

ЗНАЧЕННЯ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ У ДІТЕЙ

В.В.Довгий

Луганський державний медичний університет

Вступ

Серед різноманіття побічної дії лікарських препаратів на організм людини значне місце займають реакції, в основі патогенетичних механізмів яких знаходяться як специфічні, так й неспецифічні прояви медикаментозної гіперчутливості (МГ) [1,13]. Проблема побічної дії медикаментозних засобів набула медико-соціального значення в зв'язку зі зростаючим потоком нових медикаментів і збільшенням кількості ускладнень у процесі лікування [10-12], зокрема у дитячому віці [1,14]. Складність МГ полягає в тому, що хімічно реактогенні речовини часто є не первинними ліками, а їх метаболітами або продуктами розпаду. Оскільки мало відомо про метаболічний шлях багатьох медикаментів, часто неможливо ідентифікувати хімічно реактогенні проміжні сполуки. Гаптени-ліки можуть виступати у ролі імуномодуляторів, змінюючи природні шляхи їх елімінації. Посилення або пригнічення активності популяцій та субпопуляцій імунокомпенентних клітин на тлі інфекцій або іншої хронічної патології запускає механізми розвитку алергічних реакцій на даний гаптен [2].

У теперішній час значну увагу приділяють утворенню сполук "середньої маси" (СМ) в результаті активації протеїназ при різних гострих захворюваннях, коли створюються умови для аномального протеолізу, внаслідок чого утворюються пептиди, які відмічаються за якісним складом амінокислот від відомих біологічних пептидів [4]. Aviko et al. виявили інгібуючу дію продуктів протеолізу на розеткоутворення лімфоцитів. СМ володіють чітким імунодепресивним ефектом - інгібують РБТЛ, утворення розеток

лімфоцитами, пригнічують фагоцитарну активність макрофагів [3,6]. Встановлено, що СМ також негативно впливають на стан біомембран клітин печінки та інших тканин і органів, сприяють порушенню метаболічних процесів, що в свою чергу призводить до зниження продукції макроергічних сполук, пригнічення процесів окислювального фосфорилування та значному зменшенню енергетичного потенціалу клітин [4].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Луганського державного медичного університету за темою "Імунологічні та метаболічні порушення в імунокомпрометованих дітей при медикаментозній гіперчутливості та їх корекція" (№ держреєстрації 0109U000822).

Метою роботи було вивчення концентрації циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) та їхнього молекулярного складу, рівня СМ у сироватці крові хворих на гостру кропив'янку, яка розвинулася при медикаментозній гіперчутливості.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилось 38 дітей, хворих на гостру кропив'янку, віком від 5 до 12 років. Серед обстежених було 18 дівчат та 20 хлопчиків. У всіх дітей гостра кропив'янка спостерігалася вперше. Хворі із обтяженим алергологічним анамнезом були виключені з дослідження. У 23 (60,5%) дітей в анамнезі відмічалися повторні ГРВІ (до 5-8 разів на рік), з яких у частини (17 - 73,9%) хворих були діагностовано ускладнення з боку бронхолегеневої системи (гострий бронхіт, пневмонія). У 14 (36,8%) пацієнтів діагностовано хронічний тонзиліт і ще у 9 (23,7%) дітей - гіперплазія глоткових мигдаликів різного ступеню вираженості.

В якості чиннику, який викликав захворювання всі хворі відмічали вплив прийом ліків, з яких у 30 (78,9%) пацієнтів - нестероїдні протизапальні засоби (аспірин, парацетамол, немісил), а решта (8 осіб - 21,1%) не змогли чітко вказати лікарський засіб, який викликав хворобу. Необхідно відзначити, що досить часто батьки 16 (42,1%) хворих дітей самостійно призначали медикаменти без консультацій з лікарем.

У 15 обстежених діагностовано розвиток гострої кропив'янки через 7-9 днів після первинного прийому медикаментів, однак у більшості (60,5%) хворих клінічні прояви захворювання розвинулися протягом 6-12 год. після повторного введення того ж лікарського препарату.

У всіх обстежених хворих було діагностовано запальні зміни - еритему та набряк шкіри в уражених ділянках. Висип виступав над поверхнею шкіри у вигляді пухирців різного розміру. У 9 (23,7%) хворих розмір пухирців мав 2-4 мм, у 17 (44,7%) пацієнтів - до 5-8 мм і у 12 (31,6%) дітей пухирців досягали 1-1,2 см у діаметрі. У 14 пацієнтів спостерігалися пухири з рідиною у центрі. Шкіряний синдром локалізувався на обличчі - 9 пацієнтів (23,7%), кінцівки рук - 17 пацієнтів (44,7%), гомілки - 13 хворих (34,2%), тулубі - 14 осіб (36,8%). При чому у 22 (57,9%) хворих ураження шкіри захоплювало більше однієї анатомічної області, тобто мав генералізований характер. На інтенсивний свербіж скаржилися 16 (42,1%) хворих та у решти пацієнтів свербіж був помірним.

Дослідження концентрації ЦІК у сироватці крові здійснювалося методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон [9]. Молекулярний склад ЦІК аналізувався за допомогою методу диференційованої преципітації в 2%, 3,5% й 6% розчинах ПЕГ [8]. При цьому визначалися фракції дрібно-, середньо- та великомолекулярних імунних комплексів. Враховували, що за рівнем ЦІК, особливо найбільш патогенних (середньомолекулярної та дрібномолекулярної) їх фракцій, можна судити про вираження синдрому імунотоксикозу [8].

Для об'єктивізації отриманих нами даних клінічних спостережень у хворих була досліджена концентрація СМ у сироватці крові спектрофотометрично [5], оскільки саме цей показник характеризує вираженість синдрому ендogenous (метаболічної) інтоксикації [3]. СМ - це різні хімічні речовини середньомолекулярної маси (від 500 до 5000 дальтон), що виявляють виражену токсичну дію на нервову, серцево-судинну, імунну системи [3,4].

Отриманий цифровий матеріал оброблявся статистично на персональному комп'ютері Selegon 800 із застосуванням стан-

дартних пакетів прикладних програм (Statistica), розрахованих на обробку імунологічної інформації [7].

Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у всіх обстежених хворих дітей з МГ в гострий період мали місце суттєві порушення гуморального імунітету (табл.1). Так, рівень загальних ЦІК був підвищений у середньому в 2,45 разів і складав $4,6 \pm 0,18$ г/л (при нормі $1,88 \pm 0,12$ г/л; $P < 0,001$). Дослідження молекулярного складу ЦІК у хворих з проявами МГ дозволило виявити суттєві зсуви в їх молекулярному складі з різною молекулярною масою, які характеризуються різноспрямованими змінами їх відносного вмісту та абсолютного числа. Так, мало місце чітко виражене зростання питомої ваги найбільш патогенних дрібно- та середньомолекулярних фракцій ЦІК, сумарний вміст яких складав у середньому $74,4 \pm 0,7\%$ (при нормі $52,8 \pm 0,5\%$; $P < 0,05$). Визначення абсолютного вмісту вказаної фракції ЦІК дозволило відзначити їх суттєве підвищення у середньому в 3,5 рази (табл. 1).

Таблиця 1

Показники гуморального імунітету у хворих із клінічними проявами МГ в гострий період ($M \pm m$)

Показники імунітету	Норма	МГ в гострий період (n = 38)	P
ЦІК заг., в т.ч.	г/л, $1,88 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,18$	$< 0,001$
великомолекулярних	% $47,2 \pm 2,3$ г/л $0,89 \pm 0,04$	$25,6 \pm 1,6$ $1,18 \pm 0,07$	$< 0,01$ $< 0,005$
середньомолекулярних	% $31,3 \pm 1,4$ г/л $0,59 \pm 0,04$	$42,4 \pm 2,1$ $1,95 \pm 0,1$	$< 0,05$ $< 0,001$
дрібномолекулярних	% $21,5 \pm 1,2$ г/л $0,4 \pm 0,02$	$32,0 \pm 1,4$ $1,47 \pm 0,06$	$< 0,01$ $< 0,001$

У зв'язку з підвищенням вмісту дрібно- й середньомолекулярних комплексів, відносний вміст великомолекулярних ЦІК мав чітку тенденцію до зниження - у середньому в 1,9 рази по відношенню до показника норми ($47,2 \pm 2,3\%$; $P < 0,01$). У той же час у зв'язку із зростанням рівня загальних ЦІК поряд з

підвищенням концентрації дрібно- і середньомолекулярних ЦК відмічалось зростання абсолютного вмісту і фракцій великомолекулярних комплексів, хоча й в меншому ступені (до $1,15 \pm 0,07$ г/л; при нормі $0,89 \pm 0,04$, тобто в 1,3 рази; $P < 0,05$).

Були також проаналізовані градації деяких показників гуморальної ланки імунітету в обох групах обстежених хворих на МГ (табл. 2). У половини обстежених (19 чол. - 50,0%) загальна концентрація ЦК знаходилась в межах 2,9-3,2 г/л, в межах 3,7-4,0 г/л - у 8 (21,05%) хворих, по 5 хворих цей показник знаходився в межах 2,1-2,8 г/л та більш 4,1 г/л. При зіставленні рівня загальних ЦК та розмірами пухирців встановлено їх позитивний ко-реляційний взаємозв'язок. Так, найбільша концентрація ЦК відмічалась у хворих з розміром пухирців 1,0-1,2 см в діаметрі (до 3,9-4,5 г/л).

Таблиця 2

Градації концентрації ЦК та їх молекулярних фракцій у сироватці крові хворих на МГ (абс./%)

показник	Градації вивчених показників (г/л)						
ЦК заг., г/л		2,1-2,4	2,5-2,8	2,9-3,2	3,3-3,6	3,7-4,0	4,1 і вище
	хворі (n=38)	2/5,2	3/7,9	10/26,3	9/23,7	9/23,7	5/13,2
	норма	$1,88 \pm 0,12$ (г/л)					
середньомолекулярні, г/л		0,76-1,00	1,01-1,2	1,21-1,45	1,46-1,75	1,76-2,0	2,0 і вище
	хворі (n=38)	3/5,2	5/13,2	5/13,2	9/23,7	12/31,6	4/10,5
	норма	$0,59 \pm 0,04$ (г/л)					
дрібномолекулярні, г/л		0,5-0,7	0,71-0,9	0,91-1,1	1,11-1,3	1,31-1,49	1,5 і вище
	хворі (n=38)	3/5,2	3/5,2	7/18,4	9/23,7	12/31,6	4/10,5
	норма	$0,40 \pm 0,02$ (г/л)					

Водночас рівень найбільш патогенної середньомолекулярної фракції ЦК був в межах 1,01-1,45 г/л була у 10 (26,4%) хворих; у більшій частини (21 - 55,3%) обстежених вміст середньомолекулярної фракції знаходився в межах 1,36-2,0 г/л. У 4 (10,5%) хворих на МГ концентрація середньомолекулярних імун-

них комплексів була 2,0 і вище г/л (табл. 2). Вміст дрібномолекулярної фракції імунних комплексів у більшій частини обстежених (28 - 73,7%) знаходився у межах 0,9-1,5 г/л.

Доведено, що великомолекулярні імунні комплекси порівняно з іншими фракціями швидко елімінуються внаслідок їх фагоцитозу клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, тоді як дрібномолекулярні імунні комплекси тривалий час циркулюють в крові, як правило, не спричиняючи патогенного впливу на органи і тканини.

При проведенні дослідження встановлено, що у розпалі клінічних проявів МГ концентрація СМ була підвищеною. Рівень дорівнював 1,68 г/л, тобто в 3,2 рази вище норми. Рівень зростання СМ позитивно корелював із розміром ураження шкіри. Так, у хворих з розмірами пухирців 1,0 см і більше концентрація СМ у крові у середньому складала $2,56 \pm 0,12$ г/л, тобто був в 4,9 рази вище за норму ($P < 0,01$), тоді як при пухирцях не більше 5 мм в діаметрі цей показник збільшувався лише в 2,4 рази і досягав $1,25 \pm 0,11$ г/л ($P < 0,05$). Аналіз отриманих даних дозволив відмітити, що ступінь зростання концентрації СМ у крові хворих на МГ визначався не лише розмірами пухирців, а також розповсюдженістю патологічного процесу на шкірі. У хворих з ураженням декількох анатомічних областей (тулуб та обличчя, тулуб та руки) відбувалося більш суттєве зростання рівня СМ, який досягав у середньому $2,86 \pm 0,15$ г/л ($P < 0,001$). Індивідуальний аналіз показав, що максимальне збільшення концентрації СМ відмічалось у хворих з раннім розвитком кропив'янки (через 5-6 год. після прийому ліків) та розповсюдженим алергічним процесом на шкірі - у середньому складала $3,78 \pm 0,18$ г/л, що в 7,3 разів вище за норму ($P < 0,001$). Таким чином, у хворих з МГ накопичуються речовини середньомолекулярної маси, які володіють вираженим токсичним ефектом, про що свідчить підвищення рівня СМ у сироватці крові. В клінічному плані відбувалося формування у даного контингенту хворих синдрому ендогенної (метаболічної) інтоксикації.

Висновки

1. У хворих дітей із медикаментозною гіперчутливістю (МГ) має місце суттєве збільшення концентрації загальних ЦІК, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних та дрібномолекулярних імунних комплексів.

2. У хворих з МГ відмічаються суттєві порушення метаболічного гомеостазу, що характеризується підвищенням концентрації СМ у крові, тобто розвитком синдрому ендогенної (метаболічної) інтоксикації. Визначення концентрації СМ у сироватці крові при МГ є додатковим прогностичним критерієм видужанням.

3. Враховуючи розвиток чітко вираженого СМІ з накопиченням у крові СМ, доцільно включати до комплексу лікувальних заходів у даної категорії хворих дітей засоби, які володіють детоксикуючою дією, що планується вивчити в наших подальших дослідженнях.

Література

1. Балаболкин И.И. Клинико-патогенетические варианты лекарственной аллергии у детей и ее диагностика / И.И. Балаболкин, Е.С.Тюменцева, Л.В. Павловская // Педиатрия. - 2005. - № 2. - С.76-81.

2. Васнева Ж.П. Особенности состояния систем общего и специфического иммунитета у пациентов с лекарственной гиперчувствительностью / Ж.П. Васнева, И.П.Балмасова // Аллерголог. и иммунолог. - 2003. - № 1. - С.41-47.

3. Громашевская Л.Л. "Средние молекулы" как один из показателей "метаболической интоксикации" в организме / Л.Л.Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - № 1. - С. 11-16.

4. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л.Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3 - 13.

5. Николайчик В.В. Способ определения "средних моле-

кул" / В.В.Николайчик, В.М.Моин, В.В.Кирковский // Лабораторное дело. - 1991. - №10. - С.13-18.

6. Парфенова Г.А. Средние молекулы маркер эндогенной интоксикации / Г.А.Парфенова, И.Ф.Чернядыва, В.К.Ситина // Врачебное дело. - 1987. - № 4. - С.72-77.

7. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И.Сергиенко, И.Б.Бондарева. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. - 160 с.

8. Фролов В.М. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных / В.М.Фролов, П.К.Бойченко, Н.А.Пересадин // Врачебное дело. - 1990. - № 6. - С. 116-118.

9. Фролов В.М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В.М.Фролов, В.Е.Рычнев, Н.А.Пересадин // Лабораторное дело. - 1986. - № 3. - С. 159-161.

10. Чернушенко Е.Ф. Лекарственная аллергия / Е.Ф. Чернушенко // Doctor. - 2003. - № 6. - С. 9-12.

11. Allergy: the unmet need. - London: Royal College of Physicians, 2003. - P. 47-51.

12. Bousquet J. Allergy as a global problem: 'Think globally, act globally' / J.Bousquet // Allergy. - 2000. - Vol. 57. - P. 661-662.

13. Demoly P. Epidemiology of drug allergy / P.Demoly, J.Bousquet // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. - 2001. - Vol.1. - P. 305-310.

14. Huang S.W. Медикаментозна алергія у дітей / S.W.Huang // Медицина світу. - 2002. - № 6. - С. 18-19.

Резюме

Довгий В.В. Значення синдрому метаболічної інтоксикації при медикаментозній гіперчутливості у дітей.

У дітей хворих на гостру кропив'янку, яка розвинулася при медикаментозній гіперчутливості, має місце суттєве збільшення концентрації загальних циркулюючих імунних комплексів, переважно за рахунок найбільш патогенних середньомолекулярних та дрібномолекулярних фракцій, та накопичення середніх молекул в крові, що свідчить про наявність синдрому метаболічної інтоксикації. Виявлені порушен-

ня потребують корекції із застосуванням засобів, що володіють детоксифікуючою дією.

Ключові слова: кропив'янка, медикаментозна гіперчутливість, патогенез, циркулюючі імунні комплекси, середні молекули, дитячий вік.

Резюме

Довгий В.В. *Значение синдрома метаболической интоксикации при медикаментозной гиперчувствительности у детей.*

У детей больных острой крапивницей, которая развилась при медикаментозной гиперчувствительности, имеет место существенное увеличение концентрации общих циркулирующих иммунных комплексов, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярных и мелкомолекулярных фракций, и накопление средних молекул в крови, что свидетельствует о наличии синдрома метаболической интоксикации. Выявленные нарушения требуют коррекции с применением средств, обладающих детоксикационным действием.

Ключевые слова: крапивница, медикаментозная гиперчувствительность, циркулирующие иммунные комплексы, средние молекулы, детский возраст.

Summary

Dovgiy V.V. *Value of syndrome of metabolic intoxication at a medicinal hypersensitivity at children.*

Children disease for nettle-rash which developed at a medicinal hypersensitivity. These children has substantial by the increase of concentration of general circulatory immune complexes, mainly due to the most pathogenic middle molecular and small molecular factions, and accumulation of middle molecules in a blood, that testifies to the presence of syndrome of metabolic intoxication. The exposed violations require correction with the use of drug which detoxicational action.

Key words: nettle-rash, medicinal hypersensitivity, circulatory immune complexes, middle molecules, child's age.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.В.Кузнєцова

УДК 564.75.05.057.1-056.2:616.36-002

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ЦИНАРІКСУ НА ДИНАМІКУ АКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З ОЖИРІННЯМ, СПОЛУЧЕНИМ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ВТОРИННОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Л.В.Львова

Луганський державний медичний університет

Вступ

Ожиріння в теперішній час є вельми важливою медичною та соціальною проблемою внаслідок широкого розповсюдження, залученням у патологічний процес багатьох органів та систем, а також ризику розвитку цукрового діабету, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та інших асоційованих хвороб [7, 11]. Клінічний досвід показує, що ожиріння дуже часто сполучається з хронічною патологією гепатобіліарної системи (ГБС), зокрема хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ), що обумовлено спільними ланками патогенезу цих захворювань [9]. Виходячи з даних сучасних статистичних та епідеміологічних досліджень, за останні 15-20 років частота зустрічаємості хронічних захворювань печінки та жовчного міхура неухильно зростає як в Україні, так і в інших країнах СНД [15]. За останні двадцять років в Україні розповсюдженість ХНХ збільшилася на 29,5%, досягнувши при цьому 3090,0 на 100 тис. дорослого населення [12], причому на сьогодні хворі з діагнозом загострення ХНХ загалом займають 15-30% ліжок у відділеннях гастроентерологічного профілю [9].

Захворюваність на хронічну патологію ГБС в умовах великих промислових регіонів характеризується стабільно високими показниками, що пов'язують з несприятливим впливом на дигестивну та імунну системи мешканців цих регіонів екологічно небез-