

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ**І. М. Гавриш**

*Івано-Франківський національний медичний університет; 76018,
м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; e-mail: Gavryshiryna@ukr.net*

Цироз печінки часто супроводжуються розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється зростанням рівня середньо-молекулярних пептидів обох фракцій на фоні зниження нуклеотидно-пептидного індексу та зростанням рівня аміаку. Включення до комплексного лікування обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника препарату лакто-та біфідобактерій («Біфілакт екстра») та гідрогелю метилкремнієвої кислоти («Ентеросгель») призвело до нормалізації рівня даних показників, ліквідації синдрому ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: *цироз печінки, середньо-молекулярні пептиди, рівень аміаку, синдром ендогенної інтоксикації, препарат лакто-та біфідобактерій, гідрогель метилкремнієвої кислоти.*

Вступ

Як в Україні, так і в усьому світі спостерігається тенденція до росту захворювань печінки, їх прогресуючого перебігу з формуванням цирозу печінки (ЦП) [1]. Захворювання печінки часто супроводжуються розвитком синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), що клінічно проявляється загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності та апетиту [2]. Важливе місце в патогенезі синдрому ендогенної інтоксикації належить мікробному фактору, зокрема їх екзо-і ендотоксинам. Дистальні відділи кишечника є природнім резервуаром грамнегативних мікроорганізмів та їх ендотоксинів [3]. Основну роль при цьому, як доказано останнім часом, відіграють ліпополісахариди грамнегативної мікрофлори кишечного біоценозу. В фізіологічних умовах через печінку проходить близько 95% кишечних ліпополісахаридів, де вони практично повністю елімінуються системою Купферівських клітин. Клітини Купфера володіють здатністю до фагоцитозу, переробки антигенів, а також до утворення різних білків, ферментів, цитокінів та інших медіаторів. Завдяки фагоцитарній активності клітини Купфера видаляють кишкові бактерії та нейтралізують ендотоксини, що поступили в кров з кишечника [4]. Залишки зруйнованих клітин, віруси, білки та різні частинки, що знаходяться в крові, також піддаються фагоцитозу. При ЦП порушується кооперативна взаємодія клітинних популяцій, що приймають участь у детоксикації, що призводить до збільшення поступлення ендотоксину в системну циркуляцію. Крім

того, у хворих на ЦП велика кількість ендотоксину попадає в загальний кровотік в обхід синусоїдів по внутрі-і позапечінкових портосистемних шунтах внаслідок синдрому портальної гіпертензії і в зв'язку з транслокацією кишечних бактерій і їх токсинів за межі кишки [5, 6]. І чим більше виражена портальна гіпертензія, тим більше нейротоксинів, минаючи печінку, потрапляють у велике коло кровообігу, викликаючи СЕІ та портальну енцефалопатію [7].

Наявність СЕІ у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника потребує розробки нових схем лікування. Тому нашу увагу привернула можливість використання в комплексі терапевтичних засобів комбінації препарату лакто-та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти.

Метою роботи було вивчення впливу препарату лакто-та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти на рівень середньо-молекулярних пептидів та аміаку у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 65 хворих на ЦП різного генезу та 15 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Обстежені були пацієнтами гастроентерологічного відділення МКЛ №1 м. Івано-Франківська. За статтю всі обстежені хворі розподілялися наступним чином: 15 хворих були жінки (23,1%) та 50 хворих – чоловіки (76,9%). Співвідношення чоловіків до жінок становить 4,3:1. Середній вік хворих – $47,7 \pm 0,82$ роки, при цьому переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а й соціальне значення проблеми діагностики і лікування ЦП. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 10 років (середня тривалість $4,38 \pm 2,38$). У діагностиці ЦП використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів у Лос-Анджелесі в 1994 році та МКХ-10. Діагноз ЦП верифіковано за даними клінічного (скарги, анамнез, фізикальні дані) та лабораторно-інструментального обстеження згідно з наказом МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.

Діагностика вірусного ЦП включала визначення маркерів вірусного гепатиту В і С згідно із алгоритмами діагностики. Алкогольне ураження печінки діагностували на основі: даних про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50 г у перерахунку на етанол упродовж 2-5 років, результатів опитувальника Європейської гастроентерологічної асоціації (CAGE), клінічних і біохімічних проявів ураження печінки, виявлення стигм хронічного алкоголізму, наявність у частини хворих характерних лабораторних даних (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня амінотрансфераз). Бактеріологічне дослідження калу проводили за загальноприйнятим мікробіологічним методом [8, 9, 10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали у динаміці рівень аміаку та середньо-молекулярних пептидів (СМП) в сироватці крові за методом Н.І. Габрієлян (1981) [11].

Хворі були розподілені на 2 групи:

-пацієнти 1-ї групи (група порівняння) у складі 33 чоловік отримували базове лікування з включенням гепатопротекторів, ентеросорбентів, метаболічної та інфузійної терапії, вітамінотерапії, при потребі сечогінних;

-пацієнти 2-ї групи (основна група) у складі 32 чоловік на фоні базової терапії отримувала препарат лакто-та біфідобактерій та гідрогель метилкремніевої кислоти.

Контрольну групу сформували 15 практично здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерію Стьюдента. Різницю міжпоказниками вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В обстежених хворих переважали прояви астеновегетативного синдрому. Наявність астеновегетативного синдрому спостерігалась у 91,5% хворих та проявлялась загальною слабкістю, низькою працездатністю, підвищеною втомлюваністю, психоемоційною лабільністю, головним болем та зниженням маси тіла. Виникнення астеновегетативного синдрому пов'язано з накопиченням не знешкоджених печінкою токсичних продуктів катаболізму білків, ендо-та екзотоксинів, середньо-молекулярних пептидів, недоокислених продуктів вуглеводного обміну, що потрапляють в системний кровообіг, і є клінічним відображенням синдрому ендогенної інтоксикації.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у всіх обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника ще до початку лікування мали місце суттєві порушення з боку лабораторних показників. Вони полягали у підвищенні рівня обох фракцій СМП в сироватці крові у обстежених пацієнтів обох груп, а саме: пептидних (СМП₂₅₄) на 58,3% (до $0,334 \pm 0,010$ ум.од.) та на 64,5% (до $0,347 \pm 0,011$ ум.од.) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) на 38,4% (до $0,411 \pm 0,011$ ум.од.) та на 48,1% (до $0,440 \pm 0,009$ ум.од.) у першій та другій групах відповідно ($p < 0,05$). Ці показники вірогідно відрізнялися від рівня у здорових осіб – відповідно $0,211 \pm 0,013$ та $0,297 \pm 0,015$ ум.од. На фоні цього спостерігалось зниження нуклеотидно-пептидного індексу до 1,23 та 1,27 у обстежених хворих обох груп відповідно проти 1,41 у здорових осіб. Також спостерігали підвищення в 3,8 рази рівня аміаку крові у пацієнтів першої групи та 3,9 рази у пацієнтів другої групи (табл. 1).

Отже, у всіх обстежених пацієнтів до лікування мав місце синдром ендогенної інтоксикації, що проявлявся істотним підвищенням рівня аміаку та СМП обох фракцій у сироватці крові.

Після проведеного лікування прояви астено-вегетативного синдрому спостерігали у 41% хворих, що отримували базове лікування та у

13,2% хворих, які на фоні базової терапії отримувала препарат лакто-та біфідобактерій та гідрогель метилкремніевої кислоти.

Таблиця 1. Рівень СМП₂₅₄, СМП₂₈₀ та аміаку у хворих до початку лікування (M±m)

Показники	Контрольна група (n=15)	Перша група (n=33)	Друга група (n=32)
СМП ₂₅₄ , ум.од.	0,211±0,013	0,334±0,010*	0,347±0,011*
СМП ₂₈₀ , ум.од.	0,297±0,015	0,411±0,011*	0,440±0,009*
СМП ₂₈₀ /СМП ₂₅₄	1,41	1,23	1,27
Аміак, кммоль/л	23,5±2,3	89,5±3,5	92,5±8,6

Примітка: * – достовірність відмінності від контролю, p<0,05; n – кількість хворих

Таблиця 2. Динаміка вмісту СМП₂₅₄, СМП₂₈₀ та аміаку у хворих після проведеного лікування (M±m)

Показники	Перша група (n=33)		Друга група (n=32)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СМП ₂₅₄ , ум.од.	0,334±0,010	0,289±0,008*	0,347±0,011	0,234±0,005*
СМП ₂₈₀ , ум.од.	0,411±0,011	0,374±0,001*	0,440±0,009	0,324±0,010*
СМП ₂₈₀ /СМП ₂₅₄	1,23	1,29	1,27	1,38
Аміак, кммоль/л	89,5±3,5	54,8±2,1*	92,5±8,6	43,7±2,6*

Примітка: * – достовірність відмінності від показника до лікування, p<0,05; n – кількість хворих

Як видно з табл. 2, після проведеного лікування у хворих першої групи рівень СМП₂₅₄ знизився на 13,48%, а СМП₂₈₀ – на 9,01%, (p<0,05) відносно їх рівня до лікування. У хворих першої групи також спостерігається зростання нуклеотидно-пептидного індексу до 1,29. На фоні проведеного лікування в даній групі рівень аміаку достовірно знизився в 1,6 раз (до 54,8±2,1 кммоль/л, p<0,05). Враховуючи ці дані можна говорити лише про тенденцію до зниження кількості ендогенних токсинів у організмі під впливом базового лікування.

Після проведеного курсу лікування із застосуванням в комплексній терапії препарату лакто-та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти було відмічено достовірне зниження рівня СМП₂₅₄ на 32,57%, а СМП₂₈₀ – 26,37% (p<0,05). У другій групі спостерігається зростання нуклеотидно-пептидного індексу до 1,38. На фоні проведеного лікування в пацієнтів другої групи рівень аміаку достовірно знизився в 2,1 рази (до 43,7±2,6 кммоль/л). Все це вказує на вищу ефективність схеми лікування із застосуванням препарату лакто-та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти, ніж стандартної базової терапії.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника мають місце суттєві зміни біохімічних показників, а саме підвищення рівня аміаку та обох фракцій СМП на фоні зниження нуклеотидно-пептидного індексу в сироватці крові, що свідчить про наявність СЕІ у досліджуваних хворих.

2. Включення до комплексного лікування обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника препарату лакто-та біфідобактерій та гідрогелю метилкремнієвої кислоти призводило до нормалізації рівня даних показників, ліквідації СЕІ.

Література

1. Нейко Є.М. Сучасні погляди на цироз печінки / Є.М. Нейко, О.А. Шаповал // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т.13, №4. – С. 140-142.
2. Круглова О.В. Вплив еукарбону на рівень «середніх молекул» у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з дисбіозом кишечника / О.В. Круглова, В.О. Терьошин // Український медичний альманах. – 2010. – Т.13, №6. – С. 205-206.
3. Харченко Н.В. Эндотоксинемия при циррозе печени: механизмы развития и пути коррекции / Н.В. Харченко, Н.Д. Опанасюк, Г.А. Анохина [та ін.] // Проблемы непрерывной медицинской освіти та науки. – 2011. – №1. – С. 60-64.
4. Сірчак Є.С. Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у хворих з ускладненими формами цирозу печінки / Є.С. Сірчак, Н.М. Маляр, В.І. Русин. // Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». – Дніпропетровськ, 2012. – Вип. 46. – С. 151-162.
5. Умерова А.Р. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и цирозах печени. Патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутрішні хвороби» / А.Р. Умерова. – Астрахань, 2010. – 39 с.
6. Rao R.K. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease / R.K. Rao, A. Seth and P. Sheth // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2004. – №286. – P. 881-884.
7. Русин В.І. Прояви гепатогенної енцефалопатії в залежності від ступеня печінкової недостатності та дисбіозу / В.І. Русин, В.В. Авдєєв, Н.В. Пошегорова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – №1. – С. 58-61.
8. Лобанець Н.В. Розробка клініко – лабораторного комплексу для підтвердження алкогольної етіології у хворих на цироз печінки / Н.В. Лобанець // Вісник наукових досліджень. – 2010. – №2. – С. 109-112.
9. Євстігнєєв І.В. Хронічні хвороби печінки: проблеми прогресування цирозу / І.В. Євстігнєєв, В.І. Чорний, В.І. Капшученко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2(40). – С. 103-107.

10. Патратій М.В. Дисбактеріоз кишечника: клініка, діагностика, шляхи корекції / М.В. Патратій, В.П. Пішак, В.О. Калугін [та ін.] // Чернівці. – 2006. – С. 112.
11. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 13-18.

Стаття надійшла до редакційної колегії 21.12.2013 р.

Рекомендовано до друку д.м.н., професором Міщук В.Г., д.м.н., професором Федівим О.І. (м. Чернівці)

ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENS WITH LIVER CIRRHOSIS

I. M. Gavrysh

Ivano-Frankivs'k national medical university; 76018, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2; e-mail: Gavryshiryna@ukr.net

Cirrhosis often accompanied by the development syndrome of endogenous intoxication, manifested increasing level of medium molecular peptides both factions on a background of a nucleotide-peptide index and increasing level of ammonia. Inclusion in the complex treatment the patients with liver cirrhosis combined with intestinal dysbiosis medication of Lactobacillus and Bifidobacterium and Methylsiliconic acid hydrogel led to normalization of these indicators, the elimination syndrome of endogenous intoxication.

Keywords: *liver cirrhosis, medium molecular peptides, ammonia level, syndrome of endogenous intoxication, medication of Lactobacillus and Bifidobacterium, Methylsiliconic acid hydrogel.*