

Smiyan S. I., Danchak S. V. Корекція ендотоксикозу і синдрому пероксидації у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом = Lipid peroxidation and endotoxemia syndrome correction in patients with gout combined with nonalcoholic steatohepatitis. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(10):191-198. ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.32608>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%2810%29%3A191-198>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/works/661416>  
Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011–2014  
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.  
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 05.08.2015. Revised 05.09.2015. Accepted: 20.10.2015.

**КОРЕКЦІЯ ЕНДОТОКСИКОЗУ І СИНДРОМУ ПЕРОКСИДАЦІЇ У ХВОРИХ НА  
ПОДАГРУ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

**LIPID PEROXIDATION AND ENDOTOXEMIA SYNDROME CORRECTION IN  
PATIENTS WITH GOUT COMBINED WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS**

**S. I. Smiyan, S. V. Danchak**

**Department of Internal Medicine №2**

**(Head of Department. - MD, prof. Smiyan S.I.)**

**Ternopil State Medical University named after I. Gorbachevsky,**

**Communal establishment Ternopil Regional Council**

**"Ternopil University Hospital", Ternopil, Ukraine.**

**Aim.** Patients with gout in 25% cases has signs of liver damage (clinical and instrumental data) and it's proved that metabolic disorders plays main role in this process. **Methods and results.** A 120 patients with gout were examined, the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease confirmed by share wave elastography. Level of superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin, reduced glutathione and malonic dialdehyde where determined to assess the activity of antioxidant protection system and lipid peroxidation. Middle mass molecules indicated endogenous intoxication. **Conclusion.** Patients with gout in combination with nonalcoholic steatohepatitis is characterized by intensification of lipid peroxidation and decrease of antioxidant protection system, accompanied by of endotoxemia syndrome, which manifests with accumulation of lipid peroxidation products with high activity of free radical processes. Influenced by complex of treatment with fortified soy phospholipids and L-glutathione, significantly ( $p < 0.001$ ) reduced lipid peroxidation activity, appeared tendency to normalization of antioxidant protection and reduced the intensity of endotoxemia syndrome.

**Key words: gout, lipid peroxidation, endotoxemia, steatohepatitis.**

Одним із найпоширеніших захворювань із ураженням опорно-рухового апарату у чоловіків та найбільш дискусійним з приводу коморбідної патології захворювань є подагра [1]. За даними наукових джерел, при клініко-інструментальному обстеженні хворих на подагру, ознаки ураження паренхіми печінки спостерігаються у 25 % випадків, причому у формуванні хронічної патології гепатобіліарної системи домінуюча роль належить саме метаболічним порушенням [2,3,4]. В патогенезі хронічних уражень печінки певну роль відіграє також активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), що являє собою одну із причин розбалансування регуляції гомеостазу [5,6] та зумовлює в свою чергу появу більш серйозних метаболічних порушень [7,8,10]. Зміна окисно-відновного потенціалу в гепатоцитах є причиною виникнення цілого ряду порушень обміну речовин, що в свою чергу погіршують перебіг основного захворювання [6,8].

Відомо, що при багатьох захворюваннях, при яких має місце накопичення в організмі кінцевих та проміжних продуктів метаболізму, в тому числі і при подагрі, відбувається накопичення ендогенних токсичних продуктів, що в свою чергу, за умови ураження печінки та порушення її детоксикаційної функції, може призводити до запуску механізмів ендотоксичної агресії [7].

При розробці підходів до лікування хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом нашу увагу привернула можливість використання в комплексі терапевтичних засобів комбінації препаратів знежирених збагачених соєвих фосфоліпідів (300 мг) та L-глутатіону (250 мг).

**Мета дослідження** – вивчити стан ендотоксикозу і синдрому пероксидації у хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом і вивчити вплив комбінованої терапії збагачених соєвих фосфоліпідів та L-глутатіону на них.

#### **Матеріали і методи**

Для реалізації мети було обстежено 120 хворих на первинну подагру, що перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні КЗТОР «ГУЛ» в період з 2012-2014рр.

Діагноз подагри верифіковано згідно існуючих настанов і наказу МОЗ України від 12.10.2006 р., № 676. Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації(AGA) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD). У дослідження включено хворих, вік яких

більший 18 років, підтверджений діагноз подагри та отримана інформативна згода пацієнта.

Критеріями виключення були наявність в анамнезі чи на момент огляду хронічних вірусних гепатитів В і С, автоімунного та медикаментозного гепатиту і алкогольного ураження печінки (верифікований діагноз «алкогольного захворювання печінки», або встановлено щоденне вживання алкоголю в високих дозах ( $\geq 40$ г етанолу для чоловіків)).

