

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СИНДРОМУ “МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ” У ХВОРИХ НА ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ, СПОЛУЧЕНИЙ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Д.О. Анікєєва

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

В теперішній час хвороби серцево-судинної системи, як і раніше, представляють важливу медико-соціальну і економічну проблему [17]. Незважаючи на істотний прогрес в діагностиці, лікуванні і профілактиці ішемічної хвороби серця (ІХС), показники захворюваності на постінфарктний кардіосклероз (ПКС) продовжують залишатися відносно високими [18]. Клінічний досвід показує, що в якості несприятливого фону для розвитку ІХС, ПКС та іншої патології серцево-судинної системи у жителів екологічно небезпечних регіонів нерідко виступає хронічна патологія печінки, зокрема у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [2, 12-15]. Тому можна вважати актуальним вивчення особливостей патогенезу ПКС, сполученого з НАСГ, та розробку раціональних підходів до корекції виявлених порушень імунного та метаболічного гомеостазу.

Інтимні механізми взаємообтяжуючого впливу патологічних процесів у печінці, в тому числі при ПКС, сполученого з НАСГ, 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 [4]. 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 [4]. Порушення при різних захворюваннях нормального напрямку метаболізму з перекрученням біохімічних процесів, а також зниженням ефективності адаптаційних процесів призводить до підвищення концентрації у біологічних рідинах ор-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ганізму так званих „середніх молекул” (СМ) [3]. Відомо, що СМ - це неоднорідна по хімічному складу та біологічній дії група речовин (природньо існуючі метаболіти, проміжні та кінцеві продукти їхнього обміну, патологічні метаболіти тощо), що мають молекулярну масу від 300-500 до 5000 дальтон [3]. 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 [3, 4]. Виходячи з вищезазначеного, можна вважати доцільним та перспективним продовження досліджень стосовно патогенетичних особливостей ПКС, сполученого з НАСГ, зокрема вивчення ролі СМІ при вказаній коморбідній патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами: робота виконувалася у зв'язку з реалізацією комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості перебігу та лікування хворих на постінфарктний кардіосклероз, в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом» (№ держреєстрації 0110U009463).

Мета дослідження - вивчити концентрацію СМ у сироватці крові хворих на ПКС, сполучений з НАСГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 45 хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, у віці від 22 до 63 років, з них 27 чоловіків (60%) та 18 жінок (40%). Діагноз НАСГ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) - В, С та D за допомогою імуноферментного аналізу, при наявності позитивного результату на наявність маркерів ВГ ці хворі були виключені з дослідження. Обстежені хворі з діагнозом ПКС, сполучений з НАСГ отримували загальноприйняте лікування, що включало дієту [1], препарати есенціальних фосфоліпідів (есенціале форте Н), а також статини, сартани, інгібітори АПФ, β-блокатори. Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів, які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямой), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтрансептидази (ГТП); тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Для реалізації мети роботи крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження вивчали рівень СМ у сироватці крові [7]. 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) [11].

Отримані результати та їх обговорення

На момент початку проведення лікування більшість обстежених нами хворих скаржилися на загальну слабкість, нездужання, підвищену стомлюваність, зниження апетиту та працездатності, низький емоційний тонус. Із суб'єктивної симптоматики, яка характерна для помірного загострення хронічної патології гепатобіліарної системи, відмічалася наявність тяжкості у правому підребер'ї, досить часто (майже третина хворих), обстежені пацієнти скаржилися також на гіркоту у роті. Хворі, що були під наглядом, відмічали також нестійкість настрою, підвищену емоційну лабільність, нерідко неадекватну емоційну реакцію на оточуюче у вигляді експлозивності, що обтяжувало їхні взаємовідносини із членами сім'ї та колегами по роботі. При об'єктивному обстеженні у пацієнтів зі коморбідною патологією (ПСК та НАСГ) відмічалася наявність субіктеричності або блакитного відтінку склер (ознака Високовича), помірна гепатомегалія (печінка виступала на 3–4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності), нерідко чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, зміни її ехоцильності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу.

