

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЕНТА НА ОСНОВЕ ДИОКСИДА КРЕМНИЯ «БЕЛЫЙ УГОЛЬ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЁЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ «СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ», СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Гарник Т.П., Фролов В.М., Соцкая Я.А., Санжаревская И.В.

Киевский медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины; ГУ «Луганский государственный медицинский университет»; Луганская городская многопрофильная больница № 4

Вступление. В настоящее время неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который является самостоятельной нозологической формой в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) считается повсеместно и довольно широко распространённым хроническим заболеванием печени, которое по частоте встречаемости среди взрослого населения вполне сопоставимо с заболеваемостью хроническим вирусными гепатитами [11, 30, 33]. Клинический опыт показывает, что НАСГ часто сочетается с хроническим некалькулёзным холециститом (ХНХ), причём это сочетание небезразлично для больного, в том числе в плане дальнейшей эволюции стеатогепатита [21, 25]. Поскольку в современных условиях ХНХ является наиболее широко распространённой патологией гастроэнтерологического профиля как в Украине, так и в других странах мира [15, 20, 30, 31] сочетание НАСГ и ХНХ в качестве сочетанных (комбинированных) заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) встречается весьма часто [21, 25]. В особенности это характерно для жителей экологически неблагоприятных регионов с высоким уровнем загрязнения окружающей среды ксенобиотиками или радионуклидами [14]. Отмечено, что при частых обострениях ХНХ ускоряются темпы прогрессирования НАСГ с возможной его дальнейшей трансформацией в стеатогенный цирроз или фиброз печени [29, 32, 35]. При изучении общих черт патогенеза этих двух заболеваний, которые могут способствовать неблагоприятной для больного модификации данной коморбидной патологии гепатобилиарной системы (ГБС) установлено, что в патогенетических механизмах как НАСГ, так и ХНХ, существенная роль принадлежит активации процессов липопероксидации на фоне снижения функциональной активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) организма больного [5, 24, 34], вследствие чего формируется оксидативный стресс [6, 22], при котором поражение паренхимы печени осуществляется свободными радикалами и циркулирующими в крови продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 22, 35]. Вследствии активации процессов ПОЛ происходит перекисное окисление липидного слоя биомембран гепатоцитов, возникает существенное повышение их порозности, что способствует нарушению ионного потенциала клеточных мембран, набуханию клетки вследствие избыточного поступления в цитоплазму извне Na^+ и воды, с последующим развитием апоптоза или некроза клеток печени и их гибели [6, 20].

Чрезмерная активация процессов ПОЛ на фоне угнетения функциональных способностей системы АОЗ является универсальным фактором при воспалении и гипоксии [20]. Установлена существенная

роль активации липопероксидации и формирование оксидативного стресса при различной острой и хронической патологии печени и желчевыводящих путей, в том числе при НАСГ и ХНХ [5, 6, 15, 19, 29, 30].

Наряду с активацией процессов ПОЛ, к общепатологическим патологическим механизмом относится также синдром эндогенной «метаболической» интоксикации (СЭМИ), который повсеместно встречается при различных патологических процессах [13]. Возникновение этого клинико-биохимического синдрома обусловлено накоплением в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма так называемых «средних молекул» (СМ), т.е. веществ со среднемoleкулярной массой – от 300-500 до 5000 дальтон [12]. Установлено, что 65-75% общего пула СМ составляют среднемoleкулярные пептиды (СМП) – обломки (фрагменты) пептидных цепей, содержащих в своём составе от 5-6 до 9-11 аминокислотных остатков [13]. СМП образуются в ходе патологически изменённых (извращённых) биохимических реакций распада белковых макромолекул в организме больного, при этом они обладают весьма высокой токсичностью, вызывая клинико-биохимический синдром «метаболической» интоксикации и в норме отсутствуют в кровотоке, либо же присутствуют в минимальных количествах, которые не могут негативно влиять на общий метаболический статус организма [12, 13].

Ещё одним важным в биохимическом плане показателем активности патологических процессов в организме является С-реактивный белок (С-РБ) [24]. С-РБ считается показателем системного воспаления в организме, относясь к группе так называемых острофазовых белков [24]. В настоящее время установлено, базовой концентрацией С-РБ является его уровень ниже 1 мг/л, который стабильно выявляется в крови практически здоровых лиц, а также у пациентов с отсутствием острого воспалительного процесса или при хронической патологии – в фазе стойкой ремиссии заболевания [26, 36]. При наличии воспалительных процессов отмечается существенное повышение уровня С-РБ в крови больных которое может при обострении хронических воспалительных процессов превышать 5 мг/л, а при наличии тяжелых проявлений системного воспаления (например, при остром септическом состоянии) достигать 1000 мг/л [7, 26, 28]. Однако нами не обнаружено в доступной литературе сведений об уровне и динамике С-РБ в крови больных НАСГ, в том числе при коморбидности стеатогепатита с ХНХ.

Лечение больных НАСГ и ХНХ за последние

годы уделялось достаточно много внимания [14, 15, 21, 24]. При этом в настоящее время в терапии НАСГ, коморбидного с другой патологией, предпочтение отдается препаратам естественного происхождения, которые способны корригировать характерные для данных сочетанных хронических поражений ГБС метаболические расстройства, и в то же время не вызывают нежелательных побочных эффектов, в том числе аллергических реакций [4, 9]. По нашему мнению, в комплекс средств терапии коморбидной патологии ГБС, в частности, НАСГ, сочетанного с ХНХ, наряду со средствами фитотерапии обязательно должны включаться энтеросорбенты в качестве препаратов, способных уменьшить уровень СМ в крови и, тем самым, способствовать уменьшению проявлений СЭМИ [13]. Кроме того, можно ожидать, что проведение энтеросорбции будет способствовать уменьшению проявлений чрезмерной активности процессов ПОЛ и воспалительных явлений в организме больных, маркерами чего может быть снижение содержания продуктов липопероксидации в крови и уменьшение уровня С-РБ.

При разработке конкретной программы коррекции метаболических нарушений у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, наше внимание привлекла возможность использования энтеросорбентов, созданных на основе (SiO_2), поскольку авторы данной статьи располагают многолетним опытом применения кремнеземных энтеросорбентов в клинической практике, в том числе при хронической патологии ГБС и убедились в достаточно высоком клиническом эффекте производных кремния и отсутствии каких-либо побочных эффектов от их применения. Из многочисленных позитивных эффектов энтеросорбции при патологии ГБС [19, 20] следует подчеркнуть следующие: поглощение энтеросорбентом разнообразных токсических веществ, попадающих в желудочно-кишечный тракт извне, а также выделяющихся с пищеварительными соками, либо образующихся непосредственно в кишечном канале вследствие действия патологически изменённой в результате дисбиоза микрофлоры (индол, скатол и др.), обволакивающий и цитопротекторный эффект, модификация химического состава кишечного содержимого, неблагоприятная для размножения патогенной и условно-патогенной микрофлоры, что существенно снижает уровень эндотоксикемии, представляющей негативный фактор для функциональной активности гепатоцитов; избирательное поглощение желчных пигментов – дериватов билирубина, холестерина, свободных и связанных желчных кислот, что способствует уменьшению выраженности синдрома внутрипечёночного холестаза [20].

Вследствие сорбции различных токсических субстанций, проведение курса лечения с использованием энтеросорбентов существенно уменьшает токсическую нагрузку на экскреторные органы, в первую очередь на печень и почки [2]. Установлено также, что энтеросорбенты, оставаясь в ходе лечения в просвете кишечника, не всасываясь, и не имея поэтому собственной фармакодинамики, тем не менее, оказывают мощное дистантное (системное) воздействие на весь организм, устраняя при этом нарушения липидного обмена, подавляют чрезмерно выраженную системную воспалительную реакцию, способствуют компенсации всех звеньев иммунной системы и оптимизируют функциональную активность внутренних органов [19, 20].

В настоящее время из достаточно обширной группы кремнеземных энтеросорбентов, мы отдаём предпочтение препарату, известному под коммерческим названием «Белый уголь» (не совсем, впрочем, удачным, поскольку никакого угля в его составе не содержится) [3]. 1 таблетка препарата содержит 210 мг SiO_2 и микрокристаллическую целлюлозу. Добавление целлюлозы имеет существенно значение для лечения, поскольку препятствует возникновению запоров у больных, получающих препарат [3].

За последние годы проведён ряд исследований, касающихся оценки эффективности «Белого угля» при ряде патологических состояний. В частности, позитивно данный энтеросорбент зарекомендовал себя при лечении острых кишечных инфекций у детей [16], а также при лечении гельминтозов (аскаридоз, энтеробиоз) [17] в качестве детоксицирующего средства. В наших предыдущих исследованиях установлена эффективность «Белого угля» как средства детоксикации у больных острыми кишечными инфекциями, вызванными условно патогенными микроорганизмами [10].

Исходя из вышеизложенного, мы полагаем целесообразным провести исследования, направленные на изучение эффективности кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» у больных НАСГ на фоне ХНХ и, в частности, проанализировать его влияние на ряд биохимических показателей – концентрацию «СМ», содержание продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а также уровень С-РБ в крови обследованных пациентов.

Целью работы было: изучение эффективности кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ и его влияние на концентрацию «средних молекул», содержание продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а также уровня С-РБ в крови обследованных пациентов.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 74 больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, в возрасте от 28 до 59 лет (мужчин – 36 и женщин – 38), которые на момент начала обследования находились в фазе умеренного обострения или нестойкой ремиссии хронической коморбидной патологии ГБС. Наличие у обследованных хронических вирусных гепатитов В или С было исключено проведением двукратного исследования сывороток крови методом ИФА на наличие маркеров HCV и HBV. Кроме того, из исследования были также исключены пациенты, у которых в анамнезе имело место злоупотребление, хотя бы непродолжительное, наркотических препаратов.

