=НА ДОПОМОГУ ПРАКТИКУЮЧОМУ ЛІКАРЮ=

УДК: 616.36 – 008.6 - 02:615.03.065.

РОЛЬ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ В РОЗВИТКУ СИНДРОМІВ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ПОБІЧНОЮ ДІЄЮ МЕДИКАМЕНТІВ

Н.В. Іванюшко-Назарко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

У статті розглянуті деякі побічні ефекти лікарняних препаратів, а також наведені результати досліджень патологічних станів, які можуть посилити ризик токсичності препаратів. Під спостереженням було 24 хворих (11 – з синдромом Стівенса-Джонсона і 13 – з синдромом Лайелла або токсичним епідермальним некролізом). Біохімічна оцінка гепатобіліарної системи хворих показала підвищення рівня трансаміназ у пацієнтів обох груп, зменшення рівня білка, а також гіпербілірубінемію та гіпернатріємію. Одержані результати підтверджують важливу роль обмінних процесів у патогенезі синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу.

Ключові слова: побічна дія медикаментів печінка, токсичний епідермальний некроліз, , синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лайєлла.

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ В РАЗВИТИИ СИНДРОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ПОБОЧНЫМ ДЕЙСТВИЕМ МЕДИКАМЕНТОВ

Н.В. Иванюшко-Назарко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье рассмотрены некоторые вопросы побочных эффектов лекарственных препаратов, а также представлены результаты исследований патологических состояний, которые могут увеличить риск токсичности препаратов. Под наблюдением было 24 больных (11 – с синдромом Стивенса-Джонсона и 13 – с синдромом Лайэлла или токсическим эпидермальным некролизом). Биохимическая оценка гепатобилиарной системы больных показала повышение уровня трансаминаз у пациентов обеих групп, снижение уровня белка, а также гипербилирубинемию и гипернатриемию. Полученные результаты подтверждают важную роль обменных процессов в патогенезе синдрома Стивенса – Джонсона и токсического эпидермального некролиза.

Ключевые слова: побочное действие медикаментов, печень, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайэлла.

ROLE OF FUNCTIONAL LIVER CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF SYNDROMES ASSOCIATED WITH THE ADVERSE EFFECTS OF MEDICINES.

N.V. Ivanyushko-Nazarko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Some issues on the side effects of drug products on the human body and the results of investigations of pathological conditions that may increase the risks of drug toxicity are are presented in the article.

Totally 24 patients were under observation (11 patients with Stevens-Johnson syndrome and 13 patients with syndrome Laila or toxic epidermal necrolysis). Biochemical evaluation of the hepatobiliary system in patients revealed the increase in transaminase level in patients of both groups, the decrease in protein level, hyperbilirubinemia and hypernatremia. The obtained results confirm an important role of the metabolic processes in the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, the development of its clinical picture and possible consequences.

Key words: indirect action of medication, toxic epidermal necrolysis, liver, Stevens-Johnson syndrome, syndrome Laila

Вступ. Актуальним питанням сьогодення залишається проблема побічної дії лікарських середників та впливу їх на різні органи та системи людського організму. Лікарська речовина, яка потрапляє в організм людини, може проявити як терапевтичну дію, так і викликати небажані наслідки. За даними ВООЗ, побічна дія провокує у 0,4 - 20 % госпіталізованих хворих і у 2,5 - 28 % амбулаторних хворих та викликає 0,3-1 % летальних випадків. Летальність від побічної дії лікарських засобів знаходиться у світі на 5 місці (після захворювань серцево-судинної системи, легень, онкологічних захворювань, травм) [1]. Побічні реакції за класифікацією ВООЗ поділяють на токсичні, алергічні, місцеві, реакції внаслідок взаємодії препаратів, реакції на відміну препарату, тератогенні та канцерогенні ефекти [2].

Токсична дія ліків може бути наслідком абсолютного чи відносного їх передозування [3], так і пов'язана з медикаментозною гепатотоксичністю самого препарату. Медикаментозна гепатотоксичність характеризується гепатоцелюлярними і позаклітинними змінами (руйнування, апоптоз гепатоцитів та транспортних білків, цитолітична активація Т – клітин та ін.). Важ-

лива роль в розвитку синдромів, що пов'язані з побічною дією медикаментів, належить кумуляції медикаментозного середника, яка буває матеріальною та функціональною. У даному випадку кумуляційним органом виступає печінка. При порушенні її функції відбувається затримка елімінації та накопичення лікарського засобу в організмі, що сприяє розвитку характерних шкірних синдромів [4]. Клінічні прояви побічної дії медикаментів можна поділити на: шкірні (50-70%), гематологічні (20-35%), респіраторні (10-15%) та вісцеральні 7-10% випадків [7].

Одними з найтяжчих шкірних проявів побічної дії ліків є синдроми Стівенса-Джонсона (ССД) та синдром Лайєлла (СЛ), або токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Ці нозології є шкірно-слизовими захворюваннями та причиною їх виникнення (77 % випадків) є медикаментозні середники [8]. ССД – важке, нерідко фатальне (смертність складає від 5 до 10% випадків) захворювання, з ураженням бульозними елементами слизової оболонки ротової порожнини, статевих органів та шкіри. Патогенез ССД докінця не відомий. Захворювання розглядають, як гіперергічну реакцію, яка впливає на кератиноцити і є спровокована інфекцією, медикаментозними середниками та токсичними агентами [9, 10].

Токсичний епідермальний некроліз є однією з найтяжчих реакцій організму на дію різних ксенобіотиків з некрозом епідермісу, слизових оболонок і ураженням внутрішніх органів [11]. Відомо, що ксенобіотики системно діють на організм, а для більшості важких металів печінка та нирки є органами-мішенями, що спричиняє зміни багатьох біохімічних показників життєдіяльності організму. Синдром Лайєлла супроводжується глибокими розладами гемодинаміки і гомеостазу, досить часто призводить до летального висліду (від 25% до 75% випадків) [12, 13].

Виникненню шокового стану при ТЕН сприяє швидке проникнення вживаного медикаменту в певні спеціалізовані клітинні утворення життєво-важливих органів. Це обумовлено підвищеною кумуляцією інтоксиканта в плазмових структурах, сповільненням інактивації токсико-алергічних речовин в гуморальних ланках і обмеженням їх виведення з організму [14, 15]. В патогенезі ТЕН шокового стану первинні інтрацеллюлярні ураження є основними механізмами. У виникненні останніх безпосередню участь беруть процеси, що відбуваються в таких органелах як мітохондрії, лізосоми і в ензимних ланках протоплазми клітин мозку, серця, печінки, нирок і кров'яних тілець [16]. У різних органах наступає ряд функціональних і морфологічних змін, в організмі порушуються метаболічні процеси, зокрема і білковий обмін [17].

Мета дослідження: встановити роль функціональних змін печінки, як фонової ситуації в розвитку синдромів, що пов'язані з побічною дією ліків.

Матеріали та методи: під нашим спостереженням перебувало 24 хворих – з них 11 хворих на ССД та 13 на СЛ. Для оцінки стану хворого з ССД

та ТЕН, проводили загальні клініколабораторні методи обстеження – біохімічні: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, вміст загального білірубіну і білка, калію, йонізованого кальцію, натрію і глюкози в сироватці крові, креатиніну і сечовини в плазмі крові.

Вміст загального білірубіну в сироватці крові визначався за методом Ієндрашика [18]. Принцип визначення загального білка в сироватці крові базувався на основі біуретової реакції [19]. Принцип визначення АлАТ полягав у реакції каталізації трансамінування між L-аланіном і 2-оксоглутаратом. Активність АсАТ визначалася на основі реакції каталізації трансамінування між L-аспартатом і 2-оксоглутаратом [19].

Принцип визначення вмісту сечовини полягав у тому, що в присутності тіосемикарбазиду та йонів трьохвалентного заліза сечовина утворювала з диацетилмоноксимом в сильно кислому середовищі червоний комплекс, який фотометрували при довжині хвилі 490–540 нм, товщині шару – 1 см [20].

Креатин і креатинін – важливі компоненти залишкового азоту в синтезі яких приймають участь амінокислоти аргинін, гліцин і метіонін. Визначення креатиніну в сироватці крові проводилося по кольоровій реакції Яффе [20].

Рівень загального кальцію в сироватці крові визначали фотометричним методом [18]. Дослідження вмісту калію та натрію в крові проводили методом полум'яної фотометрії [18].

Більшість хворих перебувала у віці від 20 до 49 років, ССД – у віці 30-49 років; 11 пацієнтів, з них 6 осіб чоловічої та 5 жіночої статі, на ТЕН – старші за 40 років – 13 пацієнтів, з них 8 осіб чоловічої та 5 осіб жіночої статі.

Результати та їх обговорення. У частини хворих виявлено стани, які створювали фон для розвитку захворювань, таких як: сенсибілізація лікарськими речовинами, які приймали 15 пацієнтів (8 на ССД і 7 на ТЕН) протягом тривалого часу з приводу супутньої патології (хронічний гепатит, хронічний холецистит, хронічний гастродуоденіт, тощо). В усіх випадках передував тривалий професійний контакт із ксенобіотиками (фотосенсибілізаторами, фарбами, харчовими барвниками, медикаментами), які відомі як алергени. Привертає увагу висока частота захворювань шлунково-кишкового тракту та, зокрема, гепатобіліарної системи (у 17 хворих).

Клініко-лабораторне обстеження хворих на ССД та ТЕН виявило різні кількісні зміни біохічних показників, характерних для дерматозу (табл. 1). У всіх хворих визначалась активність індикаторних або клітинних ферментів, зокрема АлАТ та АсАТ, з метою верифікації печінково-клітинної недостатності.

При ССД встановлено підвищення рівня ($p<0,01$) АсАТ, АлАТ та достовірне ($p<0,05$) пониження вмісту загального білка; тенденцію до збільшення загального білірубіну, натрію, креатиніну та сечовини; зменшення калію, йонізованого кальцію в крові. Відмінностей, порівняно з середніми значеннями практично здорових осіб,

не встановлено. Найбільше відхилення біохімічних показників визначено у хворих на ТЕН, особливо при блискавичному та гострому перебігу. Достовірне підвищення в цих періодах спостерігалось таких показників як АлАТ, білірубін, креатинін ($p<0,01$), сечовина, натрій ($p<0,05$).

При порівнянні показників хворих ТЕН з параметрами у практично здорових людей з'ясовано, що вміст загального білка при ТЕН знаходиться помітно нижче нижньої границі нормальних величин (блискавичний період – $p<0,05$, гострий - $p<0,01$). Частіше зниження концентрації загального білка спостерігали в хворих, у яких на еритемному фоні мали місце значні висипання міхурців з серозним або серозно-геморрагічним вмістом.

Не дивлячись на неспецифічність цих ферментів, зміни АлАТ і АсАТ мають значне діагностичне значення при розвитку гострого гепатиту. Оскільки гіпертрансаміназемія залежить від ушкодження гепатоцитів, то підвищення рівня АлАТ і АсАТ у сироватці крові показує не тільки глибину функціонального пошкодження печінки, але й служить також для контролю ефективності лікування.

Для оцінки пігментного і вуглеводного обміну печінки визначався рівень загального білірубіну та глюкози сироватки крові у хворих на ТЕН. Вміст глюкози не відрізнявся від аналогічного показника у практично здорових осіб, а вміст загального білірубіну був достовірно підвищений ($p<0,01$), як в гострому, так і блискавичному періоді ТЕН.

Серед показників електролітного спектра сироватки крові звертає на себе увагу фактично ($p<0,05$) підвищений рівень натрію. Вміст калію і йонізованого кальцію в сироватці крові хворих на ТЕН був в межах показників контрольної групи. Показники вмісту сечовини і креатиніну в плазмі крові були вищі в 1,6 і 2,0 рази відносно рівня у практично здорових осіб. Оскільки сечовина і креатинін – основні продукти обміну пуринових основ, які входять до складу білків-нуклеотидів, підвищений вміст сечовини у плазмі крові в обстежених, свідчить про існування метаболічних розладів, які протікають з посиленим розпадом клітин і нуклеопротеїдів, зокрема, при голодуванні, інтоксикаціях, алергічному статусі, печінковій недостатності.

Більшість хворих віком 20-49 років. З факторів, найчастіш провокуючих ТАД, пацієнти вказували на прийом лікарських засобів (15 хворих). Звертає увагу висока частота захворювань шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи (17 хворих).

Отже проведені комплексні біохімічні обстеження хворих виявили такі зміни показників: на ССД – збільшення рівня трансаміназ (у 2,2-2,4 рази) та пониження загального білка в 1,2 рази; на ТЕН – розлади з боку внутрішніх органів, в першу чергу, печінки і нирок, які зводилися до підвищення активності АлАТ – 4,2рази, АсАТ – 5,1 раза, тобто гіпертрансаміназемія вказує на ушкодження гепатоцитів у хворих з ССД і ТЕН. Зниження вмісту загального білка (в 1,2-1,3 рази), гіпербіліру-

Таблиця 1.

Показники біохімічного дослідження крові (M±m)
у хворих з синдромом Стівенса – Джонсона та синдромом Лайєлла.

Нозології, кількість пацієнтів	Кров (сироватка)								Кров (плазма)	
	АлАТ, мкмоль/год:хв	АсАТ, мкмоль/год:хв	Білірубін загальний мкмоль/л	Білок загальний, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Калій, ммоль/л	Кальцій йонізо-ваний, ммоль/л	Натрій, ммоль/л	Креатинін, мкмоль/л	Сечовина, ммоль/л
ССД, n=11	0,72± 0,07**	1,19± 0,11**	18,3± 0,6	60,4± 2,8*	4,8± 0,5	4,52± 0,11	2,39± 0,10	146,0± 10,0	92,0± 3,4	6,0± 0,7
Блискавичний ТЕН, n=3	1,71± 0,18**	2,1± 0,25	37,5± 2,1**	57,0± 3,4*	3,6± 0,6	3,77± 0,15	2,22± 0,12	154,0±* 11,0	189,4± 11,5**	9,1± 0,6*
Гострий ТЕН, n=5	1,65± 0,14**	1,96± 0,23	33,0± 2,0**	56,2± 3,0**	4,0± 0,5	4,12± 0,14	2,36± 0,11	153,0± 15,0*	180,6± 12,4**	8,7± 0,5*
Сприятливий ТЕН, n=5	1,43± 0,16**	1,70± 0,21	25,2± 1,8*	61,4± 2,5*	4,1± 0,4	4,31± 0,15	2,40± 0,12	147,0± 13,0*	173,7± 12,1**	8,0± 0,6*
Контрольна група, n=20	0,33±0,02	0,5± 0,03	16,04±0,8	74,7±1,3	4,3±0,15	4,7±0,08	2,3±0,04	140±0,4	90,6±2,4	5,7±0,4

Примітка. Відмінності достовірні між показниками у хворих та здорових осіб при $p<0,05$ - *, $p<0,01$ - **.

бінемії, гіпернатріємії (в 1,2-1,4 раза), підвищення вмісту креатиніну та сечовини в 1,6-2,0 рази в плазмі крові свідчить про посилений розпад клітин і нуклеопротеїдів при ТЕН.

Результати біохімічного дослідження підтвердили важливу роль розладів обмінних процесів у патогенезі ССД і ТЕН.

Проведені комплексні загальноклінічні та біохімічні обстеження хворих на ТАД із застосуванням вищенаведених показників дозволили виявити метаболічні розлади або їх відсутність.

Висновки. Отримані результати дали можливість виявити у хворих на ССД і ТЕН зміни з боку внутрішніх органів, в першу чергу печінки, які зводилися до підвищення активності транаміназ, зниження вмісту загального білка, при ТЕН і гіпербілірубінемії, гіпернатріємії. Це послужило підтвердженням тези про важливу роль розладів обмінних процесів в патогенезі ТЕН та ССД і формуванні їх клінічної картини та можливих наслідків, а також потреби у медикаментозній корекції.

Літератури

1. Wade O. L. Adverse reactions to drugs / O. L. Wade, L. Beelley. –Second edition, London, 1976.– 700 p.
2. Rawlings M. D. Pathogenesis of ADR. In: Textbook on adverse drug reactions / M. D. Rawlings, J. W. Thomson.– Oxford University Press, 1977.– P. 10–31.
3. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / Кашуба О. В // Фармакологія та лікарська токсикологія.-2013.- №3(34). – С. 23 – 35.
4. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич.– М.: Литера, 2005.– 288 с.
5. Грэхам-Смит Д. Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: перевод с английского / Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К.– М.: Медицина, 2000.– 744 с.
6. Викторов А. П. Аллергические реакции на лекарственные средства: современное состояние проблемы / Викторов А. П. // Новости медицины и фармации.– 2006.– № 16 (198).– С. 14–16.
7. Медикаментозна алергія: Стан проблеми, організація виявлення, діагностика, профілактика і лікування: Методичні рекомендації / Б.М. Пухлик, Є.М. Дитятковская, С.М. Пухлік, та ін. – Київ, 2007. – 31с.
8. Інтенсивна терапія в дерматовенерології / П.П. Рижко, А.С. Владика, В.М.Воронцов та ін. – Харків: Прапор, 2006. – 265 с.
9. Актуальная дерматология / Под ред. проф. В.П. Адаскевича. – М.: Мед.книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – 192 С.
10. Saurat J.-H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson Syndrome: Spectrum, mechanism and therapy / J.-H.Saurat // The Klio Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 32, № 7. – P. 44-51.
11. Междраков Г. Лекарственная болезнь / Г. Междраков, П. Попхристов. – София, 1973. – 210 с.
12. Циснецька А.В. Токсичний епідермальний некроліз: аналіз 33 спостережень / А.В. Циснецька // Сучасні аспекти невідкладної медичної допомоги: Матеріали ювілейної науково-практичної конференції. – Львів, 1997. – Книга ІІІ. – С.162.
13. Циснецька А.В. Стимули токсичного епідермального некролізу / А.В. Циснецька // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2005. – № 3. – С. 172.

14. Монов А. Шоковые состояния при острых токсических и аллергических заболеваниях / А. Монов. – София.: Медицина и физкультура, 1982. – 238 с.

15. Голиков С.И. Общие механизмы токсического действия / С.И. Голиков, И.В. Саноцкий, Л.А.Тиунов. – М.: Наука, 1996. – 207 с.

16. Sehgal V. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome / V. Sehgal, G. Srivastava // J. Dermatol. Treat. – 2005. – Vol.16, № 5. – P. 278- 286.

17. Коннова Л.А. Показатели белкового аминокислотного обмена в раннем периоде после общего равномерного гамма- и протонного облучения / Л.А. Коннова, Б.А. Коннов, В.Е. Комар // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 3. – С. 410-413.

18. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С.Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т.2. – 463 с.

19. Базарнова М.А. Клінічна лабораторна діагностика. Практичні заняття з клінічної біохімії: навчальний посібник для студентів, лікарів-інтернів медичних вузів / М.А. Базарнова, З.П. Гетте. – К: Вища школа, 1994. – 512 с.

20. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – Т.1. – 495 с.