

УДК 614.876:61-056.22:615.8

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОВГОСТРОКОВОГО ДИНАМІЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ ПОСТЧОРНОБИЛЬСЬКОГО ПЕРІОДУ****Терещенко Н.Л., Ганич Т.М., Ганич О.М.***Ужгородський національний університет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород***Ключові слова:** хронічний гепатит, імунологічний статус, перекисне окислення ліпідів

**Вступ.** Аварія на Чорнобильській АЕС в 1986 році була унікальною за кількістю діючих одночасно екстремальних факторів, провідним серед яких є іонізуюче випромінювання. За літературними даними, довготривала дія інкорпорованих радіонуклідів приводить до розвитку динамічних функціональних змін печінки у 20-45 % постраждалих [2]. Морфологічно еквівалентом довготривалої дії інкорпорованих радіонуклідів вважають деструктивно-дегенеративні процеси в тканині печінки, посилення проявів компенсаторно-приспосувальних реакцій [5].

Статистичні дані Міністерства охорони здоров'я України свідчать, що за темпами зростання захворюваності травна патологія серед усіх категорій потерпілого внаслідок Чорнобильської катастрофи населення в останні роки посідає одне з провідних місць, а серед причин смертності посіла перше місце [1].

Однією з гомеостатичних систем організму, в якій розвиваються значні порушення при хворобах печінки є імунна система, яка найбільш чутлива до дії іонізуючого випромінювання і потребує імунної корекції. Пошкоджуюча дія іонізуючої радіації на імунну систему пов'язана з накопиченням нерепарабельних порушень ДНК, модифікацією окремих генів, порушенням зв'язку між ДНК і білком, зміною надмолекулярних хроматинових структур, що приводить до структурно-метаболічних змін. Окрім загибелі клітин імунної системи при певних дозах радіації, не менш суттєвим є й пригнічення функціональної активності імунокомпетентних клітин. Так, внаслідок радіочутливості супресорної функції Т-лімфоцитів в опромінену організм відбувається посилення синтезу IgE, що приводить до аутоімунних проявів і є одним з механізмів патогенної дії радіації [3].

Одним із проявів дії комплексу факторів постчорнобильської ситуації на людину може бути патологічна активація процесів вільно-радикального окислення ліпідів (ВРОЛ). Рання сигнальна роль активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як механізму запуску стрес-реалізуючих систем пояснює необхідність вивчення стану окислювально-антиоксидантного гомеостазу для своєчасної корекції зрушень патологічного характеру та процесу прогресування захворювання.

Оскільки саме від імунобіологічних реакцій залежить перебіг і наслідки хронічних гепатитів, вивчення особливостей імунітету при даних захворюваннях має особливе значення.

Наростання дефектів імунологічних, метаболічних та інших показників саморегуляції у хворих хронічними гепатитами, що зазнали несприятливого екзоєкологічного впливу внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС потребує ціленаправленої їхньої корекції та профілактики прогресування імунних порушень.

**Метою дослідження** є вивчення змін стану клітинного і гуморального імунітету та реагування системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний гепатит, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС при довгостроковому динамічному спостереженні.

**Матеріали та методи.** Нами обстежено 140 осіб з хронічним гепатитом, що зазнали низькодозового радіаційного впливу. В залежності від характеру та тривалості радіаційного впливу виділені наступні дослідні групи: 1- 40 ліквідаторів наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС, 2- 100 переселенців із зони аварії. Для контролю було взято групу 30 практично здорових осіб.

Дослідження проводились на кафедрі факультетської терапії Ужгородського національного університету та на клінічних базах медичного факультету УжНУ.



Обстеження дослідного контингенту включало: динамічне стандартизоване опитування та огляд, загальноприйняті лабораторно-інструментальні методи дослідження, групу лабораторних тестів основних регуляторних систем: імнологічний комплекс досліджень, визначення рівня основних вітамінів у крові та сечі, визначення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та стану елементів антиоксидантної системи організму.

Імунологічне обстеження включало комплексну оцінку Т-і В- ланок імунітету методом Е- і ЕАС- розеткоутворення та вивчення їх функціональної активності за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів та визначення рівня сироваткових імуноглобулінів.

Для вивчення Т- ланки лімфоцитів використовувались такі методики:

- визначення абсолютного та відносного числа Т-лімфоцитів (тест спонтанного розеткоутворення) (Е-РУК);

- субпопуляційний склад Т-лімфоцитів;

- визначення теофілінчутливих та теофілінрезистентних Т-лімфоцитів (Е-тфч – РУК та Етфр – РУК) та їх – співвідношення Е-тфр/Е-тфч –РУК);

- реакція бластної трансформації (РБТЛ) з лімфоцитарним мітогеном (ЛМ);

В-ланка лімфоцитів вивчалась за допомогою методів, які включали:

- вивчення абсолютного і відносного числа В-клітин – в реакції тесткомплементарного розеткоутворення (ЕАС – РУК);

- вивчення рівня імуноглобулінів (G, M, A) в сироватці крові.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При вивченні порушень клінічного стану організму хворих на хронічний гепатит, що виник внаслідок несприятливого екзоєкологічного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС виявлено суттєве зростання частоти і вираженості різних скарг. Серед суб'єктивних ознак домінували болі в правому підреб'ї різного характеру та інтенсивності, зміни загального стану: підвишена втомлюваність, порушення сну, загальна слабкість, частими були диспепсійні скарги: періодичні печія, сухість, гіркота у роті, метеоризм, нудота, порушення стільця та ін. Майже у половини обстежених спостерігалась погана переносимість ряду продуктів у зв'язку з погіршенням самопочуття та проявами харчової алергії. З об'єктивних ознак відмічалися збільшення печінки та обкладення язика. Так, число диспепсійних проявів через 8-9 років після аварії на ЧАЕС досягло 48% випадків серед ЛНА, 40% – серед переселенців, а через 14-15 років – відповідно 52% та 46%.

Явища хронічного гепатиту, які були підтверджені ультразвуковим обстеженням (УЗО) органів травлення, супроводжувалися змінами показників загального аналізу крові та біохімічних показників. У хворих на хронічний гепатит ЛНА

на ЧАЕС рівень гемоглобіну та еритроцитів був незначно підвищений у порівнянні з контрольною групою. Загальний білірубін був підвищений до  $27,4 \pm 3,6$  мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубину, вміст якого склав  $7,93 \pm 0,98$  мкмоль/л, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізнявся від контрольних показників. Відмічалось і помірне підвищення аланінамінотрансферази (АлАТ) до  $1,28 \pm 0,17$  ммоль/л.

Ми вивчали стан клітинного і гуморального імунітету у хворих на хронічний гепатит, що виник в результаті несприятливого екзоєкологічного впливу після аварії на ЧАЕС у три етапи – через 4-5 років, через 8-9 років та через 14-15 років після чорнобильської катастрофи. Це дало можливість оцінити тенденції в динаміці імунологічних змін, спричинених хронічним радіоекологічним впливом.

Із результатів динамічного обстеження можна помітити тенденцію до зниження, у порівнянні з попередніми обстеженнями, рівнів IgM, IgG та В-лімфоцитів, які практично не відрізнялися від контрольних даних (табл. 1). Трохи підвищився рівень Сз – фрагменту комплекменту. Залишаються зниженими показники РБТЛ з ФГА та Е-РУК. Знизилась показники ЦІК, ХІК, ССФ, однак все ще вірогідно перевищують дані для неопромінених осіб контрольної групи. Суттєвого зниження індексу Тх/Тс не спостерігалось, що відображає додаткове навантаження на імунну систему. У цілому суттєвих змін імунного статусу у групі ЛНА за чергові 5 років не виявлено, хоча і можна бачити невиражену тенденцію до зниження показників гуморального та клітинного імунітету. Так, в обох групах можна помітити зниження кількості Т-лімфоцитів у реакції Е-РУК, а також зниження показника СД 4 +, що свідчить про зменшення рівня хелперної субпопуляції. Загальна кількість Т-лімфоцитів (СД 3+) теж вірогідно знизилась.

Підсумовуючи вищевказані результати, вкажемо, що більш помітні та однонаправлені зміни спостерігались у Т-ланці імунітету осіб, опромінених малими дозами іонізуючого випромінювання (МДІВ), у порівнянні з показниками гуморального імунітету, які на протязі дослідного періоду мали незакономірні різнонаправлені коливання. Найбільш виразними були зміни показників в ЦІК і ХІК – у всіх дослідних контингентів вони статистично вірогідно перевищували контрольні дані.

Динамічне обстеження дослідних груп населення через 4-5, 8-9, 14-15 років після аварії на ЧАЕС виявило нахил до поступового зниження індексу Тх/Тс (здебільшого за рахунок хелперної гіпофункції).

Підвищення в крові рівнів IgG та IgM – несприятлива прогностична ознака наростаючої продукції аутоантитіл проти власних антигенів організму, що веде до посилення аутоагресії.



Динаміка імунних показників хворих на хронічний гепатит у ЛНА та переселенців із зони аварії на ЧАЕС

Показники	Контроль (n=30)	ЛНА і переселенці у 1990-1991 р. р. (n=96)	ЛНА і переселенці у 1994-1996 р. р. (n=24)	ЛНА і переселенці у 2000-2001 р. р. (n=20)
ЕАС-РУК, %	18,72±2,14	19,65±1,82	18,96±3,52	18,85±3,22
Ig A, г/л	2,28±0,14	2,08±0,24	2,29±0,21	2,28±0,18
Ig M, г/л	1,84±0,27	1,92±0,22	1,96±0,17	1,98±0,25
Ig G, г/л	14,72±1,24	14,92±2,82	13,95±1,76	13,87±1,85
C <sub>3</sub> , г/л	1,14±0,15	0,98±0,07	0,99±0,13	1,05±0,08
C <sub>4</sub> , г/л	0,32±0,06	0,29±0,05	0,27±0,06	0,25±0,06
РБТЛ з ФГА, %	58,64±4,25	46,27±2,99	47,14±2,62	48,35±2,76
Е-РУК, %	63,52±3,74	54,34±4,21	53,18±4,17	51,24±4,19
ЦІК, УО	13,07±1,14	22,52±1,84	18,42±2,31	16,32±1,94
ХІК, УО	17,74±1,21	33,02±2,48	26,12±3,14	25,52±2,84
Тх/Тс	2,74±0,31	2,15±0,29	2,34±0,36	2,46±0,32

Загальна динаміка змін свідчить, що тривале напруження регуляторних імунних механізмів має тенденцію до поступового виснаження і переходу в імунодефіцитний стан, а також до нахилу до аутоімунних змін, що потребує регулярного проведення заходів оздоровчого, ціленаправленого імуномодуючого характеру для профілактики прогресування імунних порушень.

Одним із проявів дії іонізуючого випромінювання на людину являється патологічна активація процесів вільно-радикального окислення ліпідів [4]. Аналіз змін біологічних параметрів в осіб, що перенесли радіаційний вплив, показав вразливість ліпідного метаболізму при дії як високих, так і низьких дозових навантажень [6]. Це пояснюється тим, що печінка займає центральне місце в обміні ліпідів. В ній відбувається синтез білкової і ліпідної частини ліпопротеїдів, ферментів, які приймають участь в їх метаболізмі крові, депонування і розпад основних ліпідів.

Процеси перекисного окислення ліпідів мембран клітин заключаються в тому, що при активації молекули кисню проходить розрив хімічного зв'язку з утворенням перекисних продуктів. Активні радикали, що з'являються при цьому в ліпідах клітин, зберігаються на постійному рівні. ПОЛ являється універсальним індикатором властивостей біологічних мембран. Опромінення базальних мембран виводить процес пероксидації з-під контролю – порушується проникливість біологічних мембран, посилюються процеси ПОЛ з утворенням комплексу токсичних продуктів – перекисів, епоксидів.

Отже, в нашій роботі ми дослідили інтенсивність вільнорадикальних реакцій (за рівнем утворення різних продуктів ліпопероксидації), а також такого важливого фактору антиоксидантної системи організму (АОС), як фермент супероксиддисмутаза (СОД). Таким чином, визначився відносний вміст

дієнових кон'югатів гідроперекисів ліпідів (ДК), а також трієнових кон'югатів і кетодієнів (ТК) як первинних і вторинних молекулярних продуктів ліпопероксидації. Також визначився малоновий диальдегід (МДА) як один з кінцевих продуктів ВРОЛ та його співвідношення з супероксиддисмутазою (СОД/МДА) як показник збалансованості про- та антиоксидантних процесів в організмі.

Згідно з показниками, стан інтенсивності ВРОЛ та АОС організму змінився (табл. 2). Результати обстеження в 1990-1991 р. р. хворих хронічним гепатитом, опромінених малими дозами іонізуючого випромінювання, виявили тенденцію до росту показників ДК, ТК, вірогідне підвищення рівня МДА в дослідних групах у порівнянні з контрольними даними (відповідно, 9,54±0,48 мкМ/л проти 7,49±0,82 мкМ/л в контролі,  $p < 0,05$ ). Спостерігалось також невірогідне підвищення вмісту первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації, а також тенденція до збільшення активності СОД (до 30,65±1,94 мкг/мл проти 27,14±2,76 мкг/мл в контролі,  $p < 0,05$ ). Співвідношення СОД/МДА може бути адекватною інтерпретацією балансу про- та антиоксидантних процесів в організмі. У наших дослідженнях індекс СОД/МДА невірогідно знижений у порівнянні з даними контролю.

Згідно з показниками табл. 2, стан інтенсивності ВРОЛ та активності АОС організму в ЛНА та переселенців з зони аварії, хворих ХГ, за минулі після першого дослідження роки змінився несуттєво. Можна припускати лише певні тенденції, а саме стабілізацію інтенсивності ВРОЛ (згідно рівнів ДК, ТК, МДА) із незначним паралельним зменшенням активності СОД.

Отже, спостерігається поступове зниження можливостей АОС та ріст дисбалансу про- і антиоксидантних сил в організмі.



Динаміка показників ліпопероксидації та антиоксидантного захисту організму в крові  
хворих хронічним гепатитом, опромінених МДІВ (ЛНА та переселенців із зони аварії на ЧАЕС)

Показники	Контроль (n=30)	ЛНА і переселенці 1990-1991 р. р. (n=96)	ЛНА і переселенці 1994-1996 р. р. (n=24)	ЛНА і переселенці 2000-2001 р. р. (n=20)
ДК, (E <sub>232</sub> / E <sub>230</sub> )	0,28±0,05	0,34±0,05	0,35±0,06	0,37±0,05
ТК, (E <sub>278</sub> / E <sub>230</sub> )	0,060±0,008	0,078±0,012	0,076±0,010	0,074±0,010
МДА, мкМ/л	7,49±0,82	9,54±0,48	8,72±0,39	8,42±0,42
СОД, мкг/мл	27,14±2,76	30,65±1,94	28,34±1,62	28,15±1,82
СОД/МДА	3,66±0,44	3,26±0,46	3,25±0,37	3,34±0,32

Таким чином, дія іонізуючого випромінювання та інших факторів післяаварійної ситуації сприяє накопиченню в організмі опромінених людей продуктів вільнорадикальних реакцій, напруженню і поступовому розвитку недостатності систем антиоксидантного захисту організму (наприклад, його ферментної та вітамінної ланок). Вказані зміни, імовірно, супроводжуються різними біохімічними порушеннями, у тому числі розбалансуванням процесів окисного фосфорилування, поступовою інактивацією ферментів, сполучених з мембранами, збільшенням проникності клітин. Все це вимагає застосовувати в оздоровчих комплексах різні засоби, що мобілізують та підтримують ендogenous АОС організму.

**Висновки.** 1. Загальний стан пацієнтів обстеженої групи формується не тільки на фоні патології печінки, але і внаслідок довготривалого

адитивного впливу різноманітних факторів постчорнобильської ситуації.

2. Динаміка імунного статусу осіб, опромінених малими дозами радіації, свідчить про більш виражені зміни в Т-ланці імунітету: поступово знижується функціональна активність і кількісний вміст Т-лімфоцитів, поглиблюється субпопуляційний дисбаланс та знижується хелперно-супресорне відношення, відбувається накопичення імунних комплексів із збільшенням фіксації їх в органах і тканинах.

3. З бігом років після аварії на Чорнобильській АЕС зростає накопичення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та дисбаланс про- і антиоксидантних сил в організмі.

4. Виявлені динамічні зміни, очевидно, потребують систематичного спостереження і корекції.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ганич Т.М. Радіація, здоров'я, радіопротекція.- Ужгород: поличка "Карпатського краю", 1996.- 352 с.
2. Гичев Ю.П. Печень: адаптація, екологія // В.О. «Наука», Новосибірськ, 1993.- 150 с.
3. Деденко І.К., Захараш М.П., Ганич О.Н. і др. Влияние хронического внутреннего облучения инкорпорированными радионуклидами на функциональное состояние печени // Терап. арх. – 1990.- 62, №10. – С. 38-41.
4. Назаренко В.Г., Джоджуа А.Г., Самсоненко Р.А. и др. Состояние свободнорадикального окисления липидов у шахтеров, принимавших участие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС// Актуальные проблемы ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Тез. Докл. Украинской научно-практической конференции. – К., 1992. – С.158.
5. Руднев М.И., Варецкий В.В., Береговская Н.Н. и др. Влияние низких доз радиации и других факторов окружающей среды на организм /Под ред. М.И.Руднева. – К.: Наукова думка, 1994. – 216 с.
6. Сараева В.В. Окисление ограниченных соединений под действием ионизирующих излучений. – Москва: Изд-во Московского университета. 1991. – 263 с.

## SUMMARY

THE RESULTS OF THE LONG-TERM OBSERVATION OF THE PATIENTS WITH HEPATITIS CHRONICA OF THE POSTCHORNOBIL PERIOD

**Tereschenko N.L., Hanych T.M., Hanych O.M.**

The dynamic changes, that were found as the result of the long-term observation of the patients with hepatitis chronica, which were exposed to the unfavorable influence of Chornobil AES accident, require systemic observation and correction.

**Key word:** hepatitis chronica, logical status, lipids peroxide oxygenation