При біохімічному дослідженні, що характеризує функціональний стан печінки, було встановлено, що вміст у сироватці крові

фракції прямого (зв'язаного) білірубину був у більшості випадків помірно підвищеним ($P < 0,05$) та складав від 8,2 до 9,3 мкмоль/л, активність АлАТ перевищувала верхню межу норми в 1,9–2,2 рази та АсАТ – в 1,7–2,1 рази, значення показника тимолової проби також були помірно підвищеними та складали від 6,3 од. до 8,5 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГТП ($P < 0,05$).

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

Таблиця

Концентрація СМ у крові хворих на ПСК, сполучений з НАСГ ($M \pm m$)

Термін обстеження	Хворі на ПСК, сполучений з НАСГ (n=45)
До початку лікування	1,93±0,05***
Після 2 тижня лікування	1,51±0,05***
Перед випискою	1,06±0,03***
Через місяць після виписки	0,99±0,5***
Норма	(0,52±0,02) г/л

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

Так, до початку лікування у хворих на ПСК, сполучений з НАСГ, рівень СМ у сироватці крові був вище показника норми в середньому в 3,71 рази ($P < 0,001$) та складав при цьому (1,93±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 1,28 рази та складав (1,51±0,05) г/л, що однак було в 2,9 рази вище норми ($P < 0,001$). На момент завершення лікування (перед випискою) концентрація СМ у крові хворих складала (1,06±0,03) г/л, тобто залишалася в 2,04 рази вище за норму ($P < 0,001$).

У періоді диспансерного нагляду через 1 місяць після завершення лікування з приводу загострення НАСГ при проведенні біохімічних досліджень у хворих на ПСК, сполучений з НАСГ, було встановле-

но, що рівень СМ дорівнював $(0,09 \pm 0,5)$ г/л, що було в середньому в 1,9 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 НАСГ супроводжується 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 ПКС, сполучений з НАСГ, метаболічно активних препаратів, які здатні знижувати рівень СМ у сироватці крові, що буде сприяти підвищенню ефективності лікування цих пацієнтів.

Висновки

1. До початку лікування більшість обстежених хворих на ПКС на тлі НАСГ скаржилися на наявність тяжкості в правому підребер'ї, гіркоту у роті, постійне відчуття стомованості, яке спостерігалось у всіх обстежених і не зникало після відпочинку; загальну слабкість і виражене нездужання. При клінічному обстеженні виявлялося збільшення розмірів печінки, її ущільнення, чутливість печінкового краю при пальпації. У більшості хворих відмічалось також субіктеричність або незначна жовтяничність склер, у решти – наявність блакитності склер (позитивна ознака Високовича).

2. За даними УЗД органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірності ехогенності паренхіми, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки, тобто зміни, які були характерні для стеатогепатиту.

3. У більшості випадків виявлено підвищення у сироватці крові фракції прямого білірубіна в межах $5,6-9,9$ мкмоль/л, в той же час вміст загального білірубіну у більшості обстежених був біля верхньої межі норми; активність АЛАТ була збільшена в межах $0,9-1,8$ ммоль/г л, АсАТ складала від $0,6$ до $1,45$ ммоль/г л. У частини обстежених хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП. Було характерно помірне підвищення показника тимолової проби.

4. У хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, 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 ПКС,

сполучений з НАСГ, рівень СМ у сироватці крові був вище показника норми в середньому в $3,71$ рази ($P < 0,001$) та складав $(1,93 \pm 0,05)$ г/л.

5. При застосуванні загальноприйнятої терапії у хворих на ПКС, сполучений з НАСГ, 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 складав $(1,51 \pm 0,05)$ г/л, що однак було в $2,9$ рази вище норми ($P < 0,001$). На момент завершення лікування концентрація СМ у крові хворих складала $(1,06 \pm 0,03)$ г/л, тобто залишалася в $2,04$ рази вище за норму ($P < 0,001$).

6. Таким чином, застосування лише загальноприйнятого лікування не сприяє ліквідації СМІ. Тому 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 ПКС, сполучений з НАСГ.

Література

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак. – Киев: Блиц-Информ, 1999. – 208 с.
2. Базилевич А.Я. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на стан центральної гемодинаміки, міокардіальної функції та ремоделювання лівого шлуночка у хворих із постінфарктним кардіосклерозом комбінованим із неалкогольною жировою хворобою печінки / А.Я. Базилевич, С.В. Поташев // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – №1-2. – С. 47-51.
3. Громашевская Л.Л. «Средние молекулы» как оди н из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
4. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.
5. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33–35.
6. Подымова С.Д. Жировой гепатоз (стеатоз печени), неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // РМЖ. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 61-65.
7. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13 - 18

8. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

9. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9–17.

10. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.

11. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

12. Akahoshi M. Correlation between fatty liver and coronary risk factors: a population study of elderly men and women in Nagasaki, Japan / M. Akahoshi // Hypertens. Res. – 2001. – Vol. 24. – P. 337–343.

13. Barton I.F. Estimation of correlation between fatty liver and atherosclerosis / I.F. Barton // Am. cardiol. J. – 2010. – Vol. 103. – P. 1102–11010.

14. Brea A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis. A case-control study / A. Brea // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – Vol. 25. – P. 1045–1050.

15. Targher G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation / G.Targher // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2498–2500.

16. Roberts E.A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? / E.A. Roberts // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1133–1142.

Резюме

Анікеева Д.О. Патогенетична значущість синдрому “метаболической интоксикации” у хворих на постінфарктний кардіосклероз, сполучений з неалкогольним стеатогепатитом.

У хворих на постінфарктний кардіосклероз (ПКС), сполучений з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) виявлена наявність клініко-біохімічного синдрому ендогенної «метаболической» інтоксикації (СМІ), що в лабораторному плані підтверджується вірогідним збільшенням рівня «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові. Застосування загальноприйнятої терапії не забезпечує ліквідації СМІ. Це робить доцільним вивчення ефективності застосування у терапії ПКС, сполученого з НАСГ, метаболічно активних препаратів, які можуть сприяти нормалізації рівня СМ у сироватці крові.

Ключові слова: постінфарктний кардіосклероз, неалкогольний стеатогепатит, «середні молекули», синдром «метаболической» інтоксикації.

Резюме

Анікеева Д.А. Патогенетическая значимость синдрома “метаболической интоксикации” у больных постинфарктным кардиосклерозом, сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом.

У больных постинфарктным кардиосклерозом (ПКС), сочетанным с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) установлено наличие клинико-биохимического синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СМИ), которое в лабораторном плане подтверждается увеличением уровня «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови. Применение общепринятой терапии не обеспечивает ликвидацию СМИ. Это делает целесообразным изучение эффективности включения в терапию ПКС, сочетанного с НАСГ, метаболически активных препаратов, которые будут способствовать нормализации уровня СМ в сыворотке крови.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, синдром хронической усталости, «средние молекулы», синдром «метаболической» интоксикации.

Summary

Anikeeva D.O. Nosotropic importance of “metabolic intoxication” syndrome for the patients with postinfarction cardiosclerosis, combined with nonalcoholic steatohepatitis.

For the patients with postinfarction cardiosclerosis (PIC), combined with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was detected a presence of clinical-biochemical «metabolic» intoxication syndrome (MIS) which in laboratory plan confirmed by the increase of «average molecules» (AM) level in the blood serum. The using of generally accepted treatment of the patients with PIC, combined with NASH don't provide of MIS liquidation. This is suggested the investigation of efficiency of metabolic active preparation using that provided normalization of AM level in blood serum.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, nonalcoholic steatohepatitis, «average molecules», «metabolic» intoxication syndrome.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин