].

Бутея односемінна (Butea monospurma) – дерево, що росте в Індії, Пакістані, Бірмі та Шри-Ланці [30]. Стебла та корені бутеї містять глікозиди, гліцин, тетрамери лейкоантоціанидина, бутин (7,3',4'-тригидроксифлавон) [31]. Препарати з бутеї використовуються як в'яжучий засіб при захворюваннях шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються розвитком діарейного синдрому [32].

Встановлена ефективність сучасного комбінованого фітозасобу ентобану в лікуванні хворих з синдромом подразненого кишечнику та ДбК, причому цей фітопрепарат оказував позитивний вплив на ферментну ланку системи АОЗ [11]. ентобан оказався ефективним також в корекції мікрогемодинамічних порушень та складу кишкової мікрофлори у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно-патогенною флорою [16].

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [22]. З метою вираженості СМІ вивчали концентрацію СМ у сироватці крові за методом [19]. Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у сироватці крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів – дієнових кон'югатів (ДК) [5] та кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) [2] спектрофотометрично. Вивчали також рівень перекисної резистентності еритроцитів за показником їх перекисного гемолізу (ПГЕ).

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ методом дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional^{xp}, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica [17]. При цьому обов'язково враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [17].

Результати та їх обговорення. До початку проведення лікування більшість обстежених нами хворих скаржилися на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, зниження апетиту та працездатності, низький емоційний тонус. Із суб'єктивної симптоматики, яка характерна для помірного загострення хронічної патології ГБС, відмічалася наявність тяжкості у правому підребер'ї, досить часто (майже у третини хворих) мала місце також скарга на гіркоту у роті. Пацієнти, що були під наглядом, також скаржилися на нестійкість настрою, підвищену емоційну лабільність, нерідко також неадекватну емоційну реакцію на оточуюче у вигляді експлозивності, що обтяжувало їхні взаємовідносини із членами сім'ї та колегами по роботі. Значна частота скарг хворих була пов'язана з наявністю астенічної, астено-невротичної та в деяких випадках - астено-депресивної симптоматики, що у патогенетичному плані, можливо обумовлено наявністю СМІ [8].

При об'єктивному обстеженні у пацієнтів зі коморбідною патологією (НАСГ та ДбК) відмічалася наявність субіктеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала від 2-3 до 4-6 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини в обстежених хворих встановлена наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; у частини хворих – розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків, що в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу.

При біохімічному дослідженні функціональних проб печінки, було встановлено, що вміст у сироватці крові прямого (зв'язаного) білірубіну був у більшості випадків помірно підвищеним ($P<0,05$) та складав від 8,2 мкмоль/л до 10,5 мкмоль/л, активність АлАТ була збільшена від 2,2 до 2,4 рази стосовно верхньої межі норми та АсАТ – в 1,8–2,1 рази, середні значення показника тимолової проби також були у всіх обстежених групах помірно підвищеними ($P<0,05$) та складали від 6,4 од. до 6,8 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була також помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП ($P<0,05$) та збільшення рівня холестерину ($P<0,05$) та β-ліпопротеїдів ($P<0,05$) у сироватці крові.

При мікробіологічному дослідженні фекалій встановлено зменшення кількості біфідобактерій (Bifidobacterium spp.), лактобактерій (Lactobacterium spp.) у всіх хворих (100%), підвищення питомої ваги лактозонегативних E. coli з низькою ферментативною активністю; а також зростання кількості до 10^{5-6} та більше умовно патогенних мікроорганізмів, таких як ентеробактерії (цитробактер, ентеробактер, клебсієли), стафілококи (переважно Staph. aureus та Staph. saprophyticus); протеї (Proteus mirabilis або P. vulgaris), дріжджоподібні гриби роду Candida.

Проведення спеціального біохімічного дослідження до початку лікування обстежених хворих дозволило встановити, що у всіх пацієнтів з НАСГ на тлі ДбК мали місце порушення метаболічного гомеостазу, що проявлялися у збільшенні концентрації СМ та підвищенні активності процесів ліпопероксидації; при цьому виявлені біохімічні зсуви в обох досліджуваних групах носили однотиповий характер. Так, вміст СМ у пацієнтів основної групи був вище норми в середньому в 4,2 рази (норма – (0,52±0,02) г/л; $P<0,001$) і склав (2,2±0,12) г/л (табл. 1).