Диагноз НАСГ устанавливался после исключения вирусной этиологии хронической патологии печени на основании данных анамнеза, клинико-биохимического и сонографического обследования [21, 24, 33]. Диагностика ХНХ кроме клинического и ультразвукового методов исследования включала многофракционное дуоденальное зондирование с оценкой состояния моторики желчного пузыря (ЖП) после назначения пробного завтрака (2 желтка куриных яиц в жидком виде и 1 столовая ложка растительного масла) [15, 21].

В целом диагностика НАСГ и ХНХ соответствовала официально утверждённым Стандартизованным протоколам диагностики и лечения болезней органов пищеварения (Приказ МЗ Украины № 271 от 13.06.2005 г.). Лечение больных включало

соответствующее диетическое питание и назначение гепатопротекторных препаратов – эссенциале Н, карсила или силибора, при необходимости – спазмолитиков и антибактериальных препаратов. Для реализации цели исследования обследованные пациенты были разделены на 2 группы: основную (36 чел.) и сопоставления (38 чел.), рандомизованные по полу, возрасту и частоте обострений ХНХ за последний календарный год.

Больные основной группы дополнительно к вышеуказанной общепринятой терапии получали энтеросорбент «Белый уголь» по 2-3 таблетки 4 раза в сутки в промежутках между приёмами пищи и других лекарств, запивая питьевой водой. Курс лечения составил от 15 до 20 дней в зависимости от достигнутого эффекта.

Наряду с общепринятым клиническим и лабораторным обследованием, у пациентов, находившихся под наблюдением, изучали также специальные биохимические показатели, исходя из цели исследования. Уровень СМ в сыворотке крови исследовался с помощью метода, описанного В.В. Николайчиком и соавт. [23], содержание в крови конечного продукта ПОЛ – МДА по методу [1] и промежуточных продуктов липопероксидации – ДК исходя из метода [8]. Исследование осуществляли до начала лечебных мероприятий и после их завершения, перед выпиской больных из стационара.

Полученные результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере Intel Core 2 Duo 3,0 GHz с использованием стандартных пакетов прикладных программ Microsoft Windows professional^{XP}, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При анализе эффективности кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» учитывали основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях лекарственных препаратов [18].

Полученные результаты и их анализ. В результате проведенных исследований и клинических наблюдений было установлено, что до начала лечебных мероприятий клиническая картина сочетанной хронической патологии ГБС была типичной для состояния нестойкой ремиссии или умеренного обострения. Она характеризовалась наличием умеренно выраженного общетоксического синдрома (слабость, общее недомогание, иногда диффузная головная боль, снижение аппетита, в отдельных случаях – нарушениями сна, выраженной эмоциональной лабильностью, повышенной чувствительностью к внешним раздражителям, что свидетельствовало о функциональном ослаблении коры головного мозга), четко выраженным синдромом правого подреберья (тяжесть или тупая боль в правом подреберье, нередко усиливающаяся после приема пищи), диспептическим синдромом (поташнивание, в особенности после приема жареной или жирной пищи, отсутствие аппетита, хотя в отдельных случаях он, напротив, был повышен, наличие запоров, которые у ряда больных чередо-

вались с диареей, метеоризм). Субиктеричность склер установлена у 65 обследованных (87,8%), их их умеренная желтушность – у 9 пациентов (12,2%). Увеличение печени в пределах 3-4 см отмечено у 70 пациентов (94,6%), до 5-6 см – у 4 больных (5,4%). Положительный симптом Кера выявлен у 66 обследованных (89,2%), Ортнера – у 39 больных (52,7%), Раухбе – у 43 пациентов (58,1%). Чувствительность печеночного края при пальпации выявлена у 62 обследованных (83,8%), уплотнение печени имело место у всех больных, находившихся под наблюдением.

При сонографическом обследовании у всех наблюдавшихся отмечено утолщение стенок ЖП в пределах 3-6 мм, у 39 больных (52,7%) – повышена гидрофильность и наблюдалась двуконтурность стенки ЖП, что свидетельствовало об обострении воспалительного процесса в нём. У 61 пациента (82,4%) выявлена деформация ЖП спайками, что говорило о наличии ранее воспалительных процессов, т.е. о хроническом характере поражения ЖП. В полости ЖП у 45 обследованных больных (60,8%) визуализировалась концентрированная жёлчь в виде билиарного сладжа, нередко с наличием микролитов. В целом указанная сонографическая картина соответствовала наличию ХНХ, в том числе у большинства пациентов в фазе умеренного обострения или нестойкой ремиссии, что подтверждалось и данными клинического обследования пациентов, которые находились под наблюдением. При сонографии печени у всех обследованных больных установлено наличие умеренной гепатомегалии, повышения эхоплотности органа и нередко – её неравномерность.

При биохимическом обследовании с помощью унифицированных лабораторных методов у 43 больных (58,1%) установлено умеренное повышение уровня общего билирубина (в пределах 21,0-26,9 мкмоль/л), у 72 пациентов (97,2%) – достоверное увеличение фракции связанного (прямого) билирубина (в пределах 6,8-12,2 мкмоль/л); умеренное повышение активности сывороточных аминотрансфераз имело место у всех обследованных: АлАТ в пределах 0,8-1,9 мкмоль/ч•л и АсАТ – 0,6-1,35 мкмоль/ч•л. У 23 пациентов (31,1%) отмечено также достоверное повышение уровня общего холестерина в сыворотке крови в пределах 6,5-8,8 ммоль/л, триглицеридов – 2,2-3,5 ммоль/л, β-липопротеидов – от 4,8 до 6,5 г/л, а также увеличение активности экскреторных ферментов – щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). Исходя из этих данных лабораторного (биохимического) обследования, у данной категории больных констатировано наличие холестатического компонента.

При проведении специального биохимического обследования было установлено, что до начала лечебных мероприятий повышение уровня СМ в сыворотке крови имело место у всех наблюдавшихся пациентов (табл. 1).

Таблица 1. Биохимические показатели у обследованных больных до начала лечения (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Группы обследованных		P
		Основная (n=36)	Сопоставления (n=38)	
СМ, г/л	0,52±0,02	1,96±0,05***	1,89±0,06***	□0,1
МДА, мкмоль/л	3,25±0,06	8,82±0,12***	8,69±0,14***	□0,05
ДК, мкмоль/л	9,24±0,12	18,4±0,25***	17,6±0,3***	□0,05
С-РБ, мг/л	0,56±0,05	6,95±0,06***	6,84±0,05***	□0,05

Примечания: в табл. 1 и 3 достоверность различий по отношению к норме: ** - при P<0,01, *** - P<0,001; столбец P – достоверность различий между показателями в основной группе и группе сопоставления.

Так, в основной группе обследованных больных кратность повышения уровня СМ по отношению к норме составила в среднем 3,77 раза ($P < 0,001$), в группе сопоставления 3,63 ($P < 0,001$). Содержание в крови конечного продукта липопероксидации – МДА было повышено до начала лечения в среднем в 2,7 раза ($P < 0,001$) по сравнению с нормой, в группе сопоставления – в 2,67 раза ($P < 0,001$). Кратность увеличения концентрации промежуточных продуктов ПОЛ – ДК составила 2,0 раза в основной группе ($P < 0,001$) и 1,9 раза – в группе сопоставления ($P < 0,001$). Возрастание уровня С-РБ в крови обследованных пациентов составило в среднем 12,4 раза в основной группе ($P < 0,001$) и 12,2 раза ($P < 0,001$) – в группе сопоставления.

Таким образом, у обследованных больных обеих групп до начала лечения отмечалось существенное возрастание концентрации в сыворотке крови СМ, содержания продуктов ПОЛ – МДА и ДК и повышение уровня С-РБ. Это свидетельствует об активации у них процессов липопероксидации на фоне развития системной воспалительной

реакции и наличия клинико-биохимических признаков СЭМИ. Показательно, что степень нарушений изученных показателей метаболического гомеостаза была практически одинаковой в обеих группах – основной и сопоставления, что свидетельствовало об их однотипности не только в клиническом, но и в биохимическом плане. Это представляется весьма важным для проведения дальнейших исследований, направленных на реализацию темы работы.

Клинические наблюдения позволили установить, что под влиянием проводимого лечения в обеих группах (основной и сопоставления) происходило постепенное уменьшение выраженности клинической симптоматики, свидетельствующей об обострении или неполной ремиссии хронического патологического процесса в ГБС. Однако темпы снижения выраженности выявленных симптомов у пациентов основной группы (получавшей энтеросорбент «Белый уголь») были более значительными по сравнению с группой сопоставления, получавшей только общепринятое лечение (табл. 2).

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ при различных методах лечения ($M \pm m$)

Клинический симптом	Группы больных		Различия между группами	P
	основная (n=36)	сопоставления (n=38)		
Продолжительность сохранения (дней):				
общей слабости	6,6±0,2	10,4±0,25	3,8±0,15	<0,05
недомогания	6,4±0,15	11,3±0,3	4,9±0,22	<0,01
снижения аппетита	6,5±0,16	11,4±0,3	4,9±0,22	<0,01
тошноты	3,1±0,12	6,6±0,22	3,5±0,18	<0,05
тяжести в правом подреберье	4,0±0,22	6,9±0,25	2,9±0,12	<0,05
чувствительности печени	4,3±0,18	7,6±0,21	3,3±0,15	<0,05
положительных симптомов:				
Ортнера	3,8±0,2	6,6±0,24	2,8±0,11	<0,05
Кера	4,0±0,22	7,7±0,23	3,7±0,16	<0,05
Раухбе	3,9±0,18	6,6±0,21	2,7±0,12	<0,05
субиктеричности склер	10,2±0,25	20,6±0,36	10,4±0,25	<0,01
расстройств стула	3,0±0,22	6,8±0,25	3,8±0,22	<0,05

Примечание: показатель P характеризует достоверность различий между группами обследованных больных.

Из таблицы 2 видно, что в основной группе больных, которая (дополнительно к общепринятому лечению получала энтеросорбент «Белый уголь») отмечается существенное сокращение продолжительности сохранения общетоксических, диспептических расстройств, а также синдрома правого подреберья.