Для оцінки активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали рівні супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), церулоплазміну (ЦП), відновленого глутатіону (ВГ) та малонового діальдегіду (МДА). Для оцінки процесу ендогенної інтоксикації в клінічній практиці використовували метод визначення рівня молекул середньої маси (МСМ) в плазмі крові в модифікації Н.І. Габрієляна та співавторів (1984р.).

Для візуалізації змін печінкової паренхіми усім хворим проводилось ультразвукове дослідження за допомогою В-режиму із одночасною еластографією методом SWEI (59 хворим) на апараті Ultima PA («Радмир» ДП АТ НДІРІ, Харків, Україна) з датчиком конвексного формату на частотах 2-5 МГц на глибині 10-50 мм від капсули. Після цього із зазначених вимірів визначалась медіана, що характеризувала жорсткість печінки в кілопаскалях (кПа).

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакету програм SPSS версії 17.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлені у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ( $M \pm SD$ ), якісні – у %. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

Хворі, що взяли участь у дослідженні, були поділені на дві групи, зокрема, без ураження печінки (Група I) до якої увійшло 52(43,3%) хворих, та з її ураженням (Група II), відповідно 68 (56,7%) осіб. Пацієнти II групи розділили на дві підгрупи шляхом рандомізації для проведення лікування, зокрема ІА ( $n=27$  (22.5%)) та ІВ ( $n=41$ (34.2%)). Хворі групи А отримували стандартну терапію, групи В отримували збагачені соєві фосфоліпіди по 2 капсули (300 мг) тричі на добу до їжі, запиваючи їх достатньою кількістю рідини та L-глутатіон (250 мг) двічі на добу на протязі 30 днів.

### **Результати та обговорення**

З метою вивчення уражень печінки всім хворим було виконано ультразвукове дослідження в В-режимі та еластографію хвилі зсуву. При обстеженні в В-режимі у 52 (43,3 %) пацієнтів печінка була не збільшеною, середньозернистої однорідної ехоструктури, була незміненою та мала однорідну будову. У 68 (56,7%) осіб виявлено збільшення розмірів печінки, середньозернисту підвищену однорідну її ехоструктуру,

«збіднення» судинного малюнка, «нечіткість» судинної мережі та дистальне загасання ультразвуку. При виконанні еластографії методом SWEI у 19 пацієнтів показники жорсткості становили 4,68 кПа, паренхіма картувалась синім кольором. У 40 обстежених середнє значення жорсткості печінки становило 7,82 кПа.

Згідно із сучасними уявленнями, порушення співвідношень між системами ПОЛ та АОЗ є однією з ланок патогенезу ураження печінки [7]. Процеси ПОЛ зумовлюють постійне оновлення ліпідного складу мембран, порушення ж останнього на будь-якому етапі загрожує ушкодженням клітин [4]. Система АОЗ підтримує первинний баланс між процесами оновлення та розпаду перекисних сполук та перешкоджає накопиченню токсичних продуктів окиснення. Для оцінки вищенаведених станів проведений аналіз серед пацієнтів без та з ураженням печінки (табл.1).

Таблиця 1

Показники ПОЛ і АОЗ у хворих на подагру та НАЖХП до лікування

| Показники  | I група<br>n=52 | II група<br>n=68 | P      |
|--|-----------------|------------------|--------|
| МДА, мкмоль/л  | 2,82±0,08       | 6,27±0,13        | <0,001 |
| СОД, ум.од   | 62,49±0,24      | 44,90±0,70       | <0,001 |
| ЦП, мг/л   | 245,35±0,23     | 494,82±8,86      | <0,001 |
| Каталаза, кат/л  | 16,25±0,15      | 55,95±0,61       | <0,001 |
| Оксипролін, мкмоль/л   | 40,79±1,50      | 41,09±0,66       | <0,001 |
| SH-гр, мкмоль/л  | 60,48±0,18      | 47,16±0,71       | <0,001 |
| Примітка. P – вірогідність різниці показників між групами хворих без та з ураженням печінки (p<0,001). |                 |                  |        |

Опираючись на вищенаведені результати підрахунків проведених у групах обстежених, можна припустити, що в обох випадках розвивались суттєві порушення рівноваги в системах ПОЛ та АОЗ.

Інтенсивність пероксидації ліпідів визначали за вмістом МДА, що є проміжним продуктом окиснення і основним показником активації процесів ПОЛ. Потрібно зауважити, що в групі пацієнтів з супутнім ураженням печінки цей показник перевищував аналогічний в групі порівняння в 2,22 рази, що свідчить про більш виражену інтенсивність процесів ПОЛ у цій категорії пацієнтів. Причому слід зауважити той факт, що серед осіб I групи МДА не перевищував гранично допустимі норми.

Визначаючи вміст основних ферментів антиоксидантної системи захисту встановлено, що вміст СОД за умови супутньої патології печінки знизився в 1,39 рази, а

це в свою чергу свідчить про виснаження внутрішньоклітинних антиокислюючих ферментів поряд із активізацією процесів ПОЛ.

Інтенсифікація ПОЛ в поєднанні з пригніченням внутрішньоклітинних ензимів АОСЗ в свою чергу викликало підвищення синтезу позаклітинних ферментів систем захисту. Це в свою чергу проявилось суттєвим (в 2,02 рази) підвищенням синтезу ЦП в II групі пацієнтів, в порівнянні з особами без супутньої патології печінки.

При дослідженні рівня каталази у групі II, спостерігалось його підвищення відносно осіб без супутнього ураження печінки у 3,44 рази із одночасним зниженням SH-груп в 1,28 рази.

Для оцінки рівня ендогенної інтоксикації визначали вміст МСМ 254 та МСМ 280. Дослідження останніх довели наявність виражених порушень цих показників у хворих з супутньою патологією печінки (табл.2).

Таблиця 2

Стан ендотоксикозу у хворих на подагру в поєднанні з НАЖХП

| Показники  | I група<br>n=52 | II група<br>n=68 | P      |
|--|-----------------|------------------|--------|
| МСМ 254,<br>ум.од.   | 333,66±0,23     | 557,60±11,15     | <0,001 |
| МСМ 280,<br>ум.од.   | 147,75±0,11     | 241,30±7,07      | <0,001 |
| Примітка. P – вірогідність різниці показників між групами хворих до та після лікування у двох групах обстежуваних. |                 |                  |        |

Вивчення розбіжностей показників молекул середньої маси констатувало суттєве зростання рівня останніх серед осіб з НАЖХП, зокрема МСМ 254 зросли в 1,67 рази та МСМ 280 в 1,63 рази в порівнянні з пацієнтами без супутнього ураження печінки. Потрібно відмітити, що в категорії осіб без супутнього ураження печінки МСМ 254 та МСМ 280 не перевищували гранично допустимих значень.

Подальшим етапом нашого дослідження було оцінити ефективність збагачених соєвих фосфоліпідів та L-глутатіону в комплексній терапії подагри в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

Вивчення стану ПОЛ та АОСЗ після проведеного лікування виявило суттєві відмінності в зміні динаміки досліджуваних показників (табл.3).

Проведений аналіз МДА після проведеного лікування свідчить про достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження його концентрації в плазмі крові в 1,20 рази серед осіб групи ПВ, в порівнянні з групою ПА. Також потрібно відмітити недосягання контрольних значень групи цього показника у обох групах обстежуваних.

Проведений в подальшому аналіз СОД після призначеної схеми лікування засвідчив достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення його концентрації в плазмі крові в 1,14 рази серед осіб групи ПВ.

Таблиця 3

Показники ПОЛ і АОСЗ у хворих на подагру та НАЖХП після лікування

| Показники   | ПА<br>n=27   |                 |        | ПВ<br>n=41   |                 |        |
|---|--------------|-----------------|--------|--------------|-----------------|--------|
|   | до лікування | після лікування | P      | до лікування | після лікування | P      |
| МДА, мкмоль/л   | 6,01±0,20    | 5,93±0,19       | 0,009  | 6,44±0,16    | 5,37±0,17       | <0,001 |
| СОД, ум.од  | 43,40±0,99   | 44,14±1,13      | <0,001 | 45,90±0,94   | 52,52±0,79      | <0,001 |
| ЦП, мг/л  | 485,36±15,21 | 484,49±15,22    | <0,001 | 501,05±10,81 | 489,83±10,82    | <0,001 |
| Каталаза, кат/л   | 56,20±0,96   | 55,52±0,96      | <0,001 | 55,78±0,79   | 47,94±0,91      | 0,753  |
| Оксипролін  | 42,03±0,97   | 41,33±0,98      | <0,001 | 40,47±0,90   | 33,33±1,03      | <0,001 |
| ГВ, ммоль/л   | 47,22±0,96   | 47,71±0,96      | 0,001  | 47,12±1,01   | 52,44±0,92      | <0,001 |
| Примітка. P – вірогідність різниці показників між групами хворих без та з модифікованою терапією ( $p < 0,001$ ). |              |                 |        |              |                 |        |

Достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення ЦП під впливом модифікованої терапії відобразилось зменшенням останнього в 1,02 рази, чого не відмічалось серед пацієнтів групи ПА.

Достовірне ( $p < 0,001$ ) зменшення рівня каталази відмічалось в групі В (в 1,16 рази) в порівнянні з групою А. Щодо значень рівнів оксипроліну та SH-груп, то і в цьому

випадку констатувалась достовірна динаміка останніх, що проявилась зменшенням оксипроліну в 1,21 рази та зростанням концентрації вільного глутатіону в 1,11 рази.

Аналіз синдрому ендотоксемії після проведеного лікування у групах А та В констатував достовірне зниження МСМ 254 та МСМ 280 серед осіб які приймали модифіковану терапію (табл.4).

Порівнюючи рівні молекул середньої маси у групах ІА та ІВ, суттєвих розбіжностей між значеннями показників до початку лікування не виявлено. Серед осіб групи ІА, що отримували стандартне лікування суттєвої динаміки змін показників не встановлено. Достовірне ( $p < 0,001$ ) зниження МСМ 254 та МСМ 280 констатовано серед пацієнтів групи ІВ, що отримували модифіковану терапію.

Таблиця 4

Динаміка ендотоксикозу після проведеного лікування

| Показники   | І група<br>n=27 |                 |        | ІІ група<br>n=41 |                 |        |
|---|-----------------|-----------------|--------|------------------|-----------------|--------|
|   | до лікування    | після лікування | Р      | до лікування     | після лікування | Р      |
| МСМ 254,<br>ум.од.  | 549,65±15,40    | 548,55±15,38    | <0,001 | 562,84±15,56     | 555,91±15,68    | <0,001 |
| МСМ 280,<br>ум.од.  | 243,32±9,55     | 242,56±9,57     | <0,001 | 240,43±10,22     | 235,09±10,12    | <0,001 |
| Примітка. Р – вірогідність різниці показників між групами хворих без та з модифікованою терапією ( $p < 0,001$ ). |                 |                 |        |                  |                 |        |

### Висновки

1. У хворих на подагру в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом спостерігається інтенсифікація процесів ПОЛ та зниження активності АОСЗ, що супроводжується синдромом ендотоксемії, який проявляється накопиченням токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів на тлі високої активності вільнорадикальних процесів.

2. Під впливом комплексного лікування з використанням збагачених соєвих фосфоліпідів та L-глутатіону, достовірно ( $p < 0,001$ ) знизилась активність перекисного окиснення ліпідів, відмічено тенденцію до нормалізації показників антиоксидантного захисту та зниження інтенсивності ендотоксемії.

### Список літератури:

1. Gustafsson D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // *BMC Nephrol.* – 2013.– 14:164.
2. Metabolic therapy: lessons from liver diseases / C.GarciaRuiz, M.Mari, A.Colell [et al.]// *Curr. Pharm. Des.* — 2011. — Vol. 17, № 35. — P.393-344.
3. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Triglycerides, and High-Density Lipoprotein Cholesterol and to Hepatic Steatosis / T. Keenan, M. J. Blaha, K. Nasir [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – №110(12). – P. 1787–1792.
4. Neuschwander-Tetri B. A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites / B. A. Neuschwander-Tetri// *Hepatology.* – 2010. – № 52. –P. 774-788.
5. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX / D. Verzola, E. Ratto, B. Villaggio [et al.] // *PLoS ONE.*– 2014.– vol. 9, №12.– ID e115210.
6. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension / S. Cuevas, V. A. Villar, P. A. Jose, I. Armando // *International Journal of Molecular Sciences.*– 2013.– Vol. 14, № 9. — P. 17553–17572.
7. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger-mediated mitochondrial calcium overload / Q. Hong, K. Qi, Z. Feng [et al.] // *Cell Calcium.*– 2012.– Vol. 51, № 5. —P. 402–410.
8. S. I. Dikalov. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension and / S. I. Dikalov, Z. Ungvari // *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology.*– 2013.– Vol. 305, № 10. —P. 1417–1427.
9. Jomova, K. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease / Jomova, K., Valko, M. // *Toxicology.* – 2011.–P. 65-87.
10. Temporal metabolic profiling of plasma during endotoxemia in humans / Kamisoglu K., Sleight K.E., Calvano S.E. // *Shock.*– 2013.–№ 40.–P.519-526.