

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

19. Цитофлавин: инструкция по применению препарата

20. Day C.P. Pathogenesis of steatohepatitis / C.P. Day // *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 16. – P. 663 – 678.

21. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? / C.P. Day, O.F.W. James // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 114. – P. 842 – 845.

22. Holterman A.X. Patterns of nonalcoholic fatty liver disease adolescents / A.X. Holterman, M. Holterman, A. Browne // *J. Pediatr. Surg.* – 2012. – Vol. 47, № 9. – P. 1633–1639.

#### Резюме

**Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В.** Влияние цитофлавина на показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунотоксикоза у больных неалкогольным стеатогепатитом.

Изучено влияние цитофлавина на показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунотоксикоза у больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Установлено, что при применении цитофлавина в комплексе лечения больных НАСГ отмечается нормализация уровня «средних молекул», показателей липопероксидации и концентрация циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствует о ликвидации синдромов эндогенной «метаболической» интоксикации и иммунотоксикоза.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, синдром эндогенной интоксикации, синдром иммунотоксикоза, цитофлавин.

#### Резюме

**Терешин В.О., Соцка Я.А., Круглова О.В.** Вплив цитофлавіну на показники синдрому ендогенної інтоксикації та імунотоксикозу у хворих неалкогольним стеатогепатитом.

Вивчено вплив цитофлавіну на показники синдрому ендогенної інтоксикації та імунотоксикозу у хворих неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Встановлено, що при застосуванні цитофлавіну в комплексі лікування хворих на НАСГ відмічається нормалізація рівня «середніх молекул», показників ліпопероксидації та концентрація циркулюючих імунних комплексів, що свідчить о ліквідації синдромів ендогенної «метаболической» інтоксикації та імунотоксикозу.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, синдром ендогенної інтоксикації, синдром імунотоксикозу, цитофлавін.

#### Summary

**Teryshin V.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V.** Cytoflavin influence on the performance of endogenous intoxication and immunotoxicosis syndromes in the patients with nonalcoholic steatohepatitis.

The cytoflavin influence on the performance of endogenous intoxication and immunotoxicosis syndromes in the patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was investigated. It was set that cytoflavin in complex treatment of patients with NASH provided normalization of the level of "average molecules", of lipoperoxidation indexes and the concentration of circulating immune complexes, indicating elimination of endogenous "metabolic" intoxication and immunotoxicosis syndromes.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, endogenous intoxication syndrome immunotoxicosis syndrome, cytoflavin.

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

УДК 577.112:[616.248+616.36-003.826

## СТАН ЕЙКОЗАНОЇДІВ НА ТЛІ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ПОЄДНАНОЇ З ХРОНІЧНИМ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Ю.Ю. Чумак

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Бронхіальна астма (БА) - одне з найпоширеніших в світі захворювань органів дихання, в основі якого є хронічне запалення трахеобронхіального дерева. Воно проявляється нападами ядухи рано вранці, або вночі, у підтриманні якого беруть участь багато клітин та медіаторів запалення [9, 19].

Необхідність тривалого - базисного лікування, несприятлива екологія, шкідливі звички, нераціональне харчування сприяють виникненню хронічного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у пацієнтів із БА. НАСГ - це одна з форм неалкогольного жирового ураження печінки, яка поряд із стеатозом характеризується запально-некротичними процесами в тканині цього органа [4, 5, 19]. Згідно сучасним даним НАСГ - найбільш розповсюджене захворювання печінки, яке виявляють у популяціях різних країн у 10 - 24 % випадків, і, яке не залежить від віку та расової належності [15, 20, 22].

У розвитку як БА, так і НАСГ провідна роль належить запаленню, у виникненні якого беруть участь багато клітин: еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити, та інші біологічно-активні речовини [6, 7, 20].

Хронічне запалення при НАСГ може підсилювати запальні прояви при БА та надавати негативний вплив на її клінічний перебіг.

В реалізації хронічного місцевого та системного запалення при БА суттєва роль належить ейкозаноїдам [8, 13, 21]- продуктам метаболізму арахідонової кислоти - необхідного компонента мембран всіх клітин організму людини. Клітини починають синтез ейкозаноїдів під впливом різних речовин (алергенів, токсинів, інфекційних агентів), при цьому відбувається стимуляція ліпідного метаболізму: активація фосфоліпаз призводить до вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран, а потім під впли-

вом циклооксигеназних систем - простагландинів, простацикліну та тромбоксанів, під впливом ліпооксигеназ - лейкотриєнів [12, 16].

Легені, багаті простагландинами, беруть активну участь не тільки в їх синтезі, а й у метаболізмі, регулюючи запальні реакції й тонус бронхів, підтримуючи в нормі баланс між різними групами простагландинів, які мають різноспрямовану фізіологічну дію. Встановлено, що простагландини груп  $F_2$  і  $D_2$ , а також тромбоксан  $A_2$  викликають бронхоспатичну реакцію та інші прояви, супутні запаленню, а простагландини групи E і простациклін - бронходилатацію. Особливістю виділення лейкотриєнів є їх негайний викид без попереднього депонування в секреторних гранулах і подальшу безпосередню участь в біохімічних реакціях і запальної альтерації тканин [24]. Навіть у здорових осіб провокаційний тест лейкотриєнами  $C_4$  і  $D_4$  призводить до бронхоспазму та селективного підвищення рівнів еозинофілів і нейтрофілів, які інфільтрують дихальні шляхи [12].

У хворих на БА, навіть в період між нападами, в плазмі крові був відзначений підвищений вміст метаболітів простагландина F і знижений рівень простагландина  $E_2$ . В той же час між рівнем простагландина  $F_2$  а в крові хворих на БА і ступенем вираженості та тривалістю бронхоспазму був виявлений прямий кореляційний зв'язок. Розвиток неспецифічної гіперреактивності бронхів потенціюється лейкотриєнами, особливо лейкотриєном  $D_4$ , що може негативно впливати на клінічні прояви БА [12, 21].

При захворюваннях органів ШКТ була також показана негативна роль лейкотриєнів як медіаторів запальних реакцій. Наприклад, підвищення їх концентрації відмічалось при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки [3]. Пошкодження гепатоцитів внаслідок хронічного запалення відіграє ключову роль у механізмі розвитку НАСГ [18]. Лейкотриєни, прозапальні цитокіни (інтерлейкін (ІЛ) -1), фактор некрозу пухлини -  $\alpha$ , оксид азоту, ендотелін, простагландини [4, 10], підтримуючи запалення при НАСГ, сприяють втраті зірчастими клітинами депо ретиноїдів, і останні самі починають секретувати трансформуючий фактор росту  $\beta 1$ , який виконує ключову роль у розвитку подальшої аутоактивації зірчастих клітин і міграції їх у ділянки запалення. Далі зірчасті клітини перетворюються на міофібробласти, які виробляють позаклітинний матрикс печінки і активно діляться в ділянках запалення із розвитком фіброзу печінки [2, 10, 14]. Проте, значення лейкотриєнів як медіаторів запалення при роз-

витку НАСГ та його ускладнень у пацієнтів із БА потребує ретельного дослідження для визначення напрямів їх раціональної корекції.

У хворих із середньотяжким та тяжким перебігом БА в мокротинні поряд з еозинофілами є наявними нейтрофільні гранулоцити [11], які здатні секретувати ІЛ-8 та лейкотриєн  $V_4$ . Поряд з цистеїніловими лейкотриєнами, лейкотриєн  $V_4$  стимулює продукцію ІЛ-1 і ІЛ-2, що активує нейтрофіли та різні клони Т-лімфоцитів і сприяє еозинофільно-нейтрофільному запаленню, відіграє провідну роль у розвитку пізньої алергічної реакції у хворих на БА та підтриманню тривалого бронхоспазму і нападу ядухи. Крім того, лейкотриєн  $V_4$  і ІЛ-8, порушуючи утворення  $\alpha$  1-антитріпсину, впливають на темп формування емфіземи легенів [1, 23]. Розвиток фіброзу печінки при НАСГ у хворих на БА може потенціюватися лейкотриєном  $V_4$ , що сприятиме розвитку синдрому взаємообтяження у пацієнтів із поєднаним перебігом БА та НАСГ, що ускладнить ефективне лікування таких хворих.

ІЛ-8 та лейкотриєн  $V_4$  можуть залучувати нейтрофіли у місце запалення, тим самим посилюючи його. Підвищення вмісту в бронхоальвеолярному лаважі лейкотриєнів  $V_4$  і тромбоксану  $A_2$ , яке було відзначено у хворих на БА, сприяє агрегації тромбоцитів, погіршуючи стан мікроциркуляції [12], що в подальшому також сприятиме підвищенню ризику та швидкості розвитку ускладнень. Особливості вмісту тромбоксану  $A_2$ , як фактору ризику мікрореологічних розладів та підсилення запалення і фіброзоутворення в печінці при поєднанні БА та НАСГ, потребують вивчення для ефективного лікування хворих із такою коморбідністю [17].

Дія антагоністів цистеїнілових лейкотриєнів - монтелукасту - спрямована проти лейкотриєнів  $C_4$  та  $D_4$ . Але антагоністи лейкотриєнових рецепторів з урахуванням їх хімічної структури не здатні суттєво знижувати вміст лейкотриєну  $V_4$  і не впливають на вміст тромбоксану  $A_2$ , що потребує або розробки нових препаратів або пошуку ефективного впливу на зниження системного запалення у пацієнтів із БА [12].

### Висновки

1. Таким чином, ейкозаноїдам - продуктам метаболізму арахідонової кислоти належить важлива роль у реалізації хронічного запалення при БА та НАСГ. Проте, особливості вмісту деяких лейкотриєнів і тромбоксанів, а також їх патогенетична роль при поєднаному перебігу БА та НАСГ потребує вивчення для підвищення ефективності лікування хворих із вказаною коморбідністю.

2. Подальші дослідження будуть присвячені особливостям динаміки різних ейкозаноїдів у пацієнтів із поєднаним перебігом БА та НАСГ.

### Література

1. Айсанов З.Р. Сложные и нерешенные вопросы в диагностике и лечении бронхообструктивных заболеваний / З.Р. Айсанов, Ю.М. Мостовой // *Здоров'я України*. - 2009. - № 21 (226). - С. 38-39.
2. Бабак О.Я. Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова // *Сучасна гастроентерологія*. - 2008. - № 3 (41). - С. 9-13.
3. Белокобыльская Д. В. Изменение содержания лейкотриенов и активности липопероксидации под влиянием комбинации атоксила и кверцетина в динамике лечения больных пептической язвой двенадцатиперстной кишки в сочетании с гипертонической болезнью / Д.В. Белокобыльская // *Український медичний альманах*. - 2010. - № 4. - С. 30-32.
4. Богомолов П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / О.П. Богомолов, Т.В. Павлова // *Фарматека*. - 2003. - № 10. - С. 31-39.
5. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии*. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
6. Воронина Л.А. Неалкогольный стеатогепатит в практике терапевта / Л.А. Воронина // *Медицинский вестник*. - 2009. - № 34. - С. 12-14.
7. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т.П. Гарник. - Київ, 2004. - 33 с.
8. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
9. Земсков А.М. Маркеры дифференцированного реагирования иммунной системы у больных бронхиальной астмой / А.М. Земсков, М.А. Земсков, В.И. Болотских // *Системный анализ и управление биомедицинских систем*. - 2004. - Т. 3, № 3. - 30 с.
10. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т.Ивашкин, Ю.О. Шульпекова // *Болезни орг. пищевар.* - 2000. - № 2 - С. 41-46.
11. Крамарська Н. В. Ефективність лікування хворих на тяжку бронхіальну астму з різними варіантами запалення : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.27 / Н.В. Крамарська; Держ. установа «Нац. ін-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України». - К., 2013. - 18 с.
12. Леценко И.В. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой / И.В. Леценко, И.Д. Поно-

марева // *Материалы международной (VIII итоговой) научно-практической конференции (тезисы)*. - М: Медицина, 2010. - С. 67.

13. Леценко С.І. Система ейкозаноїдів у хворих із хронічним легенеvim серцем / С.І. Леценко // *Укр. пульмонол. журн.* - 2003. - № 2. - С. 145.
14. Маммаев С. Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2007. - № 4. - С. 35-39.
15. Неалкогольный стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк, Н.Є. Долгая // *Сучасна гастроентерологія*. - 2008. - № 4 (42). - С. 38-43.
16. Никольский И.С. Иммуный статус как динамическое отражение реакции организма / И.С. Никольский, В.В. Никольская, Л.И. Тарануха // *Имунология та алергология*. - 2007. - № 2. - С. 87.
17. Степанов Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. - 2006. - № 3 (29). - С. 4-7.
18. Фадеенко, Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // *Сучасна гастроентерол.* - 2003. - № 3 (13). - С. 9-17.
19. Феценко Ю.И. Бронхиальная астма - современные возможности диагностики и пути достижения контроля / Ю.И. Феценко, Л.А. Яшина // *Здоров'я України*. - 2010. - № 2. - С. 18-20.
20. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда // *Гастроентерологія: міжвід. збірник*. - Дніпропетровськ, 2006. - № 37. - С. 3-9.
21. Чернушенко К. Ф. Иммунопатогенез бронхіальної астми / К.Ф. Чернушенко // *Нова медицина*. - 2003. - № 1 (6). - С. 18-21.
22. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis / J. Medina, L. Fernandez Salazar, L. Garcia Buey, R. Moreno Otero // *Diabetes Care*. - 2004. - Vol. 27, № 8. - P. 2057-2066.
23. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism / S.D. Freedman, P.G. Blanco, M.M. Zaman [et al.] // *The new England J. of med.* - 2004. - Vol. 350. - P. 560-569.
24. Bellentani S. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, M. Marino // *Hepatology*. - 2009. - № 8(1). - P. 4-8.

### Резюме

**Чумак Ю.Ю.** Стан ейкозаноїдів на тлі загострення бронхіальної астми, поєднаної з хронічним неалкогольним стеатогепатитом.

У розвитку хронічного запалення при бронхіальній астмі (БА) і хронічному неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) беруть участь багато клітин: еозинофіли, опасисті клітини, Т-лімфоцити та багато інших біологічно-активних речовин. У

реалізації хронічного місцевого та системного запалення при БА та НАСГ істотна роль належить ейкозаноїдам - лейкотрієнам і тромбоксанам. Проте, їх патогенетична роль при коморбідності даних захворювань. вимагає подальшого вивчення.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, неалкогольний стеатогепатит, ейкозаноїди.

#### Резюме

**Чумак Ю.Ю.** *Состояние эйкозаноидов на фоне обострения бронхиальной астмы, сочетанной с хроническим неалкогольным стеатогепатитом.*

В развитии хронического воспаления при бронхиальной астме (БА) и хроническом неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) принимают участие много клеток: эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, и многие биологически-активные вещества. В реализации хронического местного и системного воспаления при БА и НАСГ существенная роль принадлежит эйкозаноидам – лейкотриенам и тромбоксанам. Однако их патогенетическая роль при коморбидности данных заболеваний. требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, неалкогольный стеатогепатит, эйкозаноиды.

#### Summary

**Chumak Y.Y.** *Eicosanoids state of the background acute asthma, combined with chronic non-alcoholic steatohepatitis.*

In the development of chronic inflammation in bronchial asthma (BA) and chronic non-alcoholic steatohepatitis (NASH) involved many cells: eosinophils, mast cells, T lymphocytes, and many biologically active substance. Eicosanoids - leukotrienes and thromboxanes plays a significant role in the implementation of local and systemic chronic inflammation in patients with BA and NASH. However, their pathogenetic role in the comorbidity of these disorders requires further study.

**Key words:** bronchial asthma, non-alcoholic steatohepatitis, eicosanoids.

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

## АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦІЇ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