Действительно, в основной группе больных достоверно сокращалась продолжительность сохранения общей слабости, недомогания, скорее нормализовался аппетит, ликвидировалась тошнота, а также чувство поташнивания после приема пищи, исчезала тяжесть в правом подреберье. Клиническое обследование в динамике позволило отметить, что у пациентов, получавших в комплексе лечебных препаратов энтеросорбент «Белый уголь» несколько сократились размеры печени, ликвидировалась чувствительность печеночного края при пальпации, становились отрицательными симптомы Керра, Ортнера, Раубе, что свидетельствовало о постепенном стихании обострения хронического воспалительного процесса в ЖП. Постепенно исчезала желтушность (или субиктеричность) склер, что в клиническом плане соотносилось с улучшением функционального состояния печени, а именно – показателями пигментного обмена.

По словам пациентов, получавших в ходе лечения энтеросорбент «Белый уголь», сами они и окружающие замечали, что эти больные становились более спокойными, меньше раздражались при общении с приходящими их родственниками и сослуживцами, у них отмечалось повышение общего эмоционального настроения, жизненного тонуса, становились более позитивными взгляды на окружающую действительность.

Показательно, что положительные изменения в клиническом плане касались и пациентов с наличием у них синдрома внутривнутрипеченочного холестаза (холестатического компонента), получавших «Белый уголь», в то время как в группе сопоставления пациенты с наличием у них холестатического компонента обострения хронической патологии печени оставались весьма проблемными в плане достижения клинико-биохимической ремиссии НАСГ и ХНХ.

При изучении функциональных проб печени было установлено, что у пациентов, получавших в составе комплексной терапии энтеросорбент «Белый уголь», отмечается их существенное уменьшение, в том числе у пациентов с наличием холестатического компонента. У большинства обследованных в основной группе на протяжении 10-12 дней нор-

мализовался уровень прямого и связанного билирубина, активность сывороточных аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ) и экскреторных ферментов (ЩФ и ГТПП) при исходно повышенном уровне данных показателей. В группе сопоставления продолжительность сохранения сдвигов со стороны биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печеночной паренхимы, была в среднем на 7-10 дней больше, причем наибольшая

длительность сохранения изменений показателей функциональных проб печени отмечалась у больных с наличием холестатического компонента.

При повторном изучении специальных биохимических показателей было установлено, что у большинства обследованных больных основной группы их уровень снизился до верхней границы нормы или лишь несколько превышал её (для уровня С-РБ) (табл. 3).

Таблица 3. Биохимические показатели у больных после завершения терапии (M±m)

Биохимические показатели	Норма	Группы обследованных больных		P
		Основная (n=36)	Сопоставления (n=38)	
СМ, г/л	0,52±0,02	0,58±0,04	0,96±0,05**	<0,01
МДА, мкмоль/л	3,25±0,06	3,38±0,09	5,36±0,12**	<0,01
ДК, мкмоль/л	9,24±0,12	9,52±0,13	13,5±0,22**	<0,01
С-РБ, мг/л	0,56±0,04	0,69±0,05	2,82±0,04***	<0,001

Снижение концентрации СМ в сыворотке крови свидетельствовало об уменьшении или даже ликвидации проявлений СЭМИ, поскольку именно содержание СМ в сыворотке крови является важнейшим лабораторным показателем при данном синдроме [12]. Снижение до верхней границы нормы содержания в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК свидетельствует о снижении чрезмерного уровня липопероксидации и, таким образом, ликвидации состояния оксидативного стресса. Наконец, снижение до верхней границы нормы содержания С-РБ в сыворотке крови свидетельствует об уменьшении выраженности системной воспалительной реакции.

В группе сопоставления также отмечалось снижение изученных биохимических показателей, однако существенно менее значимое, нежели у пациентов основной группы. Так, в ходе лечения кратность снижения концентрации СМ составила у больных основной группы 3,38 раза (P<0,001), тогда как в группе сопоставления – только 1,97 раза (P<0,01), т.е. в 1,72 раза меньше (P<0,01). В результате этого концентрация СМ у пациентов группы сопоставления на момент завершения лечения была в 1,85 раза выше нормы (P<0,01) и в 1,66 раза выше соответствующего показателя у больных основной группы (P<0,01). Следовательно, в основной группе обследованных пациентов в ходе лечения отмечается нормализация уровня СМ в сыворотке крови, тогда как в группе сопоставления концентрация СМ в сыворотке крови остается достоверно повышенной, что свидетельствует о сохранении СЭМИ, хотя и на менее значимом уровне, чем до начала терапевтических мероприятий.

Уровень конечного продукта ПОЛ – МДА в сыворотке крови больных основной группы в ходе проведенного лечения снизился в среднем в 2,6 раза по отношению к исходному показателю (P<0,01), в группе сопоставления – только в 1,62 раза (P<0,05). В результате этого на момент завершения терапевтических мероприятий у пациентов группы сопоставления уровень МДА в периферической крови был в среднем в 1,65 раза выше нормы (P<0,01) и одновременно в 1,59 раза выше соответствующего показателя в основной группе обследованных пациентов (P<0,01).

