

УДК 616.36-008.6-056.83

*П.С. Назар, М.М. Левон, О.І. Осадча, О.О. Шевченко***ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ РІВНЯ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ  
У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ**

Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ

**Резюме.** Досліджені зміни показників рівня ендогенної інтоксикації в 122 хворих на алкогольні ураження печінки. Встановлено, що в даних пацієнтів визначається високий рівень ендогенної інтоксикації, пов'язаний зі зменшенням концентрації ендогенного альбуміну в периферичній крові, накопиченням молекул серед-

ньої маси, зниженням ефективної концентрації альбуміну та токсинзв'язувальної здатності альбуміну.

**Ключові слова:** алкогольне ураження печінки, ендогенна інтоксикація, цитолітична активність.

**Вступ.** Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему [2, 8]. За поширеністю і соціальною значимістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології [3, 5]. В Україні у 2002 році в структурі поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин хронічні алкогольні синдроми склали 1352,13 на 100 тис. населення (86,3 % від усієї групи), а середньоукраїнський показник смертності від алкогольного цирозу печінки (ЦП) – кінцевої ланки АХП – у 2001 році становив 4,5 проти 3,7 на 100 тис. населення у 2000 році [6]. Систематичне вживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатогепатиту, надалі до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – цирозу печінки (незворотний процес у печінці із системними проявами алкоголізму: енцефалопатією, кардіоміопатією тощо) [3, 9, 10].

**Мета дослідження.** Вивчити основні показники ендогенної інтоксикації та показники цитолітичної активності аутологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки.

**Матеріал і методи.** Обстежено 122 хворих на алкогольне ураження печінки, серед них – 80 чоловіків та 42 жінки. Вік хворих – від 30 до 55 років. Тривалість захворювання становила 3 – 11 років. Всі хворі надійшли на стаціонарне лікування в терапевтичне відділення КМКЛ № 2 у стадії загострення захворювання. Діагноз алкогольної хвороби печінки встановлювали на підставі спеціального опитувальника, на основі якого встановлювали тривалість (не менше двох років), регулярність вживання та дозу алкоголю. Проводилось об'єктивне дослідження хворого та оцінка змін з боку біохімічних показників крові. Алкогольний гепатит діагностовано у 33 осіб, алкогольний цироз печінки – у 17 осіб. Клінічна картина характеризувалася типовою симптоматикою: нездужанням, загальною слабкістю, гіркотою у роті, тяжкістю у правому підребер'ї, іноді – нудотою, блюванням, відсутністю апетиту. Клінічні прояви супроводжувалися чітко вираженим астено-невротичним синдромом. Дані об'єктивного обстеження виявляли іктеричність склер, жовтя-

ничність шкірних покривів, гепатомегалію. За даними УЗД органів черевної порожнини у всіх пацієнтів відмічалось збільшення печінки, посилення або нерівномірність її щільності. Група із 20 здорових осіб представлена практично здоровими донорами, віком від 25 до 45 років, чоловіками та жінками. У роботі використано клінічні, біохімічні та імунологічні методи. За допомогою клінічних методів оцінювався загальний стан пацієнтів, наявність ускладнень з боку різних органів та систем. Біохімічні дослідження включали визначення токсинзв'язувальної здатності білків сироватки крові, що відображає тяжкість ендогенної інтоксикації та ефективність засобів елімінації токсинів [1, 4]. Імунологічні дослідження включали визначення цитолітичної активності аутологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки.

Оцінка результатів проведених досліджень, їх достовірність вивчалися шляхом визначення середньої арифметичної зваженої та її похибки, достовірність розходжень результатів обґрунтована довірчим рівнем  $p=95\%$  за допомогою набору програм "Biostat" Microsoft Excel XP, Statistica 5.1 (StatSoft, Inc., США) [7].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під час дослідження загальної концентрації альбуміну у хворих на алкогольну хворобу печінки встановлено зниження цих показників на першу добу порівняно із значенням здорових осіб в 1,46 рази ( $p<0,05$ ).

Аналіз показників загальної концентрації альбуміну на 6-7-му добу продемонстрував подальше зниження цих показників відносно вихідних значень на 4,83 % та групи здорових осіб на 53,22 % ( $p<0,05$ ).

На 10-15-ту добу загальна концентрація альбуміну склала  $(40,81\pm 2,85)$  г/л, що нижче від показників здорових осіб на 16,39 %, однак ці значення перевищували вихідні дані в 1,14 рази ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Ефективна концентрація альбуміну виявилась зниженою у 3,30 рази порівняно з показниками здорових осіб на 2-3-тню добу ( $p<0,05$ ). Протягом подальших досліджень вона мала тенденцію до підвищення стосовно вихідних показників ( $p<0,05$ ) на 10-15-ту добу, але при цьому вказані

значення були знижені відносно групи здорових осіб у 2,10 раза ( $p < 0,05$ ).

Токсинзв'язувальна здатність сироваткового альбуміну крові також була знижена протягом всього гострого періоду хвороби. Підвищення цих показників спостерігалось лише на 12-15-ту добу відносно вихідних показників в 1,95 раза ( $p < 0,05$ ).

Накопичення МСМ мало місце протягом всього періоду досліджень; максимально високі значення показників отримано на 6-7-му добу, а на 10-15-ту добу спостерігалось їх зниження. Водночас їх значення були знижені відносно вихідних показників на 16,90 % ( $p < 0,05$ ).

Згідно з отриманими нами результатами, коефіцієнт інтоксикації  $K_{МСМ/ЕКА}$  був підвищений протягом всіх термінів дослідження ( $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що у хворих на алкогольну хворобу печінки визначається високий рівень ендогенної інтоксикації, пов'язаний зі зменшенням концентрації ендогенного альбуміну в периферичній крові, накопиченням МСМ, зниженням ЕКА та токсинзв'язувальної здатності альбуміну.

Вивчення показників цитолітичної активності автологічної сироватки у хворих на алкогольне ураження печінки показало, що на першу добу з моменту надходження до стаціонару встановлено: цільна автологічна сироватка має виражену цитолітичну дію ( $56,22 \pm 2,55$ ), що перевищує показники здорових осіб у 2,78 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Встановлено також значне збільшення рівня альбумінової та глобулінової фракцій сироватки цільної крові пацієнтів порівняно з показниками здорових осіб. Так, рівень альбумінової фракції збільшився в 3,12 раза, а глобулінової фракції – у 2,98 раза ( $p < 0,05$ ).

Також виявлено значне збільшення фракції токсинів середніх розмірів порівняно з їх кількістю в групі здорових осіб – у 2,03 раза ( $p < 0,05$ ).

На 6-7-му добу спостерігається тенденція до зниження цитолітичної активності цільної авто-

логічної сироватки в 1,11 раза порівняно з вихідними показниками ( $p < 0,05$ ). Але слід відзначити, що відносно показників здорових осіб зберігається значне підвищення кількості цільної автологічної сироватки у 2,49 раза ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що починаючи із 6-7-ї доби знижується рівень цитолітичної активності альбумінової та глобулінової фракцій сироватки крові у хворих на алкогольну хворобу печінки порівняно з вихідними показниками відповідно в 1,14 та 1,18 раза ( $p < 0,05$ ). Тенденція до зниження встановлена також стосовно фракції токсинів середніх розмірів. Їх рівень порівняно з вихідними показниками зменшувався в 1,05 раза, при цьому зберігається їх значне збільшення порівняно з рівнем здорових осіб – у 2,7 раза (альбумінова фракція автологічної сироватки) та – у 2,51 раза (глобулінова фракція автологічної сироватки) ( $p < 0,05$ ).

На 10-15-ту добу після початку лікування зберігається значне підвищення показників цитолітичної активності автологічної сироватки та її основних токсинонесучих фракцій. Виявлено підвищення цитолітичної активності автологічної сироватки у 2,45 раза порівняно з її рівнем у групі здорових осіб, однак, порівняно з вихідними даними, відмічається тенденція до зниження цього показника в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка не відрізняється від такої, що спостерігалась на 6-7-му добу.

Встановлено, що рівень цитолітичної активності альбумінової фракції автологічної сироватки на 10-15-ту добу підвищений у 2,34 раза порівняно з її рівнем у здорових осіб ( $p < 0,05$ ), але порівняно з вихідними показниками відмічається його зниження в 1,33 раза ( $p < 0,05$ ). Нами виявлено зниження глобулінової фракції автологічної сироватки в 1,27 раза відносно вихідних показників, та водночас її підвищення у 2,34 раза порівняно із показниками здорових осіб ( $p < 0,05$ ).

Така ж тенденція відмічена стосовно фракції токсинів середніх розмірів. Їх рівень в

Таблиця 1

Показники ендогенної інтоксикації у хворих на алкогольну хворобу печінки, ( $M \pm m$ ,  $n=122$ )

Досліджувані показники	Один. виміру	Терміни дослідження, доба			Показники здорових осіб ( $n=20$ )
		1	6-7	10-15	
Загальна конц. альбуміну	г/л	$32,50 \pm 3,22^*$	$31,00 \pm 3,12^*$	$43,81 \pm 2,85^*$	$47,50 \pm 1,55$
Ефективна конц. альбуміну (ЕКА)	г/л	$12,22 \pm 1,11^*$	$13,12 \pm 1,34^*$	$19,21 \pm 1,32^*$ , **	$40,42 \pm 3,7$
Токсинзв'язувальна здатність альбуміну	мкг барвника/мг білка	$0,03 \pm 0,007^*$	$0,03 \pm 0,006^*$	$0,04 \pm 0,007^*$	$0,09 \pm 0,010$
Молекули середньої маси (МСМ)	Од.опт. щільності	$0,72 \pm 0,04^*$	$0,97 \pm 0,05^*$	$0,66 \pm 0,07^*$	$0,56 \pm 0,06$
$K_{МСМ/ЕКА}$	ум.од.	$57,60 \pm 5,35$	$63,40 \pm 5,80$	$35,40 \pm 2,31$	$13,86 \pm 1,55$

Примітка.\* – вірогідно порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ); \*\* – вірогідно порівняно з вихідними показниками

Таблиця 2

**Зміни показників цитолітичної активності автологічної сироватки і її основних токсиннесучих фракцій у хворих на алкогольну хворобу печінки (M±m), %, (n=122)**

Досліджувані показники	Один. виміру	Терміни обстеження, доба			Показники здорових осіб (n=20)
		2-3	6-7	10-15	
Цільна сироватка	%	56,22±2,55*	50,14±2,11***	49,56±1,31***	20,22±0,97
Альбумінова фракція	%	69,11±3,34*	60,22±2,12*	52,07±2,07***	22,24±0,57
Глобулінова фракція	%	51,14±2,41*	43,22±1,64***	40,33±1,07***	17,20±0,35
Фракція токсинів середніх розмірів	%	39,22±1,12*	37,22±1,39*	35,34±1,07***	19,25±0,64

Примітка. \* – вірогідність відмінності по відношенню до показників здорових осіб (p<0,05); \*\* – вірогідність відмінності по відношенню до попередніх показників (p<0,05); n – кількість хворих

автологічній сироватці підвищений у 1,84 раза порівняно з показниками здорових осіб, але стосовно вихідного рівня знижується в 1,11раза (p<0,05).

#### Висновки

1. Встановлено, що у хворих на алкогольне ураження печінки розвивається ендотоксикоз тяжкого ступеня, складовими детермінантами якого є ендогенна інтоксикація та метаболічний дистрес.

2. У хворих на алкогольне ураження печінки розвиток ендогенної інтоксикації пов'язано з накопиченням у периферичній крові продуктів тканинної деструкції та автоагресивних сполук прямої ушкоджуючої дії.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним слід вивчити генезис імунних дисфункцій за умови алкогольного ураження печінки.

#### Література

1. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму. Методичні рекомендації: МОЗ України / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та ін.]. – К., 1998. – С. 1-31.
2. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 4-9.
3. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602 с.
4. Громашевская Л.Л. “Средние молекулы” как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лаб. диагност. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
5. Подымова С.Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их коррекция эссенциальными фосфолипидами / С.Д. Подымова // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 25-31.
6. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України за 2002 рік: Статист. довідник / За ред. А.В. Підаєва. – К., 2003. – 134 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
8. Abittan C. Alcohol icliver disease / С. Abittan, С. Lieber // Clin. perspect. in gastroenterol. – 1999; Sept.-Oct. – P. 257-263.
9. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patient with alcoholic hepatitis / K.V. Menon, L. Stadheim, P.S. Kamat [et al.] // Amer. J. Gastroenterolog. – 2004. – Vol. 99. – P. 255-260.
10. Wakim-Fleming J. Long-term management of alcoholic liver disease / J. Wakim-Fleming, K.D. Mullen // Clin. Liver Dis. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 135-149.

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ НА АЛКОГОЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

*П.С. Назар, М.М. Левон, О.И. Осадча, Е.А. Шевченко*

**Резюме.** Исследованы изменения показателей уровня эндогенной интоксикации в 122 больных с алкогольным поражением печени. Установлено, что у данных пациентов определяется высокий уровень эндогенной интоксикации, связанный с уменьшением концентрации эндогенного альбумина в периферической крови, накоплением молекул средней массы, снижением эффективной концентрации альбумина и токсинсвязывающей способности альбумина.

**Ключевые слова:** алкогольное поражение печени, эндогенная интоксикация, цитолитическая активность.

**DYNAMICS OF CHANGES IN THE INDICES OF THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LESIONS OF THE LIVER***P.S. Nazar, M.M. Levon, O.I. Osadcha, O.O. Shevchenko*

**Abstract.** Changes of the indices of the level of endogenous intoxication in 122 patients with an alcoholic lesion of the liver have been studied. It has been established that a high level of endogenous intoxication is identified in these patients connected with a reduction of the concentration of endogenous albumin in the peripheral blood, due to an accumulation of molecules of medium mass, a decrease of the effective concentration of albumin and the toxin-binding ability of albumin.

**Key words:** hepatic alcoholic lesion, endogenous intoxication, cytolytic activity.

National University of Physical Training and Sport of Ukraine (Kyiv)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 68-71

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

---

© П.С. Назар, М.М. Левон, О.І. Осадча, О.О. Шевченко, 2013

УДК 616.233:611-018.1:616.24-002+616.24-002.5:616-07:577.17

*Н.В. Обухова*

**ВЛИЯНИЕ ЛИПОФЛАВОНА НА ОСТЕОПРОТЕГЕРИН–  
ОПОСРЕДОВАННУЮ ЛИМФОИДНУЮ (ЛЕЙКОЦИТАРНУЮ)  
РЕГУЛЯЦИЮ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ ЭПИТЕЛИЯ  
БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ  
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ**

ГУ "Донецкий государственный медицинский университет", г. Донецк

**Резюме.** У больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), перенесших туберкулез (ТБ) легких, изучены регионарный (в индуцированной мокроте) уровень остеопротегерина, а также модулирующее влияние липофлавона на остеопротегерин–опосредованную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов.

Установлено, что у больных ХОЗЛ I-II стадии, прежде всего – у больных, перенесших ТБ легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте выявлена возможность липофлавонопосредованной коррекции остеопротегерин–

зависимого лейкоцитоопосредованного синтеза клетками бронхиального эпителия уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , цитокина IL-4 и активной формы TGF- $\beta$ 1. Указанные факты расцениваются как патофизиологическое обоснование целесообразности местного (ингаляции, эндобронхиальное введение) использования у подобных больных липофлавона для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза на регионарном (ткани бронхов) уровне.

**Ключевые слова:** остеопротегерин, цитокины, бронхиальный эпителий, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез легких.

**Введение.** К факторам, способствующим углублению цитокинового дисбаланса у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) относят, в частности, перенесенный туберкулез (ТБ) легких, выступающий в качестве клинического маркера резкого снижения многочисленных защитных "барьеров" системы органов дыхания [4]. Попытки использования терапевтической "анти-TNF-стратегии" у больных ХОЗЛ, перенесших ТБ (или со скрытым ТБ), как указывают Hamdi H. и соавт. (2006) [7], Saliu O. и соавт. (2006) [10] вскрыли главное осложнение анти-TNF-терапии – реактивацию скрытой ТБ инфекции. Так, было установлено, что под влиянием TNF-антагонистов (etanercept, infliximab, adalimumab) уменьшается субпопуляция и функциональная активность "антимикобактериальных" CD4+ Т-клеток памяти, способных подавлять микобактерии путем синтеза IFN- $\gamma$  [7,

10]. В этой связи особый интерес, по нашему мнению, заслуживает использование в лечении больных ХОЗЛ, перенесших туберкулезный процесс, препаратов с антицитокиновой активностью, не относящихся непосредственно к анти-TNF-препаратам.

Большое внимание исследователей, особенно в последние годы, уделяется нетоксичным полифенольным соединениям – флавоноидам, биологическая активность которых *in vivo* связана с их способностью опосредованно (через антиоксидантный эффект) модулировать цитокиновый потенциал, восстанавливать остеобластогенез через активацию, независимую от рецепторов эстрогена, взаимодействовать со свободными радикалами, обрывать цепные свободнорадикальные реакции, инактивировать липодиоксиды, липоксиды; изменять активность различных ферментов [5, 9].