

хронічний лікарський гепатит, який характеризувався некротично-запальними змінами і центрлобулярним фіброзом.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH DRUG-INDUCED HEPATITIS DUE THE TREATMENT WITH ANTI-TB DRUGS

N. B. Gubergrits, A. E. Klochkov, I. V. Vasilenko
Donetsk National Medical University n.a. M.Gorky

The article presents the authors' own data. They've analyzed the puncture liver biopsy results of the 28 patients with various forms of lung TB. All patients received anti-TB drugs, which caused the development of drug-induced hepatitis of varying severity. For mild hepatitis it was typical hepatocytes discomplexation, the damage of arteries may occur. Marked centrobular damage of hepatocytes — in more severe changes. In cases of prolonged intake of anti-TB drugs chronic drug-induced hepatitis develops, it is characterized with the necrotic-inflammatory changes and centrobular fibrosis.

УДК 616.37-002-036.12+612.015.13]-056.7

Роль нарушения равновесия «протеазы-антипротеазы» в патогенезе хронического панкреатита

А.Э. Дорофеев, В.С. Хорунжая

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

В структуре заболеваний органов пищеварения хроническому панкреатиту (ХП) принадлежит особое место в связи с многообразием этиологических факторов, сложностью патогенеза, трудностями диагностики и лечения. Рост заболеваемости ХП в последние годы обусловлен увеличением количества лиц, злоупотребляющих алкоголем и курением,

изменениями в характере питания - преобладанием в рационе высококалорийных, рафинированных продуктов, снижением доли натуральных компонентов, и др.

В разных странах ХП встречается с частотой от 0,2 до 0,68%. За последние 30 лет в мире отмечено более чем двукратное увеличение количества больных хроническим и острым панкреатитом, а первичная инвалидизация пациентов достигает 15%. Отмечают, что в конце XX века распространенность ХП достигла 45,5 на 100 тыс. населения среди мужчин и 12,4 на 100 тыс. – у женщин; при аутопсии ХП выявляют у 0,04-5,0% умерших [1, 2]. Установлено, что в Украине среди всех заболеваний пищеварительного тракта самые высокие темпы прироста достигла патология ПЖ, распространенность которой за последние 9 лет увеличилась на 118,6% [3].

Общеустановленным факторами развития, хронизации, рецидива и обострения ХП являются нарушение равновесия «протеазы-антипротеазы», дисбаланс работы антиоксидантной системы и микроциркуляторные нарушения [1, 3].

Механизм нарушения антипротеолитической защиты заключается в том, что при любой форме ХП воспалительный процесс в поджелудочной железе (ПЖ) чаще всего начинается с внутриацинарной активации трипсина из трипсиногена; оказывая деструктивное влияние на окружающие ткани, трипсин одновременно стимулирует нейтрофилы, которые первыми устремляются в очаг воспаления, где выделяют лизосомальные ферменты и оксиданты. Нейтрофильная эластаза, кроме эластина, повреждает эндотелиальные клетки сосудов и протоков ПЖ. Реструктуризируются тканевые и плазменные белки (в том числе и факторы свертывания, фибринолиза, комплемента и калликреиновой системы). Таким образом, на фоне дисбаланса протеаз и их ингибиторов может возникнуть нарушение микроциркуляции с локальной ишемией ацинусов. В условиях ремиссии панкреатические протеазы немедленно связываются ингибиторами (альфа1-антитрипсином (ААТ), альфа-2-макроглобулином, и др.), и их активные формы в крови

не определяются. Нарушение системы протеолиз-антипротеолиз у таких больных (особенно у курящих, где может иметь место угнетение экспрессии ААТ), может привести не только к усилению панкреатической деструкции, но и к изменениям резистентности организма, что является важным звеном в патогенезе заболеваний органов пищеварения. Параллельно с этим в очаге воспаления в избытке начинают выделяться оксиданты, начинается процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), в результате которого повреждается липидный слой мембран, происходит модификация мембранных белков, что способствует нарушению микроциркуляции и метаболических процессов, что в свою очередь, определяет последующую деструкцию ткани ПЖ. Дальнейший этап – развитие фиброза. Так патогенетически сочетанно свободные радикалы и агрессивные протеолитические ферменты участвуют в обострении ХП [3-4].

Поэтому изучение антипротеолитической активности у пациентов, страдающих ХП, влияние возможно сниженного содержания ААТ на течение основного заболевания представляется весьма актуальным.

ААТ имеет большое значение в регуляции важнейших физиологических процессов - фибринолиза, репарации тканей, иммунного ответа и других ключевых процессов гомеостаза. Даже минимальные нарушения в системе протеолитических ферментов и их ингибиторов могут привести к возникновению различных патологических состояний. Помимо способности ингибировать трипсин, ААТ также ингибирует большинство нейтрофильных сериновых протеаз. Кроме антипротеазной активности, ААТ также нейтрализует дефензины нейтрофилов, лейкотриен В₄ и интерлейкин 8 (IL8), которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаге воспаления. Более того, ААТ регулирует адгезию нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов – необходимый компонент инициации апоптоза – и, следовательно, может играть важную роль в разрешении воспаления. Кроме вышеперечисленных свойств, ААТ, благодаря 9 метиониновым

радикалам, является мощным антиоксидантом [5], а оксидативный стресс, вызванный активацией процессов свободнорадикального окисления липидов, является доказанным фактором патогенеза ХП.

Дефицит ААТ выявляется у 1 из 2000-6000 индивидуумов, примерно с такой же частотой наследуются муковисцидоз и сахарный диабет 1 типа. Установлено, что примерно 100000 человек имеют тяжелый дефицит ААТ, а около 25 млн. являются носителями дефицитного гена [6]. На сегодняшний день нет четких эпидемиологических данных относительно распространенности среди жителей Украины дефицита ААТ.

Все аллели, несущие ген ААТ, получили название системы ингибиторов протеаз (Pi-системы). Большинство генетических вариантов ААТ не имеют клинического значения, но около 30 из них вызывают патологические проявления. В белой этнической расе наиболее распространены (примерно у 90% людей) M-варианты гена α 1-Pi, все они ассоциированы с нормальным сывороточным уровнем ААТ. Наиболее часто встречающимися дефицитными аллелями являются PiS (которые наследуются с частотой 0,02-0,03% и проявляются умеренным снижением ААТ - экспрессируют примерно 50-60% ААТ) и PiZ, которые экспрессируют примерно 10-20% ААТ. Гомозиготное наследование Z-аллеля сопровождается наиболее низким содержанием ААТ в сыворотке и встречается в белой популяции с частотой 0,01-0,03% [7].

Цель исследования: изучить сывороточный уровень ААТ и его генотип у пациентов с ХП.

Материалы и методы. Исследованы 27 пациентов с ХП в возрасте от 29 до 72 лет (средний возраст $(46,8 \pm 1,1)$ лет), из них 6 (22,2%) женщин и 21 (77,8%) мужчин. Мужчины преобладали во всех возрастных категориях. 4 мужчин (14,8%) употребляли алкоголь в количестве 50 г/сут и более в пересчете на чистый этанол в течение в среднем 5,5 лет. Длительность течения ХП у обследованных пациентов колебалась от 2 до 18 лет. Сывороточный уровень ААТ определяли с помощью иммуноферментного анализа. У всех больных проводилось генотипирование S- и Z-дефицитных

аллелей методом полимеразной цепной реакции из высушенных образцов крови в Национальном институте туберкулеза и болезней легких (Варшава, Польша). Производились ФЭГДС, УЗИ ОБП и почек, а также обязательные общеклинические анализы.

Результаты исследования. Распределение генотипа ААТ продемонстрировало достоверное преобладание РiММ варианта над остальными – он был выявлен у 24 больных (88,9%), $p < 0,01$. У трех пациентов из 6 с низким или пограничным уровнем ААТ выявлены гетерозиготы (генотипы РiМS and РiМZ). В зависимости от концентрации ААТ в сыворотке все больные были разделены на 3 группы. Первая группа - с низким уровнем ААТ (менее 100 мг/дл), во вторую группу включили больных с пограничными значениями ААТ (100-120 мг/дл), третью группу составили лица с нормальным уровнем этого фермента (120-200 мг/дл). Два (7,4%) пациента, у которых были выявлены генотипы РiМZ и РiММ, оказались с низким сывороточным уровнем ААТ. Вторую группу составили 4 больных (14,8%), из них у 3 оказался генотип РiММ, у 1 – генотип РiМZ. В группу с нормальным уровнем ААТ вошел 21 больной (77,8%), из них у 1 – генотип РiМS, у 20 – генотип РiММ.

Выводы.

Наши исследования показали, что среди больных ХП встречаются лица, среди которых патология органов пищеварения сопряжена с дефицитом ААТ. Мы предполагаем умеренную, но не доминирующую роль дефицита ААТ в течении ХП. Возможно, что дефицитный гетерозиготный генотип этого ингибитора протеаз делает поджелудочную железу более уязвимой перед действием различных этиологических агентов (например, алкоголя). Ранняя диагностика дефицита ААТ, важна потому, что позволяет провести семейные исследования с целью ранней диагностики дефицита ААТ и возможной предрасположенности к развитию ХП у других членов семей.

1. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина – 2007. – №1. – С. 16–20.

2. *Губерґриц Н.Б.* Основные направления в реабилитации больных хроническим панкреатитом / *Н.Б. Губерґриц* / Здоровя України – 2008. – Т.19, №1. – С. 60–61.
3. *Лопаткина Т.Н.* Хронический панкреатит: факторы риска, прогнози лечение / *Т.Н. Лопаткина* // Клиническая фармакология и терапия – 2005. – Т.14, № 1. – С. 21–26.
4. *Мельниченко Л.Я.* Хронический панкреатит: этиология, патогенез, классификация / *Л.Я. Мельниченко* // Doctor – 2006. – №3-4. – С. 60–63.
5. *Stoller J.K.* Alpha1-antitrypsin deficiency / *J.K. Stoller, L.S. Aboussouan* // Lancet – 2005. – V. 365, № 9478. – P. 2225–36.
6. *Stoller JK* A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency / *J.K. Stoller, L.S. Aboussouan* // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 185, №3. – P. 246–59.
7. *Vidal R.* Guidelines for the diagnosis and management of Alpha1-Antitrypsin deficiency / *R. Vidal, I. Blanco, F. Casas, [et al.]* // Arch. Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42, № 12. – P. 645–659.

ЗНАЧЕННЯ ДИСБАЛАНСУ В СИСТЕМІ ПРОТЕАЗИ-АНТИПРОТЕАЗИ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

А.Е. Дорофеев, В.С. Хорунжа

Донецький національний університет ім. М. Горького

Тільки у меншості алкоґоликів (приблизно у 10%) розвиваються клінічно доказаний хронічний панкреатит (ХП). Дотепер не визначено чітких ознак індивідуальної схильності до розвитку ХП. В захисті підшлункової залози (ПЗ) від пошкоджувальної дії протеаз бере участь інгібітор протеаз альфа1-антитрипсин (ААТ). Можливо, що дисбаланс в системі протеази-антипротеази може бути фактором ризику розвитку та прогресування ХП. Метою цієї роботи було вивчити можливий зв'язок між дефіцитом ААТ та ХП. Визначались сироватковий рівень ААТ та його генотип. Наше дослідження припускає хоч і не домінуючу, але помірну роль дефіциту ААТ в розвитку ХП. Можливо, що гетерозиготний дефіцит цього інгібітора протеаз робить ПЗ більш уразливою перед дією різних токсичних агентів (наприклад, алкоґоля).

THE ROLE OF PROTEASE – ANTIPROTEASE IMBALANCE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC PANCREATITIS

A.E. Dorofeyev, V.S. Khorunzha

Donetsk National Medical University

Only a small minority (about 10%) of alcoholics develop clinical evidence of chronic pancreatitis (CP). The reasons for this variation in individual susceptibility have not yet been defined. It seems reasonable to postulate a role for a serum protease inhibitor (Pi) such as alpha-1-antitrypsin (AAT) in the prevention of protease-induced damage of the pancreas. It's suggested that protease –antiprotease imbalance may be a risk factor for the development and progression of pancreatitis. The aim of this study was to investigate the relationship between AAT deficiency and CP by genetic analysis and by measurement of serum concentrations of (AAT). Our study suggests a moderating, but not predominant, role of AAT deficiency in the course of CP. It is possible that a heterozygous deficiency of this Pi renders the pancreas more vulnerable to aetiological agents (e.g., alcohol).

УДК 615.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12]-06-036

Ендотоксин - детермінована сироваткова активність та вміст окремих білкових фракцій крові у хворих на хронічний панкреатит та хронічне обструктивне захворювання легень

Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб є закономірним процесом, який пов'язаний з великою розповсюдженістю хронічних неінфекційних захворювань. Сукупна патологія обумовлює пошук спільних патогенетичних ланок, що дозволить розробити адекватні