У хворих групі зіставлення рівень СМ у крові був вище норми в середньому в 3,8 рази ($P<0,001$) і дорівнював (1,97±0,14) г/л. Отже, концентрація СМ

у крові пацієнтів на НАСГ, сполучений з ДбК, до початку лікування в цілому була вище норми, що свідчило про наявність у цих хворих чітко вираженого СМІ.

Таблиця 1. Біохімічні показники у хворих на НАСГ, сполучений з ДбК, до початку лікування

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P_2
		основна (n=43)	зіставлення (n=32)	
СМ, г/л	0,52±0,02	2,2±0,12 P_1<0,001	1,97±0,14 P_1<0,001	>0,05
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	8,3±0,3 P_1<0,001	8,1±0,2 P_1<0,001	>0,05
ДК, ммоль/л	9,2±0,18	18,8±0,28 P_1<0,001	18,5±0,32 P_1<0,001	>0,05
ПГЕ, %	3,5±0,15	9,4±0,6 P_1<0,001	9,0±0,8 P_1<0,001	>0,05

Примітки: в табл. 1 та 2 Р1 віддзеркалює різницю вивчених показників стосовно норми; Р2 - ймовірність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

При аналізі вмісту продуктів ліпопероксидації у хворих на НАСГ, поєднаний з ДбК, до початку лікування були отримані наступні дані. На момент першого обстеження у осіб, що були під наглядом, мало місце підвищення вмісту у крові кінцевого метаболіту ПОЛ, а саме МДА - в основній групі до (8,3±0,3) мкмоль/л, тобто в середньому в 2,56 рази вище норми (3,2±0,2 мкмоль/л; P<0,01); у групі зіставлення до початку проведення лікування концентрація МДА в сироватці крові була в 2,5 рази вище значень норми і дорівнювала в середньому (8,1±0,2) мкмоль/л (P<0,01). Концентрація проміжних продуктів ліпопероксидації – ДК до початку проведення лікувальних заходів у основній групі складала (18,8±0,28) мкмоль/л та у групі зіставлення (18,5±0,32) мкмоль/л, що в перевищувало норму (9,2±0,18 мкмоль/л; P<0,001) відповідно у 2,04 рази та 2 рази (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 (9,3±0,6)%, що було вище норми у середньому в 2,67 рази (3,1±0,02%; P<0,001), а в групі зіставлення – (9,0±0,8)%, що перевищувало нормальні значення у 2,66 рази (P<0,001).

При проведенні повторного біохімічного дослідження після завершення курсу лікування було встановлено виражений позитивний вплив ентобану та нуклеїнату на показники метаболічного гомеостазу у хворих з НАСГ, поєднаний з ДбК. Дійсно, після завершення лікувальних заходів з включенням ентобану та нуклеїнату в основній групі рівень СМ знизився в середньому в 4,2 рази і склав (0,53±0,05) г/л, що відповідало верхній межі норми (P>0,05) (табл. 2).

Таблиця 2. Біохімічні показники у хворих на НАСГ, сполучений з ДбК, після завершення лікування

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P_2
		основна (n=43)	зіставлення (n=32)	
СМ, г/л	0,52±0,02	0,53±0,05 P_1>0,05	1,22±0,08 P_1<0,01	<0,01
МДА, мкмоль/л	3,2±0,2	3,5±0,15 P_1>0,05	5,5±0,2 P_1<0,01	<0,05
ДК, ммоль/л	9,2±0,18	9,6±0,16 P_1>0,05	13,8±0,18 P_1<0,01	<0,05
ПГЕ, %	3,5±0,15	3,6±0,12 P_1>0,05	5,8±0,15 P_1<0,05	<0,05

В групі зіставлення також спостерігалася позитивна динаміка з боку вираженості СМІ, але менш виражена ніж в основній групі, отже рівень СМ залишався вірогідно більшим як за норму, так і стосовно відповідного показника пацієнтів основної групи. Так, в цей період обстеження концентрація СМ зменшилась в середньому в 1,6 рази відносно початкового значення і складала (1,22±0,08) г/л, що було в середньому в 2,3 рази вище за концентрацію відповідного показника в основній групі (P<0,01), та в 2,34 рази стосовно показника норми (P<0,01).

Аналогічні дані були отримані стосовно показників, що характеризують активність ПОЛ. Так, концентрація МДА в обстежених основної групи понизилася відносно вихідного значення у середньому в 2,4 рази, тобто до (3,5±0,15) мкмоль/л, що відповідало верхньої межі норми (P>0,05). У групі зіставлення даний показник знизився до (5,5±0,2) мкмоль/л, тобто в 1,5 рази відносно вихідного значення, однак залишився вище норми в середньому в 1,7 рази (P□0,05). Рівень проміжного продукту ПОЛ, а саме ДК, у крові обстежених хворих основної групи на момент завершення лікування складав (9,6±0,16) мкмоль/л, що дорівнювало верхньої межі норми (P>0,05). У хворих групи зіставлення даний показник в ході лікування понизився до (13,8±0,18) мкмоль/л, що було нижче вихідного значення цього показника в середньому в 1,47 рази, але все ж таки залишалося вірогідно вище норми в 1,5 рази (P<0,05) та вище аналогічного показника у основній групі у 1,4 рази. Показник ПГЕ також знижався після проведеного лікування як в основній так і в групі зіставлення, при цьому його динаміка залежала від характеру лікування. Так, в основній групі відмічалася зниження цього показника до верхньої межі норми (3,6±0,3%). В цілому ПГЕ понизився в цей групі відносно початкового рівня у середньому в 2,6 рази (P<0,01). У групі зіставлення ці зміни були менше вираженими, показник ПГЕ хоч і понизився відносно вихідного значення в 1,9 рази, однак перевищував як норму в 1,4 рази (P<0,05), так і відповідний показник у основній групі в 1,37 рази (P<0,05). Таким чином, з отриманих даних можна судити про чітко виражений

позитивний вплив комбінації ентобану та нуклеїнату на стан метаболічного гомеостазу, що проявляється ліквідацією лабораторних ознак СМІ (тобто нормалізацією рівня СМ у крові) та зменшенням у сироватці крові концентрації проміжних та кінцевого метаболітів ПОЛ (МДА та ДК), що свідчить про нормалізацію активності процесів ліпопероксидації.

Вивчення динаміки клінічних показників у хворих основної групи показало, що вже протягом перших двох тижнів з моменту початку лікувальних заходів в них зникає більшість клінічних симптомів, що свідчать про загострення патологічного процесу у печінці. У цих пацієнтів знижується та потім в більшості випадків ліквідується почуття загальної слабкості, нездужання, біль або тяжкість у правому підребер'ї, гіркота у роті, покращується самопочуття пацієнтів, зменшуються розміри печінки.

При дослідженні стану кишкової мікрофлори у пацієнтів основної групи після завершення лікування було відмічено зростання популяційного рівня біфідобактерій до 10^8-10^9, вмісту лактобактерій до 10^8-10^9, зниженні кількості E.coli зі зміненими ферментативними властивостями $<10^4$, деконтамінації вмісту кишечнику від умовно-патогених ентеробактерій (цитробактер, протей, ентеробактер, клебсієла), зниженню кількості золотистого стафілококу до 10^3-10^4 та менш, дріжджоподібні гриби роду Candida складали $<10^4$. У хворих групи зіставлення на момент завершення лікування відмічалося збереження порушень стану кишкової мікрофлори, що полягало у зниженому популяційному рівні біфідобактерій та лактобактерій, підвищенні кількості E.coli зі зміненими ферментативними властивостями, в низці випадків – підвищенні кількості до 10^{4-5} умовно-патогених ентеробактерій (цитробактер, протей, ентеробактер, клебсієла), кількості золотистого стафілококу та дріжджоподібних грибів роду Candida.

При проведенні повторного лабораторного (біохімічного) обстеження хворих на НАСГ, сполучений з ДбК, було встановлено, що у більшості осіб основної групи після завершення основного курсу лікування вивчені біохімічні показники, які характеризують функціонального стану печінки, були в межах норми, що свідчило про практично повне відновлення функціональної активності печінки пацієнтів цієї групи та в клінічному плані – про досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії хронічної коморбідної патології. У групі зіставлення відмічалася тенденція до покращення біохімічних показників: зниження рівня прямого білірубіну у сироватці, зменшення активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ), а також показника тимолової проби, активності екскреторних ферментів – ГГТП та ЛФ, однак майже у 33,3% обстежених ці показники залишалися вірогідно вище норми, що свідчить про неповне відновлення функціональних проб печінки у значної кількості обстежених пацієнтів даної групи та про збереження в них стану помірного загострення або неповної ремісії патологічного процесу у паренхімі печінки.

Висновки:

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з дисбіозом кишечника (ДбК) в період загострення патологічного процесу у паренхімі печінки відмічалися скарги на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, підвищену стомлюваність, зниження розумової та фізичної працездатності, зменшення апетиту, поганий загальний емоційний настрій, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко – гіркоту у роті.

2. При об'єктивному обстеженні у хворих з даною коморбідною патологією відмічалася наявність субіктеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації. При проведенні сонографічного дослідження органів черевної порожнини відмічено наявність збільшення розмірів печінки, зміни її ехощільності та інші зміни, що в цілому відповідає сонографічній картині стеатозу печінки.

3. В обстежених пацієнтів з діагнозом НАСГ, сполученого з ДбК, до початку лікування виявлено суттєве порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у вигляді підвищення рівня прямого (зв'язаного) білірубіну у сироватці крові в межах 8,2 мкмоль/л до 10,5 мкмоль/л, активність АлАТ була збільшена від 2,2 до 2,4 рази стосовно верхньої межі норми та АсАТ – в 1,8–2,1 рази, середні значення показника тимолової проби також були у всіх обстежених групах помірно підвищеними ($P<0,05$) та складали від 6,4 од. до 6,8 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була також помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП ($P<0,05$) та збільшення рівня холестерину ($P<0,05$) та β-ліпопротеїдів ($P<0,05$) у сироватці крові.

4. При спеціальному біохімічному обстеженні у хворих на НАСГ, поєднаний з ДбК, до початку проведення медичної реабілітації виявлено підвищення концентрації середніх молекул у крові в середньому в 4 рази стосовно норми ($P<0,001$), що свідчить про наявність вираженого клініко-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації та зростання вмісту метаболітів ПОЛ - МДА в середньому в 2,53 рази та ДК - в 2,0 рази; інтегральний показник ПГЕ був збільшений в цей період обстеження у середньому в 3,0 рази. Це свідчить про наявність у пацієнтів з діагнозом НАСГ на тлі ДбК оксидативного стресу, який сполучається з синдромом ендогеної «метаболічної» інтоксикації.

5. Включення до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з ДбК, комбінації імуноактивного засобу нуклеїнату та сучасного фітопрепарату ентобану обумовило позитивну динаміку клінічних показників і функціонального стану печінки в обстежених пацієнтів та в цілому сприяло досягненню повноцінної клініко-біохімічної ремісії хронічного патологічного процесу у печінці.

6. Застосування нуклеїнату та ентобану при лікуванні у хворих на НАСГ, коморбідний з ДбК, сприяло зниженню концентрації СМ у крові, що свідчило про зменшення інтенсивності та навіть про повну ліквідацію СМІ. Поряд з цим відмічалося зменшення та навіть нормалізація вмісту у крові продуктів ПОЛ – як кінцевого (МДА), так і проміжних (ДК), що надає підставу для заключення про пригнічення надмірної активності процесів ліпопероксидації та зникнення проявів оксидативного стресу.

7. У пацієнтів групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняте лікування, динаміка вивчених клініко-біохімічних показників була суттєво менш виражена. У більшості обстежених з

наявністю НАСГ, сполучений з ДбК, у цієї групі зберігалися прояви астено-невротичного характеру, на тлі яких було відмічено неповне відновлення метаболічного гомеостазу. Дійсно, концентрація СМ та рівень МДА залишалися у пацієнтів цієї групи в середньому в 1,7 рази вище норми, вміст ДК - в 1,5 рази; інтегральний показник ПГЕ на момент завершення лікування перевищував норму в 1,4 рази. В цілому отримані дані свідчать про збереження порушень метаболічного гомеостазу при застосуванні лише загальноприйнятих препаратів хворих на НАСГ, сполучений з ДбК.

8. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обгрунтованим, клінічно доцільним та перспективним включення сучасного комбінованого фітозасобу нуклеїнату та ентобану до лікування хворих на НАСГ, сполучений з ДбК.

8. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення активності ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на НАСГ, сполучений з ДбК при застосуванні комбінації та імуноактивного фітозасобу ентобану та препарату нуклеїнату.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Андріюґ Л.В.** Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / **Л.В. Андріюґ** // Здоров'я України // 2007. - № 17 (174). – С. 54-55.
2. **Андреев Л.И**. Методика определения малонового диальдегида / **Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин** // Лабораторное дело. – 1988. – № 11. – С. 41 – 43.
3. **Богомолов П.О.** Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / **П.О.Богомолов, Т.В.Павлова** // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31–39.
4. **Буеверов А.О.** Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / **А.О. Буеверов** // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 4. – С. 21 – 25.
5. **Гаврилов Б.В.** Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов / **Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Н.Ф. Хмара** // Лабораторное дело. – 1988. - № 2. – С. 60-63.
6. **Гріднєв О.Є**. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / **О.Є. Гріднєв** // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – №5 (25). – С. 80 – 83.
7. **Громашевская Л.Л.** “Средние молекулы” как один из показателей “метаболической” интоксикации в организме / **Л.Л. Громашевская** // Лаборат. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
8. **Громашевская Л.Л.** Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / **Л.Л. Громашевская** // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3 – 13.
9. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение) / **Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова, С.М. Захаренко**. – СПб: Фолиант, 2007. – 256 с.
10. Ентобан: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 22.01.2007 р. Наказом МОЗ України № 18.
11. Ефективність сучасного комбінованого фітопрепарату ентобану в лікуванні хворих з синдромом подразненого кишечнику і кишковим дисбіозом та його вплив на ферментну ланку системи антиоксидантного захисту / **В.М. Фролов, Т.П. Гарник, О.В. Круглова, В.О. Петріщева** // Фітотерапія. Часопис. – 2010. - № 3. – С. 3-9.
12. **Земсков А.М**. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / **А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков**. - Київ: Здоров’я, 1994. - 232 с.
13. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / під ред. А.М. Гродзинського. – Київ: УРЕ, 1990. – 544 с.
14. **Меньшикова З.А.** Энциклопедия лекарственных растений / **З.А. Меньшикова, И.Б. Меньшикова, В.Б. Попова**. – М.: Эксмо, 2008. – С. 134-135.
15. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
16. Оцінка ефективності сучасного фітозасобу ентобану в корекції мікрогемодинамічних порушень у хворих з гострими кишковими інфекціями, викликаними умовно патогеною флорою / **Фролов В.М., Гарник Т.П., Пересадін М.О., Петруня А.М.** // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 2. – С. 108-113.
17. **Сергиенко В.И**. Математическая статистика в клинических исследованиях / **В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева**. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 160 с.
18. **Скворцов В.В.** Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / **В.В. Скворцов** // Гепатология. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.
19. Способ определения "средних молекул" / **В.В. Николайчик, В.М. Моин, Кирковский В.В.** [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.
20. **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.
21. **Ткачук З.Ю.** Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів in vitro / **З.Ю. Ткачук, Л.В. Ткачук, В.В. Ткачук** // Вісник фармакології та медицини. – 2010. - № 5. – С. 44-48.
22. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
23. **Фролов В.М**. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // Імунологія та алергологія. – 2009. - № 2-3. – С. 138-141
24. **Харченко Н.В**. Клиническая гастроэнтерология / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк**. – Киев: Здоровья, 2000. – 448 с.
25. **Шаповалова І.О**. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / **І.О. Шаповалова** // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С.
26. **Angulo P.** Treatment of nonalcoholic fatty liver disease / **P. Angulo** // Ann. Hepatol. – 2002. – № 1. – P. 12 – 19.
27. **Bäckhed F.** Changes in intestinal microflora - cause or consequence? / **F. Bäckhed** // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2009. – Vol. 48. – P. 56–57.
28. **Brunt E.M**. Non-alcoholic steatohepatitis defini-

tion and pathology / **E.M. Brunt** // Sem. Liv. Dis. – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
29. **Graiger N**. Herbal drugs and phytopharmaceuticals: a handbook for practice and Scientific Basis / **N.Graiger**. - London, 2001. – 780 p.
30. **Khare C.P**. Indian medicinal plants / **C.P. Khare**. – Berlin: Springer Verlag, 2007. – 836 p.
31. **Pengelly A**. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / **A. Pengelly**. – New York: Sunflower herbalis, 2006. – 105 p.
32. The aurvedic pharmacopoea of India. – Government of India Ministry of health and family welfare department of aush. – Dely: ed. Government of India. Ministry of health and family welfare, 2007. – 862 p.

Фролов В.М., Соцька Я.А., Пересадін М.О., Круглова О.В., Санжаревська І.В. Вплив комбінації нуклеїнату та ентобану на показники ліпопероксидації та метаболічної інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з дисбіозом кишечника // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 177-183.

Вивчений вплив комбінації імуноактивного препарату нуклеїнату та фітозасобу ентобану на активність ліпопероксидації та рівень „середніх молекул" (СМ) у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), сполучений з дисбіозом кишечника (ДбК). Встановлено, що до початку медичної реабілітації відмічається активація процесів ліпопероксидації та підвищення вмісту СМ у крові, що свідчить про розвиток клініко-біохімічного синдрому «метаболічної» інтоксикації (СМІ). Застосування комбінації нуклеїнату та ентобану сприяє зменшенню проявів перекисного окислення ліпідів та зниженню концентрації СМ у сироватці крові, що свідчить про ліквідацію СМІ. Виходячи з цього, можна вважати доцільним включення комбінації нуклеїнату та ентобану до комплексу медичної реабілітації хворих на НАСГ, сполучений з ДбК.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, дисбіоз кишечника, нуклеїнат, ентобан, медична реабілітація.

Фролов В.М., Соцкая Я.А., Пересадин Н.А., Круглова О.В., Санжаревская И.В. Влияние комбинации нуклеината и энтобана на показатели липопероксидации и метаболической интоксикации у больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с дисбиозом кишечника // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 177-183.

Изучено влияние комбинации иммуноактивного средства нуклеината и фитопрепарата энтобана на актипвность липопероксидации и уровень „средних молекул" (СМ) в сыворотке крови больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с дисбиозом кишечника (ДбК). Установлено, что до начала медицинской реабилитации отмечается активация процессов липопероксидации и повышение уровня СМ в крови, что свидетельствует про развитие клинико-биохимического синдрома «метаболической» интоксикации (СМИ). Применение комбинации нуклеината и энтобана способствует нормализации показателей перекисного окисления липидов и концентрации СМ в сыворотке крови. Исходя из этого, можно считать целесообразным применение нуклеината и энтобана в комплекс медицинской реабилитации больных НАСГ, сочетанный с ДбК.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, дисбиоз кишечника, энтобан, нуклеинат, медицинская реабилитация.

Frolov V.M., Sotskaya Ya.A., Peresadin N.A., Kruglova O.V., Sanzharevskaya I.V. Influence of nuleinas and entoban combination on lipoperoxidation and metabolic intoxication indexes at the patients with nonalcoholic steatohepatitis, combined with intstine disbiosis // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 177-183.

The influence combination of immunoactive preparation nucleinas and phytopreparation entoban on lipoperoxidation and level of average molecules (AM) in the blood serum at the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), combined with intestine disbiosis (ID) was detected. It was set before medical rehabilitation detected of lipoperoxidation activation and increase of AM in serum that testify about clinical-biochemical syndrome of «metabolic» intoxication syndrome (MIS). It was set that application nucleinas and entoban provided of f lipoperoxidation indexes and AM level in the serum. This data declaimed about positive using of nucleinas and entoban at medical rehabilitation complex of the patients with NASH combined with ID.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, intestine disbiosis, entoban, nucleinas, medical rehabilitation.

Надійшла 24.02.2011 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова