

© С.В. Фейса, І.В. Чопей, 2011

УДК: 616-008.6:616-035.1:616.36

С.В. ФЕЙСА, І.В. ЧОПЕЙ

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти, кафедра терапії та сімейної медицини, Ужгород

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ДИФУЗНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ

Стаття присвячена вивченню симптомів ендоотоксикозу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. Доведено, що патологія печінки супроводжується ендогенною інтоксикацією, яка виявляється не тільки клінічно, а й лабораторно, причому токсемія поглиблюється з віком пацієнтів та не залежить від їх статі. Виявлено, що із збільшенням активності запального процесу зростає лейкоцитарний індекс інтоксикації. З огляду на простоту вираховування цього показника, доступність та більшу чутливість порівняно із загальноживаним коефіцієнтом де Рітиса, лейкоцитарний індекс інтоксикації можна рекомендувати до широкого використання в практичній медицині як маркера не тільки запального процесу печінкової тканини, а й глибини ендоотоксикозу. Врахування ступеню ендогенної інтоксикації дозволяє оптимізувати диференційований підхід до лікування хронічних дифузних захворювань печінки і визначити необхідний об'єм дезінтоксикаційної терапії.

Ключові слова: ендоотоксикоз, ендогенна інтоксикація, лейкоцитарний індекс інтоксикації, хронічні дифузні захворювання печінки, неалкогольний стеатогепатит, стеатогепатоз

Вступ. Відомо, що в патогенезі багатьох захворювань значну роль відіграє екзо- та ендогенна інтоксикація. В останні роки спостерігається тенденція до універсалізації синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) [9]. Детальне вивчення клінічних та лабораторних змін дозволило виявити наявність ЕІ і при захворюваннях з відносно сприятливим перебігом [1, 11], і при патології, що значно погіршує якість життя: при неускладненому інфаркті міокарду і ішемічній хворобі серця [5], в педіатричній практиці [11], у осіб похилого віку [13, 16], при деформуючому остеоартрозі [2], хронічних дерматозах [7]. Синдром ЕІ відноситься до найбільш поширених в клінічній практиці і спостерігається при найрізноманітніших, етіологічно та патогенетично неоднорідних станах [10]. Клінічні прояви симптомокомплексу ЕІ малоспецифічні і характеризуються загальною слабкістю, відчуттям розбитості, порушеннями сну та апетиту, міальгіями та головними болями [8]. Важливу роль у діагностиці ендоотоксикозу відіграють лабораторні дослідження. Велика кількість публікацій, в тому числі оглядового характеру, присвячена вивченню клініки, патогенезу та лікуванню ЕІ. [6, 8, 14].

У зв'язку з багатогранністю, дана проблема набуває все більшої актуальності в медичній спільноті і вимагає пошуку шляхів її вирішення. В останнє десятиріччя в іноземній літературі достатньо широке розповсюдження дістала оригінальна концепція сутності синдрому ЕІ: виникнення системного (генералізованого) запалення (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) [14, 15], до якого можуть привести такі різноманітні патологічні процеси, як тканинна деструкція та виражена гіпоксія тканин, хронічне отруєння. При декомпенсації захисних і регуляторних систем починається накопичення ендогенних токсинів в організмі. Ряд авторів [6, 11] відмічають прямий кореляційний зв'язок між рівнем протеолітичної

активності крові та інтегральними маркерами синдрому ЕІ, якими є лейкоцитарний індекс інтоксикації та циркулюючі імунні комплекси. Важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендоотоксикозу є активація процесів перекисного окислення ліпідів, що ініціюється вільними кисневими радикалами.

Оскільки ведуча роль в збереженні гомеостазу належить печінці, то патологія цього органу зумовлює зростання ендогенної інтоксикації [17]. Відомо, що в Україні, як і в світі загалом, спостерігається істотне зростання кількості осіб з хронічною патологією гепатобіліарної системи. Їх поширеність з року в рік зростає, особливо серед осіб працездатного віку. Неправильний спосіб життя, шкідливі звички (зловживання алкоголю, вживання психотропних і наркотичних речовин), безконтрольний прийом медикаментів, більшість із яких метаболізується в печінці і відповідно приводять до її функціонального перевантаження [4, 9], а також погіршення екологічної обстановки, підвищений вміст барвників, концентратів, канцерогенів, нітратів та інших гепатотоксичних речовин у їжі та воді, дефіцит та незбалансованість харчування, порушення імунних механізмів, вірусні інфекції, генетичні порушення [4] та ряд інших чинників сприяють формуванню хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП) [3, 12]. Наслідками будь-якої форми ХДЗП є цироз і рак печінки – основні причини смерті хворих на ХДЗП [4]. Патологія печінки є складною як в діагностичному, так і в лікувальному плані, що зумовлено ведучою роллю печінки в метаболізмі всього організму, а її ураження відображається на функції інших органів.

У зв'язку з неухильним ростом захворюваності на ХДЗП, що характеризуються прогресуючим перебігом і несприятливим медико-соціальним прогнозом [4], актуальною є оптимізація їх базис-

ної фармакотерапії, в тому числі з урахуванням супутньої ЕІ.

Мета дослідження. дослідити вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на ХДЗП та оцінити вплив терапевтичних чинників на показники ендотоксикозу.

Матеріали та методи. Для виконання поставленої мети був складений алгоритм відбору та обстеження тематичних хворих, першим кроком якого був скринінг за допомогою ультразвукового обстеження печінки (УЗО) печінки. Основним критерієм включення у дослідження була наявність змін на сонограмі печінки, характерних для дифузних уражень. У дослідження не включалися хворі, у яких було виявлено УЗ-ознаки вузлового ураження, та особи з ехонормою, а також пацієнти з алкогольним ураженням печінки. Другий крок полягав у обстеженні відібраних хворих та

$$\text{ЛПІ} = \frac{(3 * \text{юн} + 2 * \text{пал} + 1 * \text{сегм})}{(\text{мон} + \text{лімф}) * (\text{еоз} + 1)}$$

де: юн – юні нейтрофіли, сегм – сегментоядерні, мон – моноцити, пал – паличкоядерні, лімф – лімфоцити, еоз – еозинофіли.

ЕІ у кожного хворого оцінювали також за вмістом у крові молекул середньої маси (МСМ) – визначення МСМ1 та МСМ2 за методом Н.І.Габрієляна і співавт.

При вивченні функціонального стану печінки ми оцінювати сукупність показників: аланінаміно-трансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), γ -глутамін-транспептидаза (ГГТП) та **коєфіцієнт де Рітца**, який вираховувався як співвідношення АСТ / АЛТ. Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів (HbsAg, anti-HCV, RNA HCV, DNA HBV).

До контрольної групи ввійшли 20 здорових осіб.

Обробку числових даних виконували із застосуванням електронних таблиць Excel 2003 for Windows з визначенням критерію Ст'юдента (t), статистичної достовірності (p), коефіцієнту кореляції (r). Різниця показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Для порівняння якісних ознак у малих групах використовувався критерій Фішера (P).

Результати досліджень та їх обговорення. Для вирішення поставлених завдань нами обстежено 50 тематичних хворих – 40 чоловіків та 10 жінок. З них у 30 (60%) хворих була виявлена неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП): 10 (20%) хворих із стеатогепатозом, 10 (20%) із неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) на фоні цукрового діабету (ЦД) 2 типу, 10 (20%) із НАСГ на фоні метаболічного синдрому (МС). У 8 осіб (16%) виявлено хронічний токсичний гепатит, у 5 (10%) і 5 (10%) хворих хронічний вірусний гепатит В і С відповідно. У 2 (4%) хворих причину захворювання встановити не вдалося – констатовано хроніч-

постановці діагнозу. Третій крок диктував нам вибір схеми лікування. За допомогою даного алгоритму відібрано 50 хворих із хронічними дифузними захворюваннями печінки. Кожному з них проведено загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули за загальноприйнятою методикою. Плануючи наше дослідження, ми виходили із того, що для клініки ХДЗП характерні симптоми загальної (ендогенної) інтоксикації, тому ми логічно припустили, що ця інтоксикацію можна виразити у числовому значенні. За основу розрахунку **лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛПІ)** взята методика за формулою Кальфа-Каліфа, але оскільки вона є найбільш чутлива для нозологій, що супроводжуються вираженим запаленням чи септичним станом, ми в своїй роботі використали її модифікований варіант. Розрахунок проводився за формулою:

ний криптогенний гепатит. Вік хворих коливався від 28 до 67 років. Середній вік – $47,2 \pm 8,5$ (M \pm m) років (min=28; max=67). Найчастіше ХДЗП діагностувалися у віковій групі 41-50 років (38%). Серед чоловіків ХДЗП найчастіше діагностувалися у віковій групі 41-50 років – 17 (34%) хворих, а серед жінок у віковій групі 60 і більше років – 5 (10%). Переважали особи працездатного віку – від 31 до 60 років (80%), що свідчить про значну соціальну важливість даних захворювань у зв'язку з економічними втратами внаслідок тимчасової непрацездатності.

Виявлено, що більшість обстежених не мали больового та диспепсичного синдромів, а відмічали лише ознаки астено-вегетативного синдрому: загальну слабкість 41 (82%), підвищену втомлюваність 43 (86%), зниження працездатності 39 (78%), порушення уваги 24 (48%), погіршення пам'яті 47 (94%), головний біль 33 (66%), порушення сну 25 (50%), порушення апетиту 20 (40%). За даними сонографії, у 46 (92%) обстежених хворих виявлено дифузну, а у 4 (8%) локальну форми стеатогепатозу. Розміри печінки, за даними УЗО, були збільшені у 39 (78%) обстежених.

Гемограма всіх обстежених хворих була в нормі: гемоглобін ($147,48 \pm 12,30$) г/л, еритроцити ($4,40 \pm 0,29$) $\times 10^{12}$ /л, лейкоцити ($8,37 \pm 1,38$) $\times 10^9$ /л. Лейкоцитарна формула мала тенденцію до зсуву вліво. Серед обстежених переважали хворі з мінімальним ступенем активності запального процесу (АЛТ не більше 3 норм) – 27 (54%) осіб, та з середнім ступенем активності (АЛТ від 3 до 10 норм) – 14 (28%) осіб. У 9 пацієнтів (18%) виявлено нормальні значення АЛТ. Важкого запального проце-

су (АЛТ більше 10 норм) не діагностовано в жодного пацієнта з ХДЗП.

У всіх хворих достовірно зросли концентрації МСМ1, МСМ2 у сироватці крові та ЛПІ порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$). При наявності активності запального процесу ступінь токсемії поглиблювався. Так, у пацієнтів із НАСГ на фоні ЦД II типу показник МСМ1 мав тенденцію до зростання, МСМ2 зріс на 31,2%, ЛПІ – на 20,1% порівняно із хворими на стеатогепатоз. Відмічалось зростання цих показників (порівняно з відповідними у хворих на стеатогепатоз) у осіб з хронічними вірусними гепатитами В/С – на 14,0%, 32,4%, 28,3%, а також у пацієнтів з гепатитами токсичної етіології – на 11,3%, 30,5% та 14,3%. У осіб, що мали неалкогольний стеатогепатит на фоні метаболічного синдрому відмічалось ще більше зростання маркерів ендотоксикозу: МСМ1 збільшився на 13,1%, МСМ2 – на 32,3%, ЛПІ – на 22,4% порівняно з хворими на стеатогепатоз. Виявлено, що зростання показників МСМ1 та МСМ2 корелювало із збільшенням ЛПІ. Доведено також, що глибина токсемії зростала зі збільшенням віку пацієнтів. Крім того, наведені показники ендотоксикозу у хворих на ХДЗП не залежали від статі.

Лікування всіх пацієнтів було комплексним та проводилося згідно протоколів МОЗ України з урахуванням нозології, етіопатогенезу, стадії та наявності супутніх захворювань. Залежно від включеного в комплекс лікування гепатопротектора, всі хворі були поділені на 2 групи. **Першу групу** склали 19 осіб (38%), які приймали препарати есенціальних фосфоліпідів «Енерлів» по 2 капсу-

ли 3 рази на добу протягом 1 місяця, з подальшим прийомом 1 капсули 3 рази на добу протягом 2 місяців. До **другої групи** ввійшов 31 (62%) хворий. Пацієнтам II групи призначався комбінований препарат «Гепадиф», який містить у своєму складі карнітину оротат, L-карнітину гідрохлорид, анти-токсичну фракцію екстракту печінки, аденозин, піридоксин гідрохлорид, ціанокобаламін. Кожен хворий отримував 5 щоденних внутрішньовенних інфузій гепадифу з подальшим переходом на пероральний прийом препарату протягом 2 тижнів (по 1 капсулі 2 рази на добу). Контрольні обстеження проводилися через 3 тижні від початку лікування.

Під впливом проведеної терапії у всіх хворих відзначена позитивна динаміка як суб'єктивного, так і об'єктивного стану, а також основних лабораторних показників крові (див. табл. 1). Як видно із таблиці, показник ШОЕ та лейкоцитоз до лікування у другій групі ($(28,50 \pm 6,85)$ мм/год та $(9,66 \pm 1,50 \cdot 10^9/\text{л})$) були більшими за відповідні показники пацієнтів першої групи. Разом з тим, у хворих другої групи зареєстровано зниження рівня ШОЕ в середньому в 1,76 раз проти 1,26 раз ($p < 0,05$) у пацієнтів першої групи, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,017$). Лейкоцитоз у хворих третьої групи під впливом проведеного лікування також достовірно зменшився. У осіб контрольної групи ($n=20$) середнє значення АЛТ складало $(34,72 \pm 11,42)$ од/л, у хворих на ХДЗП ($n=50$) до лікування – $115,99 \pm 40,31$ од/л, що було достовірно більше ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Зміни лабораторних показників у групах до і після лікування

Показник		Група 1 (n=19)	Група 2 (n=31)
ШОЕ, мм/год	1. До лікув.	16,05±4,26	28,50±6,85
	2. Після лікув.	12,66±3,55	16,14±3,87*
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	1. До лікув.	7,56±0,87	9,66±1,50
	2. Після лікув.	5,44±0,98*	7,51±1,08
ЛПІ	1. До лікув.	0,78±0,30	1,96±0,28
	2. Після лікув.	0,73±0,22	1,15±0,25*
Білірубін, ммоль/л	1. До лікув.	16,92±8,12	12,24±2,66
	2. Після лікув.	12,62±3,74	10,29±1,87
АЛТ, од/л	1. До лікув.	88,27±24,57	178,91±11,70
	2. Після лікув.	36,92±8,43	84,73±8,50
АСТ, од/л	1. До лікув.	63,19±17,33	127,24±11,92
	2. Після лікув.	29,82±7,92	67,42±11,41
Холестерин, ммоль/л	1. До лікув.	6,55±1,42	7,18±1,49
	2. Після лікув.	5,06±0,59	5,12±0,72
Тригліцериди	1. До лікув.	1,62±0,69	1,81±0,56
	2. Після лікув.	1,16±0,35	1,24±0,38

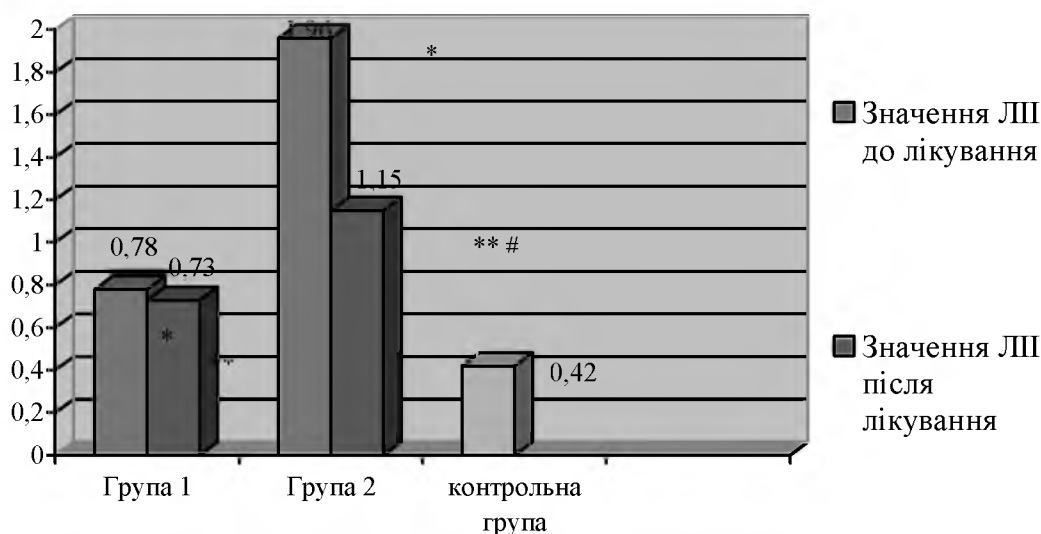
Коефіцієнт де Рітиса у контрольній групі здорових осіб склав $0,73 \pm 0,11$. У хворих першої групи він дорівнював $0,76 \pm 0,15$, другої – $0,65 \pm 0,10$, що достовірно не відрізнялося від контрольної групи

($p > 0,05$). Після проведеного лікування не відмічено достовірних змін коефіцієнту де Рітиса.

Вплив лікування на зміну ЛПІ проілюстровано рис. 1. Середнє значення ЛПІ хворих на ХДЗП

($n=50$) склало $1,10 \pm 0,58$, що достовірно більше за показник ЛП осіб контрольної групи ($n=20$) – $0,42 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). ЛП, який є маркером ЕІ, під впливом лікування з використанням гепадифу до-

стовірно зменшився (на 60,17%) порівняно з показником до лікування. У пацієнтів першої групи також виявлена тенденція до зменшення ЛП, хоча ці зміни не були достовірними.



Примітки: * – різниця вірогідна порівняно з показником контрольної групи ($p < 0,05$)

** – різниця вірогідна між показниками до і після лікування ($p < 0,05$)

– достовірні зміни між показниками першої та другої груп ($p < 0,017$).

Рис. 1. Динаміка ЛП під впливом лікування

Висновки.

1. Хронічні дифузні захворювання печінки супроводжуються клінічним симптомокомплексом ендогенної інтоксикації, який лабораторно виявляється достовірним зростанням рівнів ЛП, МСМ1, МСМ2 порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$).

2. Глибина токсемії зростає з віком пацієнтів та не залежить від статі.

3. Із збільшенням активності запального процесу підвищується ЛП, що дозволяє вважати цей показник одним із маркерів запального процесу печінкової тканини при ХДЗП.

4. Визначення ЛП у хворих на ХДЗП дає можливість призначати диференційоване лікування з врахуванням ступеню ЕІ.

5. Застосування гепадифу в комплексі лікування хворих на ХДЗП веде до достовірного зменшення показників ендогенної інтоксикації.

Перспективи подальших розробок. Оскільки зростання показників МСМ1 та МСМ2 корелює із збільшенням лейкоцитарного індексу інтоксикації, то показник ЛП, з огляду на простоту його вирахування, доступність та більшу чутливість порівняно із загальноживим коефіцієнтом де Рітиса, можна рекомендувати до широкого використання в практичній медицині як маркера не тільки запального процесу, а й глибини ендотоксикозу. Аналіз результатів дослідження показав, що корекція ЕІ була достовірно кращою у групі хворих, яким призначався гепадиф, що можна пояснити наявністю в складі препарату компонентів з дезінтоксикаційними та антиоксидантними властивостями. Виявлені ознаки ендогенної інтоксикації у хворих з ХДЗП вимагають подальшого пошуку ефективних засобів для корекції ендотоксикозу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алёпин Д.А., Жидовинов А.А., Жидовинов Г.И., Журнаджянц В.А. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита // Цитокины и воспаление. — 2006. — № 3.
2. Білозецька-Смійан С.І. Синдром ендогенної інтоксикації як маркер мембранодеструктивних змін при первинному остеоартрозі і його корекція за допомогою ентеросорбентів. // Український кардіологічний журнал 1995; Додаток 94.
3. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. Методическое пособие. / Под ред. В.Т. Иващкина. — М.: М — Вести, 2004. — 72 с.
4. Звягинцева Т.Д. Эффективное лечение хронических диффузных заболеваний печени. // Здоров'я України. — 2007. — № 11—12. — С. 50 — 51.
5. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н. и др. Значение среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца. Лаб. дело 1991; 10: 18—21.
6. Макарова Н.П., Коничева И.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе. Анестезиол. и реаниматол 1995; 6: 4 — 6.

7. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. Санкт-Петербург СПб МАПО; 1995. 33 — 50.
8. Николайчик В. В., Моин В. М., Кирковский В. В. и др. Способ определения "средних молекул". Лаб. дело 1991; 10: 13 — 18.
9. Подымова С.Д. Болезни печени. — Москва. — 1997 г. — 426 с.
10. Чаленко В. В., Кутушев Ф. X. Эндогенная интоксикация в хирургии. Вестн. хир. им. И. И. Грекова 1990; 4: 3 — 6.
11. Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. — СПб.; 1994.
12. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // Український медичний часопис. — 2008. — № 6/68. — С. 16—10.
13. Adams J.D., Mukherjee J. S., Klaidman L. N., Yasharel K. Apoptosis and oxidative stress in the aging brain //Sixth Congress for the Internat. Assotiation of Biomed. Gerontology. Tokyo, 1995; 4: 25.
14. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndiome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). JAMA 1995; 273: 2, 155.
15. Bone R.S. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and not know about cytokine regulation. Crit. Care. Med. 1996; 241: 163 — 172.
16. Carney J.M., Butterfield D.A. Involvement of oxidative stress in aging and age-associated neurodegenerative conditions //Sixth Congress for the Internat.Assot. of Biomed. Geront Tokyo, 1995; 24.
17. Pera N., Phung N., Farrell G. C Oxidative stress in hepatic fibrogenesis: implications from a nutritional model of non—alcoholic steatohepatitis // Hepatology. — 1999. — 30. — P. 493A.

Стаття надійшла до редакції

S.V.FEYSA, I.V.CHOPEY

Uzhhorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Department of therapy and family medicine, Uzhhorod, Ukraine

ENDOGENOUS INTOXICATION AND POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

The article deals with endotoxycosis in patients with chronic diffuse liver disease. It is proved that liver pathology is accompanied by endogenous intoxication, appearing not only clinically, but also laboratory. Toxemia deepens with patients' age and does not dependent on their sex. It is defined that with increasing of inflammation activity process there increases the leucocytic index of intoxication. Considering the ease of calculating this indicator, availability and stronger sensibility in comparison with commonly used index of de Ritis, leucocytic index of intoxication can be recommended for wide use in practical medicine as a marker of not only liver tissue inflammation but also the depth of endotoxic. Consideration the degree of endogenous intoxication allows to optimize the differentiated treatment of chronic diffuse liver diseases and to determine the required amount of detoxification therapy.

Key words: endotoxycosis, endogenous intoxication, leucocytic index of intoxication, chronic diffuse liver diseases, steatohepatosis, non-alcoholic steatohepatitis