



О.М. Трофименко

Луганський державний медичний університет

Стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, за наявності синдрому підвищеної стомлюваності

Ключові слова

Стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомлюваності, макрофагальна фагоцитуюча система, патогенез.

Відомо, що в Україні, особливо у мешканців великих промислових регіонів з несприятливою екологічною ситуацією, зокрема в Донбасі, реєструють високий рівень захворюваності на хронічні захворювання гепатобіліарної системи (ГБС), насамперед на стеатоз печінки (СП) та хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [18, 19]. ХНХ нині є поширеною патологією, яка формується внаслідок дії несприятливих екзогенних впливів, нераціонального харчування тощо і негативно впливає на функціональний стан печінки [3, 6]. Клінічний досвід свідчить, що наявність хронічної фонової патології, зокрема такої як ХНХ, у хворих із СП не тільки зумовлює різноманіття клінічної картини захворювання, а й має негативний вплив на перебіг поєднаного хронічного патологічного процесу в ГБС [14, 23]. Нині СП та стеатогепатит вважають дуже поширеними захворюваннями, зокрема частоту виявлення СП у загальній популяції економічно розвинених країн оцінюють як 20–30 %, причому у 2–3 % випадків це хронічне захворювання печінки має прогресуючий перебіг з подальшою трансформацією в неалкогольний стеатогепатит та навіть цироз печінки [2, 16, 17, 24].

Синдром підвищеної стомлюваності (СПС) був уперше описаний академіком А.Ф. Возіановим та співавторами [10] при обстеженні 1030 осіб з групи практично здорових мешканців Києва і

Київської області. Було встановлено, що через 3 роки після Чорнобильської катастрофи у 70 % з них виник симптомокомплекс, який характеризується підвищеною стомлюваністю, зниженням розумової працездатності і пам'яті, частими повторними ангінами і респіраторними вірусними інфекціями, загостренням супутньої хронічної патології ЛОР-органів, почастішанням рецидивуючої герпетичної інфекції, періодично виникаючим субфебрилітетом [10]. У патогенетичному плані виникнення СПС пов'язане з негативним впливом на імунну систему екологічно несприятливих чинників навколишнього середовища, особливо ксенобіотиків і радіонуклідів [4, 5, 21, 22].

На думку спеціалістів, які займаються проблемою СПС, зазначена патологія поширена як у регіонах з високим рівнем забруднення навколишнього середовища ксенобіотиками (відходи підприємств хімічної, металургійної, коксохімічної, гірничодобувної промисловості, в сільській місцевості — пестициди, отрутохімікати, надлишок мінеральних добрив при їх нераціональному застосуванні), так і серед осіб, які зазнали дії радіаційного чинника низької інтенсивності [4, 22, 23].

Клінічний досвід свідчить, що СПС часто виникає на тлі хронічної патології ГБС, особливо в умовах екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення навколишнього сере-

довища ксенобіотиками, зокрема у великому промисловому регіоні Донбасу [21, 22]. Таке поєднання, а саме наявність СПС, порушень імунологічного гомеостазу на тлі хронічної патології ГБС, імовірно, зумовлене одночасною дією хімічно шкідливих речовин або радіонуклідів на взаємопов'язані у функціональному відношенні імунну, нервову та ендокринну системи [4], а також негативним впливом ксенобіотиків на паренхіму печінки, де переважно здійснюється їхній метаболізм [1, 2].

З метою оптимізації лікування та медичної реабілітації хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС необхідно застосовувати препарати патогенетичної дії, спрямовані на нормалізацію показників як метаболічного, так і імунного гомеостазу [1, 13]. Тому вивчення особливостей патогенезу СП, зокрема імунних механізмів розвитку та прогресування хронічних уражень жовчного міхура за наявності супутнього ХНХ на тлі СПС є перспективним напрямом досліджень [5, 22]. Зважаючи на важливу роль, яку відіграє у патогенезі захворювань гепатобіліарної локалізації макрофагальна фагоцитуюча система (МФС) [1, 4, 7], та тісний взаємозв'язок показників МФС та системи інтерферону [11], можна вважати доцільним вивчення показників функціонального стану МФС у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС, що дасть змогу розробити раціональні, патогенетично обґрунтовані підходи до корекції виявлених порушень.

Робота є фрагментом тем комплексної науково-дослідницької роботи Луганського державного медичного університету і фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості стеатозу печінки, поєданого з хронічним некалькульозним холециститом і синдромом підвищеної стомлюваності, лікування та медична реабілітація» (держреєстрація № 0110U0091023).

Метою роботи було вивчення стану макрофагально/моноцитарної фагоцитуючої системи у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 74 хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС, які перебували на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому денному гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів становив від 20 до 59 років, серед обстежених було 33 (47,4 %) чоловіки та 41 (52,6 %) жінка. Діагнози СП та ХНХ були встановлені відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.) [12] на підставі даних анамнезу, клінічного та інстру-

ментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [15]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусів гепатиту В, С та D за допомогою ІФА. У разі виявлення маркерів вірусних гепатитів у крові таких хворих виключали з подальшого дослідження. Слід наголосити, що більшість обстежених хворих постійно мешкали в умовах екологічно несприятливих регіонів, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я та спричиняло розвиток екологічно зумовленої імуносупресії [8].

Хворих залежно від частоти і тривалості чергового загострення ХНХ розподілили на дві групи – першу (n = 38) і другу (n = 36). У першій групі хворих загострення ХНХ виникали 2–3 рази протягом календарного року, у другій – 4–5 разів і перебігали більш тривало, ніж у осіб першої групи.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчали біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [15]: визначали у крові рівень загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових амінотрансфераз – АЛТ і АСТ; вміст холестерину, рівень альбуміну, активність екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП); показник тимолової проби. Функціональні проби печінки визначали в динаміці лікування та оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення стану МФС з аналізом фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) у периферійній крові. Дослідження ФАМ здійснювали чашечковим методом [20]; при цьому як тест-об'єкт використовували живу добову культуру *Staph. aureus*, штам 505, який було отримано з Інституту Пастера. Підраховували такі показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ) – кількість поглинутих бактеріальних клітин на 1 моноцит, фагоцитарний індекс (ФІ) – відсоток моноцитів, які беруть участь у фагоцитарній реакції, індекс перетравлення (ІП) – відсоток перетравлених мікробних клітин від загальної кількості, поглинутих 100 моноцитами, та індекс атракції (ІА) – кількість мікробних клітин, фіксованих на 100 моноцитах [7].

Клініко-біохімічні та імунологічні дослідження хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС,

проводили в динаміці. Перше обстеження здійснювали зазвичай у період загострення ХНХ (до початку лікування), друге — після досягнення клініко-біохімічної ремісії, тобто після завершення основного курсу терапії, на 20–21-й день з початку лікування.

Лікування обстежених хворих здійснювали відповідно до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [12]. Пацієнти отримували есенціальні фосфоліпіди («Ессенціале Н», «Ліволін» та ін.), антиоксиданти (токоферола ацетат, аскорбінову кислоту або «Аскорутин»), гепатозахисні препарати з розторопші плямистої («Карсил» або «Сілібор»), спазмолітики («Но-шпа», «Нікошпан», платифілін), у разі загострення бактеріального холециститу — антибактеріальні препарати. Стосовно СПС призначали симптоматичну терапію [22].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2005, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, з урахуванням основних принципів використання статистичних методів у медико-біологічних дослідженнях [9].

Результати та обговорення

До початку проведення лікування обстежені хворі зі СП, поєднаним з ХНХ, скаржилися на тяжкість у правому підребер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у зв'язку з наявністю супутнього ХНХ вони погано переносили жирну або гостру їжу. У частини пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, зниження працездатності та інші вияви астеничного або астеноневротичного синдромів, ступінь вираженості яких у низці випадків сягав ступеня синдрому підвищеної стомлюваності. При об'єктивному дослідженні виявлено наявність позитивних симптомів Кера та Мерфі, помірне збільшення розмірів пе-

чинки (у межах 3–5 см), субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича). У частини хворих відзначено чутливість печінкового краю при пальпації. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини закономірним було помірне збільшення розмірів печінки, підвищення або нерівномірність її ехоцильності; за наявності ХНХ — деформація жовчного міхура (ЖМ) спайками або перетинками, потовщення та двоконтурність його стінки, наявність у порожнині ЖМ концентрованої жовчі (детриту).

При вивченні функціональних проб печінки встановлено, що в обох групах до початку лікування відмічено ідентичні зсуви з боку біохімічних показників, більш значні при поєднанні загострення як СП, так і ХНХ. У таких хворих мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,5 разу щодо норми; $p < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищеним у середньому в 2,8 разу ($p < 0,001$), активність АЛТ — у 2,9 разу ($p < 0,001$), АСТ — у 2,1 разу ($p < 0,01$), ГГТП — в 1,6 разу ($p < 0,05$), ЛФ — в 1,8 разу ($p < 0,001$), показник тимолової проби — в 1,7 разу ($p < 0,01$), вміст загального холестерину в сироватці крові — в 1,5 разу ($p < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну був зниженим у середньому в 1,25 разу ($p < 0,05$).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування в обох групах обстежених хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС мали місце суттєві порушення з боку показників ФАМ (табл. 1), які свідчили про пригнічення функціонального стану МФС переважно II–III ступеня і залежали від частоти та тривалості загострення ХНХ.

ФІ у хворих першої групи був знижений у середньому в 1,44 разу щодо норми ($p < 0,05$), другої — у 2,17 разу ($p < 0,001$), ФЧ — відповідно в 1,3 разу ($p < 0,05$) і в 1,8 разу ($p < 0,001$), ІА — в 1,2 разу ($p < 0,05$) і в 1,4 разу ($p < 0,01$), ІІ, який відображує процеси перетравлення поглинутих мікроорганізмів, — в 1,35 разу ($p < 0,01$) і в 1,87

Таблиця 1. Показники ФАМ у обстежених хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС (М ± m)

Показник	Норма	Перша група (n = 38)	Друга група (n = 36)
ФІ, %	26,5 ± 2,0	18,4 ± 1,2*#	12,2 ± 0,9***
ФЧ	4,0 ± 0,1	3,1 ± 0,1**	2,2 ± 0,05***
ІА, %	14,5 ± 0,6	12,2 ± 0,2*	10,5 ± 0,25**
ІІ, %	25,1 ± 1,5	18,6 ± 0,9***	13,4 ± 0,8***

Примітка. Різниця щодо норми вірогідна: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

* Різниця з показниками другої групи вірогідна ($p < 0,05$).

разу ($p < 0,001$). Отже, максимальне зниження показників ФАМ відмічено у хворих другої групи. Це свідчить про суттєве порушення з боку ФАМ у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС, причому у хворих з частими та тривало перебігаючими загостреннями ХНХ ці порушення показників фагоцитозу, які характеризують функціональний стан МФС, були вірогідно вираженішими.

Для детальнішої характеристики проведено індивідуальний аналіз фагоцитарних показників, причому градації кожного показника встановлено окремо в першій та другій групах (табл. 2).

Значення більшості показників ФАМ значно відрізняються між групами, що свідчить про важливу роль порушень ФАМ у патогенезі СП, поєднаного з ХНХ, за наявності СПС. Оскільки показники ФАМ характеризують функціональний стан МФС у цілому, то отримані дані дають підстави вважати, що у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС, мають місце суттєві порушення у МФС. Зниження функціональної активності МФС, ймовірно, спричиняє розвиток чергового загострення ХНХ та внаслідок цього — прогресування СП. Тому доцільно включати до комплексу лікування хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС, сучасні імуноактивні препарати, які спроможні нормалізувати активність МФС.

Висновки

Хворі на СП, поєднаний з ХНХ, до початку лікування скаржилися на тяжкість у правому підбер'ї, гіркоту або металевий присмак у роті; у

зв'язку з наявністю супутнього ХНХ вони погано переносили жирну та гостру їжу. У більшості обстежених пацієнтів відмічалися також такі суб'єктивні симптоми як загальна слабкість, нездужання, підвищена дратівливість, емоційна нестабільність, зниження працездатності та інші вияви астеничного або астеноневротичного синдрому, що в низці випадків сягали вираженості синдрому підвищеної стомлюваності. При об'єктивному дослідженні виявлено наявність позитивних симптомів Кера, Мерфі, помірне збільшення розмірів печінки (у межах 3–5 см), чутливість печінкового краю при пальпації, субіктеричність або блакитний відтінок склер (ознака Високовича).

При вивченні функціональних проб печінки встановлено, що в обох групах до початку лікування мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубіну у крові (в середньому в 1,5 разу щодо норми; $p < 0,05$); рівень прямого білірубіну був підвищеним у середньому в 2,8 разу ($p < 0,001$), активність АЛТ — в 2,9 разу ($p < 0,001$), АСТ — в 2,1 разу ($p < 0,01$), ГГТП — в 1,6 разу ($p < 0,05$), ЛФ — в 1,8 разу ($p < 0,001$), показник тимолової проби — в 1,7 разу ($p < 0,01$), вміст загального холестерину в сироватці крові — в 1,5 разу ($p < 0,05$). Рівень сироваткового альбуміну був зниженим у середньому в 1,25 разу ($p < 0,05$).

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування в обох групах обстежених хворих на СП, поєднаний з ХНХ, на тлі СПС мали місце суттєві порушення показників ФАМ, які свідчили про пригнічення функціо-

Таблиця 2. Градації показників ФАМ у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС

Група	Кількість пацієнтів				
	ФІ (норма — 26,5 ± 2,0), %				
	9–10	11–12	13–14	15–16	17–20
I	0	0	0	7	31
II	2	13	11	0	0
	ФЧ (норма — 4,0 ± 0,1)				
	1,9–2,2	2,3–2,6	2,7–3,0	3,1–3,3	3,4–3,5
I	0	0	10	22	6
II	21	15	0	0	0
	ІА (норма — 14,5 ± 0,6), %				
	9–9,9	10–10,9	11–11,9	12–12,9	13–13,9
I	0	1	6	22	2
II	6	25	4	1	0
	ІІІ (норма — 25,1 ± 1,5), %				
	11–12	13–14	15–16	17–18	19–20
I	0	0	1	10	27
II	8	24	4	0	0

нального стану МФС переважно II–III ступеня та залежали від частоти і тривалості загострення ХНХ.

Максимальне зниження показників ФАМ відмічено у хворих другої групи, а саме ФІ — в 2,17 разу та ІІІ — в 1,87 разу. Це свідчить про суттєве порушення з боку ФАМ у хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС, причому у хворих з частими та тривало перебігаючими загострен-

нями ХНХ ці порушення показників фагоцитозу, які характеризують функціональний стан МФС, були вірогідно вираженішими.

Перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності застосування сучасних імуноактивних препаратів, зокрема «Імупрету» при лікуванні хворих на СП, поєднаний з ХНХ, за наявності СПС.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Хронические гепатиты / О.Я. Бабак.— К: Блиц-Информ, 1999.— 208 с.
2. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія.— 2010.— № 4 (54).— С. 8—16.
3. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 96 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник.— [3-е изд.]— К: Полиграф Плюс, 2006.— 482 с.
5. Дранник Г.М. Синдром підвищеної стомлюваності в практичній медицині / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов // Проблеми екол. та мед. генетики і клініч. імунол.: Зб. наук. праць.— Київ; Луганськ; Харків, 2003.— Вип. 1 (47).— С. 74—82.
6. Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей / Р.А. Иванченкова.— М.: Атмосфера, 2006.— 416 с.
7. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора, Т. Фишера и Д. Адельмана; Пер. с англ.— М.: Практика, 2000.— 806 с.
8. 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.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич.— К: Морион, 2000.— 320 с.
10. Нарушение иммунитета и синдром повышенной утомляемости у жителей г. Киева / А.Ф. Возианов, Г.Н. Дранник, И.А. Петровская, М.Я. Мусий // Врач. дело.— 1991.— № 1.— С. 14—17.
11. Спивак Н.Я. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитозов / Н.Я. Спивак, Л.Н. Лазаренко, О.Н. Михайленко.— К: Фитосоциентр, 2002.— 164 с.
12. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та ін.]— К., 2005.— 56 с.
13. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Здоров'я України.— 2004.— № 18 (103).— С. 20—21.
14. 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.
15. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод, рекомендации / Под ред. Л.Л. Громышевской.— К: МЗ Украины, 1990.— 64 с.
16. Фадеев Г.Д. Факторы транскрипции и молекулярные медиаторы стеатоза печени / Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко // Укр. тер. журн.— 2005.— № 1.— С. 100—106.
17. Фадеев Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія.— 2006.— № 1.— С. 8—13.
18. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвід. зб.— Дніпропетровськ, 2006.— Вип. 37.— С. 3—9.
19. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006—2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології.— 2010.— № 2 (6).— С. 56—59.
20. Фролов В.М. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, Л.А. Гаврилова // Лаб. дело.— 1990.— № 9.— С. 27—29.
21. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергологія.— 1998.— № 1.— С. 69—81.
22. Фролов В.М. Синдром повышенной утомляемости — патогенетические и клинические аспекты / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. пр.— К.; Луганськ; Харків, 2001.— Вип. 6 (38).— С. 195—199.
23. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medica.— 2006.— N 5.— P. 70—73.
24. Jeffrey D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / D. Jeffrey, J. Browning, D. Horton // Clin Invest.— 2004.— Vol. 114, N 2.— P. 147—152.

А.Н. Трофименко

Состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом, при наличии синдрома повышенной утомляемости

Изучено состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), при наличии синдрома повышенной утомляемости. Установлено, что у больных стеатозом печени, сочетанным с ХНХ, при наличии синдрома повышенной утомляемости, наблюдается снижение показателей макрофагальной фагоцитирующей системы, более выраженное при частых и длительно сохраняющихся обострениях ХНХ.

O.M. Trofimenko

The state of macrophageal phagocytes' system in patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis against the background of the undue fatiguability syndrome

The study has been held for the state of the macrophageal phagocytes' system in patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) against the background of the undue fatiguability syndrome. It has been established that oppression of the macrophageal phagocytes' system indices was observed in this category of patients which is more expressed more often and prolonged CUC exacerbations.

Контактна інформація

Трофименко Олександр Миколайович, к. мед. н., доцент кафедри
91015, м. Луганськ, квартал Якіра, 6, кв. 5
Тел. (642) 61-42-90

Стаття надійшла до редакції 21 жовтня 2010 р.