Содержание в норме промежуточных продуктов липопероксидации – ДК в ходе лечения снижалось в основной группе в среднем в 1,93 раза (P<0,01), а в группе сопоставления – только в 1,3 раза (P<0,05). В результате этого уровень ДК в крови больных группы сопоставления был на момент завершения лечения в 1,46 раза выше нормы (P<0,01) и одновремен-

но в 1,42 раза выше уровня аналогичного показателя у пациентов основной группы (P<0,01). Таким образом, содержание в сыворотке крови больных основной группы продуктов ПОЛ на момент завершения лечения соответствовало верхней границе нормы, что свидетельствовало о существенном снижении активности липопероксидации. Что касается группы сопоставления, то содержание в крови пациентов продуктов ПОЛ – как промежуточных (ДК), так и конечного (МДА), хотя и снижалось по сравнению с их исходным уровнем, однако оставалось достоверно выше как нормы, так и соответствующих показателей в основной группе (т.е. у больных, которые получали дополнительно к общепринятой терапии кремнеземный энтеросорбент «Белый уголь»).

Аналогичные данные получены также в отношении содержания в крови обследованных больных С-РБ. В основной группе кратность снижения данного показателя по сравнению с исходным его уровнем в ходе лечения составила 10,1 раза (P<0,0001), в группе сопоставления – лишь 2,43 (P<0,01). На момент завершения лечения уровень С-РБ в крови пациентов из группы сопоставления был в среднем в 5 раз выше нормы (P<0,001) и в 4,1 раза выше, чем у больных основной группы (P<0,001). Следовательно, в группе сопоставления у больных НАСГ, сочетанным с ХНХ, сохраняется повышение в крови по отношению к норме, содержания С-РБ, что по современным данным [27, 28] свидетельствует о неполном завершении являющийся системного воспаления.

Таким образом, полученные в результате проведенных исследований и клинических наблюдений данные позволяют считать, что у больных с НАСГ, коморбидным с ХНХ, у которых хронический патологический процесс в ГБС находится в фазе умеренного обострения или нестойкой ремиссии, включение современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» в общий комплекс лечебных мероприятий обеспечивает позитивную динамику клинических и лабораторных показателей. Применение кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» способствует сокращению по сравнению с группой сопоставления, которая получала только общепринятые препараты, продолжительности сохранения клинической симптоматики обострения хронического воспалительного процесса в печени и ЖП, ускорению нормализации биохимических показателей, которые характеризуют функциональное состояние печеночной паренхимы и, в целом, обеспечивает ускорение достижения полноценной клинико-биохимической ремиссии соче-

танной хронической патологии ГБС в виде НАСГ, коморбидного с ХНХ.

Наряду с этим, при назначении кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» больным с наличием НАСГ, сочетанного с ХНХ, в фазе умеренно выраженного обострения или нестойкой ремиссии отмечается также нормализация исходно повышенных биохимических показателей, таких как уровень СМ, содержание продуктов ПОЛ – конечного (МДА) и промежуточных (ДК), а также количества С-РБ в сыворотке крови обследованных пациентов. Это свидетельствует о том, что использование энтеросорбента «Белый уголь» обеспечивает реализацию положительных сторон механизмов фармакологического действия данного препарата, а именно детоксицирующего, антиоксидантного и противовоспалительного.

Следует полагать, что основным механизмом фармакологического действия «Белого угля» как кремнеземного энтеросорбента является детоксикация. При снижении в организме уровня разнообразных токсических веществ уменьшается нагрузка (токсический прессинг) на печень, что и способствует ускорению восстановления функционального состояния данного органа. В клиническом плане это характеризуется ускорением достижения клинической ремиссии НАСГ. С другой стороны, существенное снижение в организме количества токсических субстанций обеспечивает уменьшение чрезмерного уровня окислительных реакций, что, в конечном итоге, проявляется антиоксидантным эффектом при введении кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь». Наконец, элиминация из кровотока значительного количества провоспалительных факторов, обеспечивает снижение интенсивности системного воспаления, о чем свидетельствует уменьшение до верхней границы нормы содержания в крови С-РБ. В целом, использование энтеросорбента «Белый уголь» обеспечивает восстановление метаболического гомеостаза.

Исходя из вышеизложенного, можно считать патогенетически обоснованным, клинически перспективным и целесообразным включение современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» в комплекс лечебных средств при обострении или нестойкой ремиссии сочетанной хронической патологии ГБС с целью нормализации клинико-биохимических показателей и достижения стойкой ремиссии заболевания (в частности, НАСГ, сочетанного с ХНХ).

Выводы:

1. У больных с сочетанной патологией печени и ЖП в виде НАСГ, коморбидного с ХНХ, отмечено в периоде умеренного обострения или нестойкой ремиссии хронической патологии ГБС существенные нарушения показателей метаболического гомеостаза, которые заключаются в чрезмерной активации процессов ПОЛ с накоплением в крови продуктов липопероксидации – конечного (МДА) и промежуточных (ДК), формировании

клинико-биохимического синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СЭМИ), лабораторным маркером которого является существенное повышение содержания в сыворотке крови концентрации СМ и наличием достоверно повышенного уровня С-РБ, что свидетельствует о наличии системной воспалительной реакции.

2. Включение современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» в лечебный комплекс у больных с наличием сочетанной хронической патологии ГБС обеспечивает положительное влияние на клинико-лабораторные показатели, способствует более быстрой (по сравнению с группой сопоставления, которая получала лишь общепринятую терапию) ликвидации клинической симптоматики, свидетельствующей об обострении хронической сочетанной патологии печени и ЖП, а также нормализации биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени и в целом – обеспечивает ускорение достижения клинико-биохимической ремиссии стеатогепатита и хронического холецистита.

3. Наряду с ускорением достижения стойкой полноценной ремиссии НАСГ и ХНХ, при назначении больным кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» отмечается восстановление исходно нарушенных показателей метаболического гомеостаза, а именно снижается до верхней границы нормы концентрация в сыворотке крови СМ, содержание продуктов ПОЛ – промежуточных (ДК) и конечного (МДА), уровень С-РБ. Это свидетельствует о существенном уменьшении проявлений СЭМИ, чрезмерной активности липопероксидации и ликвидации системной воспалительной реакции организма.

4. В группе сопоставления, где лечение осуществлялось с использованием только общепринятых препаратов, степень снижения содержания СМ, продуктов ПОЛ и С-РБ в крови была достоверно меньше значимой, что говорило о сохранении, хотя и на менее высоком уровне, чем до начала лечения, проявлений СЭМИ, повышенной активности процессов ПОЛ и системной воспалительной реакции в организме.

5. Полученные результаты позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически перспективным включение современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» в комплекс лечебных средств у больных с сочетанной хронической патологией ГБС, в том числе в виде НАСГ, сочетанного с ХНХ, при наличии обострения или нестойкой ремиссии хронического воспалительного процесса в печени и ЖП.

6. Перспективой дальнейших исследований можно считать изучение других особенностей механизмов фармакологической активности современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь», в частности, возможное его влияние на уровень циркулирующих иммунных комплексов и их молекулярный состав у больных хронической патологией печени и желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Андреев Л.И. Методика определения малонового диальдегида / Л.И. Андреев, Л.А. Кожемякин // Лаб. дело. – 1988. - № 11. - С. 41-43.
2. Беляева О.А. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени / О.А. Беляева, В.Г. Семенов // Аптека. – 2003. - № 30. – С. 7-8.
3. «Біле вугілля 400». добавка дієтична. – Київ: ТОВ «Омніфарма Київ», 2008. Режим доступу: www.omnifarma.kiev.ua
4. Білоусова І.В. Клінічна ефективність фітозасобів у хворих на

- неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ожирінням, та їхній вплив на показники клітинного імунітету / І.В. Білоусова, Т.П. Гарник, В.М. Фролов // Сімейна медицина. – 2007. - №2. - С. 91 – 95.
5. Боброннікова Л.Р. Система ПОЛ-АОЗ за коморбідного поєднання хронічного безкам'яного холециститу / Л.Р. Боброннікова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2 (40). – С. 14 - 16.
6. Буєверов А.О. Оксидативний стресс і його роль в пошкодженні печінки / А.О. Буєверов // Рос. журнал гастроентерол., гепатології. – 2002. – № 4. – С. 21 – 25.

7. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений / В.В. Вельков // *Лаборат. диагностика*. – 2007. – № 4. – С. 53-68.
8. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // *Вопросы медицинской химии*. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
9. Гарник Т.П. Корекція метаболічних порушень у хворих на неалкогольний стеатогепатоз та стеатогепатит на тлі цукрового діабету / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, І.В. Білоусова // *Вікова поліморбідність і медикаментозна терапія: матер. науково-практичної конференції*. – Київ, 2007. – С. 7–9.
10. Гарник Т.П. Эффективность современного энтеросорбента «Белый уголь» у больных с острыми кишечными инфекциями, вызванными условно патогенными микроорганизмами / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // *Фитотерапия. Часопис*. – 2011. – № 4. – С. 16-22.
11. Голубчи́ков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчи́ков // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія*. – 2000. – № 2. – С. 53 – 85.
12. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика*. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
13. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // *Лабораторная диагностика*. – 2006. – № 1 (35). – С. 3 – 13.
14. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
15. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2006. – 448 с.
16. Крамарев С.О. Энтеросорбция при острых кишечных инфекциях у детей / С.О. Крамарев, О.А. Дмитрієва // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 2 (29). – С. 77-80.
17. Кузнецов С.В. Эффективность энтеросорбента «Белый уголь» в комплексной терапии гельминтозов у детей / С.В. Кузнецов // *Здоровье ребенка*. – 2010. – № 4 (25). – С. 43-48.
18. 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.
19. Полий И.Г. Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени / И.Г. Полий // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 4 (235). – С. 16-17.
20. Применение лечебно-профилактических препаратов, изготовленных на основе кремнийорганических сорбентов: метод. рекомендации / В.А. Знаменский, А.Ф. Возианов, Ж.И. Возианова [и др.] – Киев, 1996. – 16 с.
21. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов» – 2008. – 192 с.
22. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7 – 13.
23. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николаичик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1991. – № 10. – С. 13-18.
24. Степанов Ю.М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 3 (29). – С. 4 – 7.
25. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2008. – № 3. – С. 18-24.
26. Сумароков А.Б. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология / А.Б. Сумароков, В.Г. Наумов, В.П. Маленко. – Тверь: изд-во Триада, 2006. – 180 с.
27. Титов В.Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах / В.Н. Титов // *Лабораторное дело*. – 2004. – № 6. – С. 3-9.
28. Титов В.Н. С-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы / В.Н. Титов // *Клиническая лабораторная диагност.* – 2008. – № 2. – С. 3-14.
29. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 1. – С. 8 – 13.
30. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, Л.Ю. Скірда, Л.М. Петручук // *Гастроентерологія: міжвід. зб.* – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
31. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, Л.Ю. Скірда // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
32. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули: под ред. З.Г. Опросной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 2002. – 864 с.
33. Шет С.Г. Неалкогольный стеатогепатит / С.Г. Шет, Ф.Д. Гордон, С. Чопра // *Международный журнал мед. практики*. – 1998. – № 1. – С. 30 – 39.
34. Brunt E.M. Non-alcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // *Sem. Liv. Dis.* – 2001. – Vol. 21. – P. 3 – 16.
35. Moseley R. Liver and biliary tract / R. Moseley // *Curr. Opin Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 19. – P. 181 – 184.
36. Verma S. C-reactive protein comes of age / S. Verma, P.E. Szmitko, P.M. Ridker // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – Vol. 2, № 1. – P. 29-36.

Гарник Т.П., Фролов В.М., Соцька Я.А., Санжаревська І.В. Оцінка ефективності ентеросорбенту на основі діоксида кремнію «Біле вугілля» при лікуванні хворих неалкогольним стеатогепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом і його впливу на концентрацію «середніх молекул», вміст продуктів ліпопероксидації і рівень С-реактивного білка в сироватці крові // *Український медичний альманах*. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 40-46.

Изучено влияние кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» на клинико-биохимические показатели у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ). Установлено, что применение «Белого угля» способствует более быстрому достижению клинико-биохимической ремиссии заболевания. У больных НАСГ, сочетанным с ХНХ отмечается также снижение до нормы уровня «средних молекул», продуктов липопероксидации – малонового диальдегида и диеновых конъюгат, содержания С-реактивного белка в сыворотке крови. Делается вывод о целесообразности и перспективности включения «Белого угля» в комплекс лечебных средств у больных с хронической коморбидной патологией печени и желчного пузыря.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический некалькульозный холецистит, «средние молекулы», липопероксидация, С-реактивный белок, «Белый уголь», лечение.

Гарник Т.П., Фролов В.М., Соцька Я.А., Санжаревська І.В. Оцінка ефективності ентеросорбенту на основі діоксида кремнію «Біле вугілля» при лікуванні хворих неалкогольним стеатогепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом та його впливу на концентрацію «середніх молекул», вміст продуктів ліпопероксидації та рівень С-реактивного білка в сироватці крові // *Український медичний альманах*. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 40-46.

Вивчено вплив кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на клініко-біохімічні показники у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ). Встановлено, що застосування «Білого вугілля» сприяє більш швидкому досягненню клініко-біохімічної ремісії захворювання. У хворих на НАСГ, поєднаний з ХНХ, відзначається також зниження до норми рівня «середніх молекул», продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду і дієнових кон'югат, зміст С-реактивного білка в сироватці крові. Робиться висновок про доцільність і перспективність включення «Білого вугілля» до комплексу лікувальних засобів у хворих з хронічною коморбідною патологією печінки і жовчного міхура.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний некалькульозний холецистит, «середні молекули», ліпопероксидація, С-реактивний білок, «Біле вугілля», лікування.

Garnik T.P., Frolov V.M., Sotskaya Ya.A., Sanzharevska I.V. Evaluation enterosorbent silica-based "White coal" in treating patients with non-alcoholic steatohepatitis, combined with chronic uncalculous cholecystitis and its impact on the concentration of "average molecules", contents products of lipoperoxidation and C-reactive protein in blood serum // *Український медичний альманах*. – 2011. – Том 14, № 5. – С. 40-46.

The effect of silica enterosorbent "White coal" on the clinical and biochemical parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), combined with chronic uncalculous cholecystitis (CUC). Found that the use of "White coal" contributes to more rapid achievement of clinical and biochemical remission. In patients with NASH, combined with CUC also noted reduction to the normal level of "average molecules", lipoperoxidation products - malondialdehyde and diene conjugates, the content of C-reactive protein in serum. A conclusion on the feasibility and prospects of the inclusion of "White coal" in the complex treatment of patients with chronic comorbid disorders of liver and gallbladder.

Keywords: nonalcoholic steatohepatitis, chronic uncalculous cholecystitis, "average molecules", lipoperoxidation, C-reactive protein, "White coal", treatment.

Надійшла 14.06.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак