

меж норми вмісту СМ та продуктів ПОЛ у сироватці крові. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним включення цитофлавіну до комплексу лікування хворих на НАСГ, сполучений з ХНХ.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічний некалькульозний холецистит, патогенез, перекисне окислення ліпідів, «середні молекули», синдром ендогенної інтоксикації, цитофлавін, лікування.

Резюме

Терешин В.А., Соцкая Я.А., Шаповалова И.А., Круглова О.В. Синдромы оксидативного стресса и эндогенной «метаболической» интоксикации и их коррекция цитофлавином у больных с хронической коморбидной патологией гепатобилиарной системы.

У больных коморбидной патологией в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), сочетанного с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ) при обострении хронического патологического процесса в паренхиме печени отмечалось повышение в сыворотке крови концентрации «средних молекул» (СМ) и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Это свидетельствует о наличии у обследованных пациентов синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СЕМИ) и активации процессов ПОЛ. Применение в лечебном комплексе цитофлавина способствовало наряду с ускорением достижения клинико-биохимической ремиссии НАСГ также снижению до нормы содержания СМ и продуктов ПОЛ в сыворотке крови. Полученные данные позволяют считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным применение цитофлавина в комплексе лечения больных НАСГ, сочетанным с ХНХ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хронический некалькульозный холецистит, патогенез, перекисное окисление липидов, «средние молекулы», синдром эндогенной интоксикации, цитофлавін, лечение.

Summary

Teryshin V.A., Sotskaya Ya.A., Shapovalova I.A., Kruglova O.V. The syndrome of oxidative stress and «metabolic» intoxication syndrome and its correction by cytoflavin at the patients with chronic comorbide hepatobiliary system pathology.

At the patients with comorbide pathology as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) combined with chronic uncalculous cholecystitis (CUC) at intensifying of chronic pathological process in liver parenchyme marked increase at serum concentration of «average molecules» (AM) and products lipoperoxidation was detected. It was testified to the presence for the inspected patients of endogenous «metabolic» intoxication syndrome (EMIS) and activating of lipoperoxidation. Including of domestic facilities to the medical complex such as cytoflavine provided acceleration of achievement of clinical-biochemical remission of NASH also decline to the limits of norm of content of AM and lipoperoxidation products in the serum. Finding allow to consider nosotropic reasonable and clinically expedient including of cytoflavine to the complex of treatment of the patients with NASH combined with CUC.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic uncalculous cholecystitis, pathogenesis, lipoperoxidation, «average molecules», endogenous intoxication syndrome, cytoflavine, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Иванова

УДК 616.36-002.2-08+616.24-002.2

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СИНДРОМУ «МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ» У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

М.В. Труняков, В.О. Терьошин

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Відомо, що сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується превалюванням сполученої патології, яка водночас охоплює дві або більше функціональні системи організму [14]. Клініко-патогенетичні особливості сполученої патології гепатобіліарної системи у вигляді ХТГ, поєднаного з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) вивчаються нами протягом тривалого часу та проводиться робота з оптимізації лікування та розробки заходів медичної реабілітації у хворих з даною коморбідною патологією.

За даними сучасних медико-статистичних досліджень, встановлено, що в умовах великих промислових регіонів патологія гепатобіліарної системи (ГБС), в тому числі ХТГ, зустрічається вірогідно частіше, ніж в регіонах з відносним екологічним благополуччям [1], що пов'язують з високим рівнем забруднення оточуючого середовища екологічно шкідливими речовинами, зокрема відходами та викидами великих підприємств вугільної, металургійної, коксохімічної, нафтопереробної промисловості, хімічних комбінатів тощо [4]. Причиною виникнення токсичних уражень печінки є також широке використання у побуті та на виробництві хімічно небезпечних сполук у вигляді отрутохімікатів, лако-фарбових виробів, тощо [13]. Необхідно також підкреслити значну роль у виникненні токсичних уражень печінки лікарських препаратів при їхньому тривалому введенні до організму [9, 17].

За даними наукових досліджень останніх років, серед захворювань внутрішніх органів значно збільшилася питома вага хронічної патології бронхопульмональної системи, насамперед ХОЗЛ [7, 12, 15, 16]. Клінічний досвід показує, що наявність ХОЗЛ у хворих з ХТГ значно обтяжує перебіг даної коморбідної патології внаслідок формування синдрому взаємного обтяження [4]. Інтимні механізми

взаємообтяжуючого впливу патологічних процесів у печінці, в тому числі при ХТГ вивчені ще недостатньо, що потребує подальшого аналізу. В цьому плані нашу увагу привернула концепція професора Л.Л. Громашевської стосовно патогенетичної значущості клініко-лабораторного синдрому «метаболічної» інтоксикації (СМІ), який притаманний для багатьох захворювань [3]. Вказаний синдром обумовлений дискоординацією метаболічних процесів, що виникає при патології різного генезу - інфекційній (вірусній, бактеріальній, паразитарній), токсичній, травматичній, а також обумовленої побічними ефектами медичних препаратів [3]. Порушення при різних захворюваннях нормального напрямку метаболізму з перекрученням біохімічних процесів, а також зниженням ефективності адаптаційних процесів призводить до підвищення концентрації у біологічних рідинах організму так званих „середніх молекул“ (СМ) [2]. Відомо, що СМ - це неоднорідна по хімічному складу та біологічній дії група речовин (природно існуючі метаболіти, проміжні та кінцеві продукти їхнього обміну, патологічні метаболіти тощо), що мають молекулярну масу від 300-500 до 5000 дальтон [2]. Наявність підвищеного рівня СМ в організмі обумовлює підтримку неспецифічної «метаболічної» інтоксикації з типовою для вказаного патологічного стану клінічною симптоматикою - загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною стомлюваністю, зниженням працездатності, зниженням апетиту, астенизацією і так далі [36]. Виходячи з вищезазначеного, можна вважати доцільним та перспективним продовження досліджень стосовно патогенетичних особливостей, зокрема вивчення ролі СМІ при вказаній коморбідній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Оптимізація лікування в амбулаторних умовах хронічного токсичного гепатиту, сполученого з хронічним обструктивним захворюванням легень» (№ держреєстрації 0113U005411).

Метою роботи було вивчення рівня СМ як маркерів СМІ у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 89 хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ (55 чоловіків та 34 жінок) віком від 25 до 55 років. Діагноз ХТГ був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та

інструментального обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Діагноз ХОЗЛ виставляли на підставі загально клінічних, лабораторних та інструментальних (спірографія, рентгенографія органів грудної клітини) методів обстеження.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ отримували загальноприйнятту терапію ХТГ згідно стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.).

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали за допомогою уніфікованих методів наступні біохімічні показники: рівень загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; показник тимолової проби. Для реалізації мети роботи крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження вивчали рівень СМ у сироватці крові [10].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ за допомогою дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5) [6].

Отримані результати та їхній аналіз

До початку лікування усі хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г л, АсАТ - 0,85-1,9 ммоль/г л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалася також зростання активності

екскреторних ферментів - ГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність часткового внутрішньопечінкового холестазау.

Проведення додаткового біохімічного дослідження дозволило встановити наявність до початку лікування у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, підвищеної концентрації СМ (табл.).

Таблиця

Концентрація СМ у крові обстежених хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ (M \pm m)

Термін обстеження	Хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ (n=40)
До початку лікування	2,13 \pm 0,05***
Після 2 тижня лікування	1,61 \pm 0,03***
Перед випискою	0,94 \pm 0,04***
Через місяць після виписки	1,34 \pm 0,05***
Норма	(0,52 \pm 0,03) г/л

Примітка: у таблиці достовірність різниці стосовно норми: *** - P<0,001.

Так, до початку лікування у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, рівень СМ у сироватці крові був вище показника норми в середньому в 4,1 рази (P<0,001) та складав при цьому (2,13 \pm 0,05) г/л. Отже, встановлено, що при загостренні хронічного патологічного процесу в ГБС, у обстежених хворих концентрація СМ у сироватці крові суттєво підвищується, що свідчить про наявність вираженого клініко-біохімічного СМІ.

Вивчення концентрації СМ у крові в динаміці лікування дозволило встановити, що через 2 тижня від початку проведення терапевтичних заходів рівень СМ у сироватці крові хворих знижався в середньому в 1,32 рази та складав (1,61 \pm 0,03) г/л, що однак було в 3,1 рази вище норми (P<0,001). На момент завершення лікування (перед випискою) концентрація СМ у крові хворих складала (1,13 \pm 0,04) г/л, тобто залишалася в 1,81 рази вище за норму (P<0,001).

У періоді диспансерного нагляду через 1 місяць після завершення лікування з приводу загострення ХТГ при проведенні біохімічних досліджень у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, було встановлено, що рівень СМ дорівнював (1,34 \pm 0,05) г/л, що було в середньому в 2,58 рази більше норми (P<0,001). Збереження підвищеного рівня СМ в періоді реконвалесценції свідчить про незавершеність патологічного процесу в організмі. У цей період за даними диспансерного нагляду наявність незавершеності загострення ХТГ супро-

воджується збереженням підвищеного рівня СМ, що є надійним лабораторним критерієм недостатньої ефективності проведених лікувально-реабілітаційних заходів.

Отримані дані свідчать про доцільність та перспективність застосування у комплексній терапії хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ метаболічно активних препаратів, які здатні знижувати рівень СМ у сироватці крові, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування цих пацієнтів.

Висновки

1. До початку лікування обстежені хворі на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеною щільності.

2. Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубіну у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г л, АсАТ - 0,85-1,9 ммоль/г л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалася також зростання активності екскреторних ферментів - ГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазау.

3. У хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, в періоді загострення хронічного патологічного процесу у ГБС виявлено чітко виражені ознаки СМІ, що характеризуються підвищенням в сироватці крові концентрації СМ. При цьому до початку лікування у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, рівень СМ у сироватці крові був вище показника норми в 4,1 рази (P<0,001) та складав при цьому (2,13 \pm 0,05) г/л.

4. При застосуванні загальноприйнятої терапії у хворих на ХТГ, сполучений з ХОЗЛ, відбувалося зниження вмісту в сироватці крові рівня СМ, але нормалізації цього показника не відбувалося. Так, через 2 тижня від початку проведення терапевтичних заходів, рівень СМ у сироватці крові хворих знижався в середньому в 1,32 рази та складав (1,61 \pm 0,03) г/л, що однак було в 3,1 рази вище норми (P<0,001). На момент завершення лікування концентрація СМ у крові хворих складала (1,34 \pm 0,05) г/л, тобто залишалася в 2,58 рази вище за норму (P<0,001).

5. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення ефективності метаболічно активних препаратів, спрямованих на зниження вмісту СМ у крові, та, таким чином, відновлення метаболічного гомеостазу в обстежених хворих зі сполученою патологією у вигляді ХТГ, сполучений з ХОЗЛ.

Література

1. Грінченко Н.Г. Хронічні токсичні гепатити / Н.Г. Грінченко, О.В. Купрашенко // Журн. практичного лікаря. - 2008. - № 5/6. - С. 53-54.
2. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 1997. - №1. - С. 11-16.
3. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. - 2006. - №1 (35). - С. 3-13.
4. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.] // Доклілля та здоров'я. - 1997. - № 3. - С. 33-35.
5. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56 - 58.
6. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко. - Донецк, 2006. - 214 с.
7. Перцева Т.А. ХОЗЛ: современное состояние проблемы / Т.А. Перцева // Український пульмонологічний журнал. - 2010. - № 1. - С. 18-19.
8. Победин В.С. Анализ заболеваемости патологией печени по данным Статцентра 1995-2005 гг / В.С. Победин // Consilium medicum. - 2006. - № 2. - С. 15-27.
9. Полунина Т.В. Медикаментозные гепатиты / Т.В. Полунина, И.В. Маев // Фарматека. - 2006. - № 12 (127). - С. 63-71.
10. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18
11. Степанов Ю.М. Раціональна гепатологія / Ю.М. Степанов, М.Я. Доценко, В.П. Мірошніченко. - Дніпропетровськ; Запоріжжя: Преса України, 2005. - 380 с.
12. Феценко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Феценко // Український пульмонологічний журнал. - 2012. - № 2. - С. 6-8.
13. Фролов В.М. Токсические и медикаментозные поражения печени и их лечение / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луанск: ЛМИ, 1994. - 102 с.
14. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. - Киев: Здоровья, 2000. - 448 с.

15. Юдина Л.В. ХОЗЛ - алгоритм постановки диагноза и выбора метода лечения на амбулаторном приеме / Л.В. Юдина // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2012. - № 1/2. - С. 114-115.

16. Chronic obstructive pulmonary disease diagnosis: The simpler the better? Not always / Di F. Marco, C. Tantucci, G. Pellegrino, S. Centanni // Eur. J. Intern. Med. - 2013. - № 24(3). - P. 199-202.

17. Mechanism-based bioanalysis and biomarkers for hepatic chemical stress / D.J. Antoine, A.E. Mercer, D.P. Williams, B.K. Park // Xenobiotica. - 2009. - № 39 (8). - P. 565-577.

Резюме

Труняков М.В., Терешин В.О. Патогенетична значущість синдрому «метаболічної інтоксикації» у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень.

Було досліджено рівень «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові в якості лабораторного критерію вираженості синдрому «метаболічної» інтоксикації (СМІ) у хворих на хронічний токсичний гепатит на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. Встановлено, що у хворих ХТГ на тлі ХОЗЛ відмічається підвищення рівня СМ у сироватці крові. Застосування загальноприйнятого лікування не обумовлює ліквідацію СМІ, що потребує відповідних корекційних заходів.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, синдром «метаболічної» інтоксикації.

Резюме

Труняков Н.В., Терешин В.А. Патогенетическое значение синдрома «метаболической» интоксикации у больных хроническим токсическим гепатитом на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Был исследован уровень «средних молекул» в сыворотке крови в качестве лабораторного критерия выраженности синдрома «метаболической» интоксикации (СМИ) у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) на фоне хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Установлено, что у больных ХТГ на фоне ХОЗЛ отмечается повышение уровня СМ в сыворотке крови. Применение общепринятого лечения не обуславливает ликвидацию СМИ, что требует соответствующих корректирующих мероприятий.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хроническое обструктивное заболевание легких, синдром «метаболической» интоксикации.

Summary

Trunyakov M.V., Teryshin V.O. Pathogenetic role of metabolic intoxication syndrome at the patients with chronic toxic hepatitis on background of chronic obstructive lung disease.

The level of «average molecules» (AM) such «metabolic» intoxication syndrome (MIS) at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on a background chronic obstructive lung disease (COLD) was studied. It was set that the patients of CTH on a background COLD have increase level of AM. Application of general treatment do not provide liquidation of MIS that need correction measures.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic obstructive lung disease, «metabolic» intoxication syndrome.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцька