



А.С. Свінціцький, М.І. Дземан, Н.В. Динник

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Особливості стану загальноадаптивних реакцій організму при захворюваннях печінки

Ключові слова

Загальноадаптивні реакції організму, резистентність, реактивність, вірусний гепатит С, неалкогольна жирова хвороба печінки, токсичний гепатит.

Ураження печінки належать до найбільш поширених захворювань людини і є важливою медико-соціальною проблемою сьогодення [8, 12, 15, 29]. Виходячи з особливостей їхньої етіології та патогенезу і значущості для практичної медицини, можна виділити такі групи захворювань печінки: вірусні, токсичні та обмінні (метаболічні). Всі вони можуть спричинити не лише розвиток гепатодепресивного синдрому, а й грізні ускладнення [7, 8, 17], тому їх успішне лікування — важливе та актуальне. Клінічна практика переконливо свідчить, що лише поступ у вивченні етіології та патогенезу захворювань печінки може забезпечити успішне вирішення цієї актуальної проблеми сучасної медицини. Лікарям-інтерністам доводиться мати справу з ушкоджуючою дією патогенних чинників, специфіка яких недостатньо відтворена механізмами адаптації організму людини (сполуки з чужорідною ізомерною структурою, токсичні харчові консерванти, гепатотоксичні препарати, генетично модифіковані продукти тощо) [21, 28, 30]. З багатьма із них людина як біологічний вид взагалі не стикалася на жодному з етапів еволюції. Відсутність високоспецифічних компенсаторно-приспосувальних механізмів, здатних забезпечити належну адаптацію гепатобіліарної системи до специфіки новітніх хвороботворних чинників, на сьогодні є безпосередньою причиною прогресуючого зростання кількості уражень печінки та відносної ефективності їх комплексної терапії. Аспекти реактивності та резистентності організму хворих з ураженнями печінки в доступній лі-

тературі висвітлено недостатньо. Це визначає актуальність вивчення специфіки загальноадаптивних реакцій (ЗАР) організму в хворих на гепатобіліарну патологію [3, 4, 16, 29].

Мета роботи — визначити спектр ЗАР організму та здійснити їх порівняльний аналіз при найбільш поширених захворюваннях печінки.

Матеріали та методи

Здійснено комплексне клініко-лабораторне обстеження 45 пацієнтів із захворюваннями печінки віком від 29 до 57 років, серед них жінок було 18 (40 %). Згідно з чинними критеріями діагностики, обстежені пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша група — 15 хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГ-С), 2-га група — 15 хворих на хронічні токсичні гепатити, 3-тя група — 15 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

Верифікацію діагнозів здійснювали на основі діючих національних та міжнародних узгоджень і рекомендацій: протоколів МОЗ України (№ 271 від 13.06.2005 р.), Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10), Міжнародної класифікації гепатитів (Лос-Анджелес, 1994), практичних рекомендацій Експертного комітету Італійської асоціації з вивчення печінки (AISE, 2010) [24], Клінічних рекомендацій, розроблених Європейською асоціацією з вивчення захворювань печінки (EASL, 2011) [22] та Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (AASLD, 2009, 2011) [23], Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS, 2007) [17, 20].

Для встановлення діагнозу НАЖХП після ретельного аналізу клініко-анамнестичних даних застосовували такі діагностичні критерії:

- 1) ультрасонографічну картину стеатогепатиту;
- 2) достовірні дані про невживання або вживання мінімальних доз алкоголю (< 40 г на тиждень);
- 3) відсутність серологічного підтвердження вірусної етіології гепатиту.

Щодо доцільності біопсії печінки для діагнозу НАЖХП єдиної думки немає. Аргументами проти біопсії є в цілому хороший прогноз захворювання у більшості пацієнтів з НАЖХП, відсутність методів ефективного лікування, високий ризик і вартість біопсії. В клінічній практиці використовують ультрасонографію, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію. Доведено, що ультрасонографія може підтверджувати діагноз НАЖХП з чутливістю 83 % та специфічністю 100 %. Оскільки виключення алкогольної етіології є складним завданням, то для об'єктивізації її виключення враховували дані лабораторного дослідження. Лабораторні маркери вживання алкоголю: рівень сироваткової γ -глутамілтрансферази і АСТ, співвідношення АСТ/АЛТ, середній вміст еритроцитів, рівень тригліцеридів, а також мітохондріальної АСТ та вуглеводдефіцитного трансферину. Кожен з тестів не є абсолютно специфічним; діагностичну значущість підвищує комбінація кількох тестів — так званий профіль вживання алкоголю [1, 2, 6, 9, 10, 19, 25].

Медикаментозно-індуковане ушкодження печінки (токсичний гепатит) верифікували на основі даних комплексного клініко-лабораторно-інструментального обстеження хворих [11, 16, 17]. Відповідно до протоколів МОЗ України (№ 271 від 13.06.2005 р.) нами застосовано такі критерії його діагностики:

- 1) прийом потенційно шкідливих для печінки препаратів, які застосовували протягом останніх 3 міс;
- 2) виключення зловживання алкоголем, перенесеного гострого вірусного гепатиту;

3) відсутність серологічних маркерів вірусних гепатитів [14, 16, 26].

У хворих з ХВГ-С діагноз верифікували на основі діючих протоколів МОЗ України (№ 271 від 13.06.2005 р.):

- наявність в анамнезі даних про гостру фазу (факультативна ознака);
- відсутність клінічних виявів (можлива гепатомегалія);
- можливе підвищення активності АЛТ;
- поява клінічних ознак хронічного гепатиту (зокрема позапечінкових);
- виявлення анти-НСVcore IgG за відсутності або при низькому титрі анти-НСVcore IgM, можливе виявлення анти-НСV до NS4;
- виявлення НCV-РНК.

Визначали генотип та підтип генотипу НCV за допомогою прямого визначення нуклеотидної послідовності, методу зворотної гібридизації та генотип-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. Про фіброз печінки судили за даними неінвазивного методу його діагностики — фібротесту. Візуалізацію фіброзу здійснювали в В-режимі ультразвукового дослідження [7, 14, 18, 22, 23].

Визначення спектра загальноадаптивних реакцій організму проводили за встановленою Л.Х. Гаркаві та співавт. (1999, 2006) градацією лейкограм за допомогою розробленої на кафедрі внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця комп'ютерної програми «Визначення ЗАР (версія 2)» (М.І. Дзєман, 2000) [3–5, 13].

Результати та обговорення

Результати порівняльного аналізу спектра ЗАР організму в обстежених групах пацієнтів наведено на рис. 1. Звертає на себе увагу факт наявності в усіх трьох групах пацієнтів високої частоти ЗАР-активації (від 46 % при ХВГ-С до 79 % при стеатогепатиті) та повна відсутність гострого стресу. Суттєвою відмінністю спектра

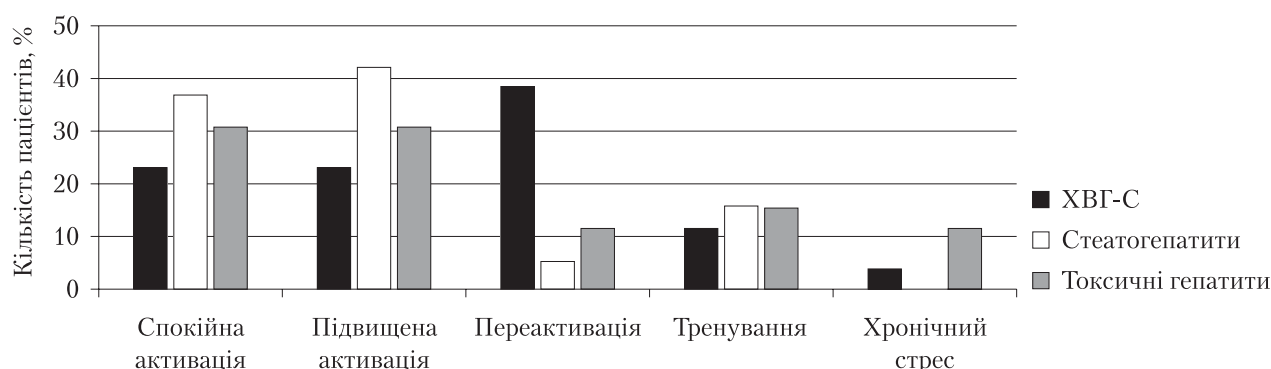


Рис. 1. Спектр ЗАР організму за різних гепатитів

ЗАР у разі ХВГ-С була наявність у 38 % випадках переактивації (у разі токсичного гепатиту — у 12 %, при стеатогепатиті — у 5 %). Частка ЗАР-тренування в обстежених групах практично не відрізнялася. Наявність великої частки переактивації у пацієнтів з реактивацією ХВГ-С свідчила про особливості патогенезу вірусного ураження печінки.

Аналіз якісної характеристики ЗАР виявив у половини хворих на ХВГ-С неповноцінність ЗАР за загальною сумою переактивації та негармонічності (рис. 2). Частка негармонічних ЗАР була незначною (в межах від 5 до 20 %). У хворих на токсичний гепатит цей показник майже у два та чотири рази був більшим, ніж при вірусному та стеатогепатиті відповідно. При стеатогепатиті майже у 90 % хворих ЗАР мали гармонічний характер. Цікаво, що ЗАР з повною відсутністю напруження у разі стеатогепатиту не виявлено. Звертає на себе увагу також 100 % гармонічність ЗАР тренування при різних за етіопатогенезом ураженнях печінки (рис. 3). Порівняльний аналіз загального масиву лейкоцитарних популяцій виявив, що в усіх трьох групах пацієнтів з ураженнями печінки більше ніж у 60 % вони не мали напруження, а розподіл решти за ступенями напруження мало відрізнявся (рис. 4).

Порівняльний аналіз щодо напруження конкретних лейкоцитарних популяцій виявив суттєві відмінності між групами залежно від характеру ураження печінки (рис. 5). При стеатогепатитах на тлі наявної у 48 % випадках напруження за лейкоцитами спостерігається значне збільшення популяції паличкоядерних лейкоцитів.

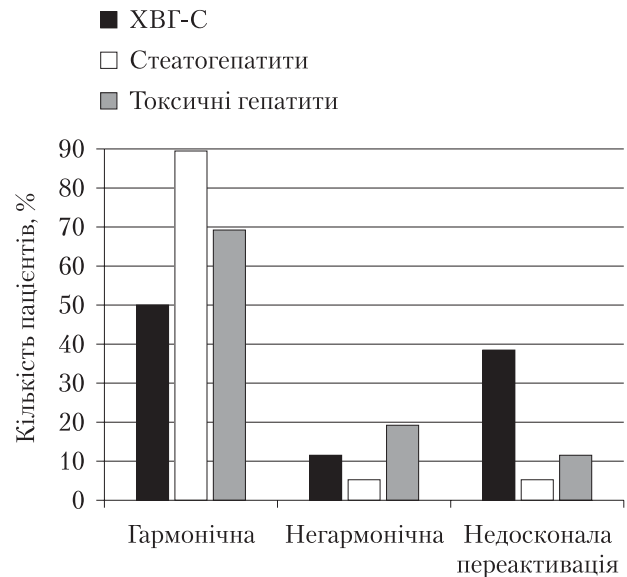


Рис. 2. Повноцінність ЗАР за хронічних гепатитів

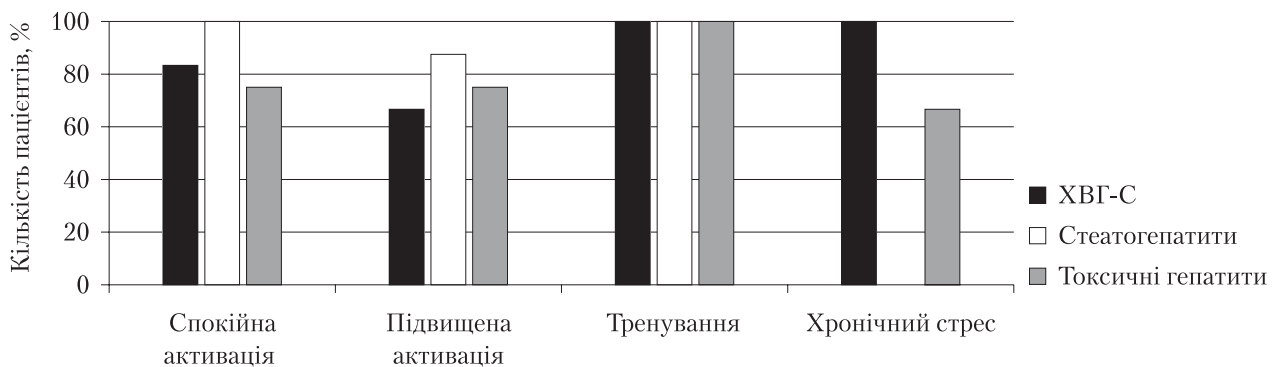


Рис. 3. Гармонічність конкретних типів ЗАР за хронічних гепатитів

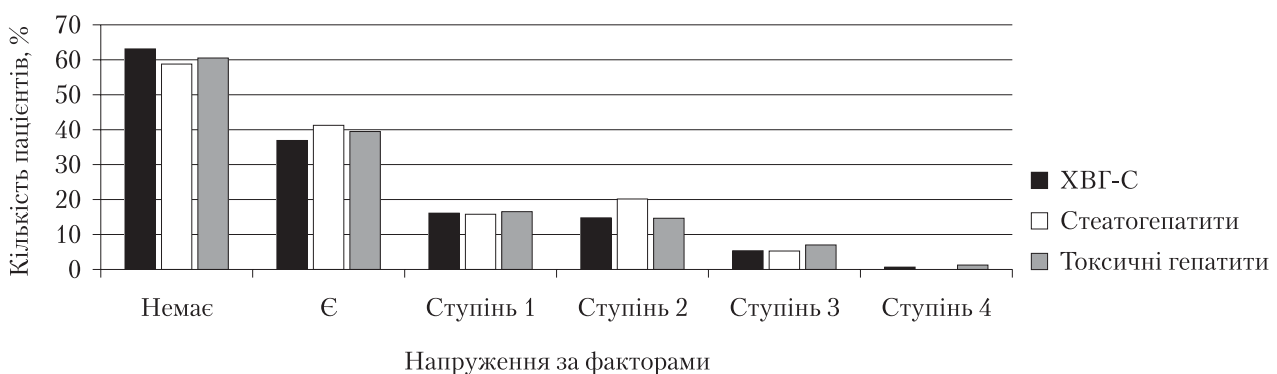


Рис. 4. Ступінь напруження факторів ЗАР за хронічних гепатитів

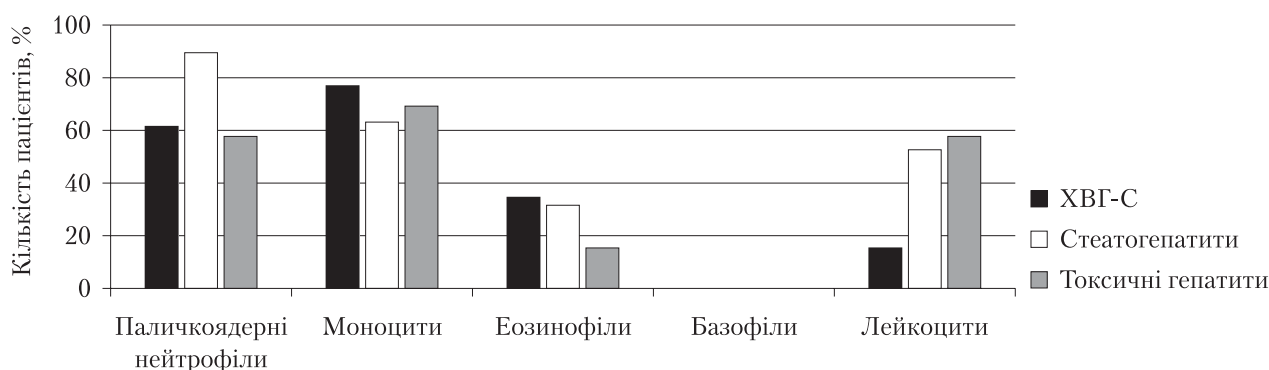


Рис. 5. Напруження ЗАР за конкретними факторами за хронічних гепатитів

За ХВГ-С виявлено суттєве збільшення кількості моноцитів та паличкоядерних лейкоцитів, а при токсичних гепатитах на тлі суттєвого збільшення кількості лейкоцитів виявлено значне збільшення кількості паличкоядерних лейкоцитів та моноцитів зі значно нижчою порівняно з двома іншими групами кількістю еозинофілів. Максимальний (IV) рівень напруження спостерігали лише при ХВГ-С (за моноцитами — у 4 % випадках) і токсичному гепатиті за паличкоядерними лейкоцитами (у 8 %).

Результати порівняльного комплексного аналізу ЗАР організму в пацієнтів із захворюваннями печінки дають підставу говорити про певні тенденції в реалізації неспецифічних компенсаторних механізмів залежно від етіології та патогенезу захворювань. Адаптація організму при захворюваннях печінки, спричинених вірусним, метаболічним і токсичним ураженням печінки значною мірою забезпечується саногенетичним потенціалом ЗАР активації та тренуванням. При цьому при стеатогепатиті на тлі прогресуючого ураження печінкової паренхіми обмінними процесами активуються процеси фагоцитозу. При токсичному гепатиті порушення оптимального співвідношення між субпопуляціями лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів мало найбільш виражений характер і свідчило про відсутність належної взаємодії між чинниками неспецифічної та специфічної резистентності. Незначне напруження (лише у 15 %) за еозинофілами при токсичному гепатиті свідчить про збереження кортикодопродукуючої функції наднирників, що може суттєво зменшувати вираженість ураження печінки. Опосередковано про це свідчить наявність у разі токсичного гепатиту найвищої серед обстежених груп частоти (11 %) ЗАР хронічного стресу з відсутністю напруження за еозинофілами. Факт наявності у 38 % хворих на ХВГ-С переактивації свідчить про те, що їхня імунна система функціонує в

максимальному режимі напруження. Такий стан резистентності та реактивності хворих на вірусний гепатит С у фазі реактивності відображає особливості взаємодії їхнього організму з вірусом з високою генетичною мінливістю. Швидкі мутаційні зміни вірусу, з одного боку, перманентно активуючи імунну систему хворого, тримають її у постійному напруженні, а з другого — призводять до втрати його цілеспрямованої дії — антитіла до вірусу С з'являються в пізні терміни і в низьких титрах, імунна система тривалий час індукує антитіла до чисельних «квазірізновидів» вірусу, але їхня продукція не досягає достатнього для ерадикації рівня. За таких умов запуск на клітинному рівні процесів апоптозу в уражених вірусом гепатиту С клітинах є своєрідним захисним механізмом організму щодо реплікації чужорідної інформації, проте апоптоз також сприяє її тривалому збереженню. Напруження при ХВГ-С за моноцитами (у 73 % випадках) свідчить про те, що більшість ЗАР у хворих на ХВГ-С досягають верхньої межі активності, а також про активацію процесів репарації гепатоцитів (компенсація уражених вірусом гепатоцитів). Загалом такі умови забезпечують відносно стабільний клінічний перебіг захворювання на тлі хронічної персистенції вірусу гепатиту С. При виснаженні та зриві ЗАР організму і компенсаторних можливостей імунної системи у хворих на ХВГ-С виникають тяжкі ускладнення.

Висновки

Визначені особливості стану резистентності та реактивності організму хворих на вірусний гепатит С, токсичний гепатит і стеатогепатит зумовлюють варіабельність їхнього клінічного перебігу і дають підставу зробити певні висновки.

При ураженнях печінки вірусного, токсичного та метаболічного генезу основою неспецифічної адаптації організму є загальноадаптивні реакції активації і тренування зі значним збіль-

шенням популяції паличкоядерних лейкоцитів та моноцитів.

ЗАР переактивації є однією з важливих ланок патогенезу хронічного вірусного гепатиту С. Її наявність свідчить про функціонування імунної системи хворого з вірусним ураженням печінки в максимально можливому режимі на межі зриву.

Незначне напруження за еозинофілами на тлі вираженого лейкоцитозу за токсичних гепатитів є компенсаторно-приспосувальним механізмом, здатним суттєво зменшувати вираженість токсичного ураження печінки.

Наявність при стеатогепатитах майже у 90 % хворих ЗАР із саногенетичним потенціалом забезпечує відносно доброякісний клінічний перебіг. Водночас виявлення у 100 % цих хворих певного напруження чинників ЗАР може свідчити про відсутність еволюційно сформованого типу неспецифічної адаптації організму при стеатогепатитах.

Оптимальним варіантом забезпечення неспецифічної адаптації організму при ураженнях печінки різного етіопатогенетичного генезу є підтримання в процесі їх комплексного лікування гармонічних ЗАР активації та тренування.

Список літератури

1. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатол. форум.— 2006.— № 4.— С. 4—10.
2. Винницкая Е.В., Шепелева С.Д., Шулятьев И.С. Неалкогольный стеатогепатит в клинике хронических заболеваний печени // Экспер. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 123.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия.— М.: ИМЕДИС, 1998.— 656 с.
4. Гаркави Л.Х. Активационная терапия.— Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 2006.— 256 с.
5. Дзедман М.І. Загальноадаптивні реакції організму в клініці внутрішніх захворювань: доцільність та можливості їх корекції // Наук. вісн. Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця.— 2008.— № 3.— С. 106—117.
6. Лазебник Л.Б. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Тер. арх.— 2003.— № 8.— С. 51—54.
7. Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Волжанин В.М., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение.— М.: Фолиант, 2006.— 192 с.
8. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии // Русск. мед. журн.— 2002.— № 1.— С. 13—15.
9. Ивашкин В.Т., Шувалькова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит // Русск. мед. журн.— 2000.— № 2.— С. 41—43.
10. Панчишин Ю.М., Комарица О.Й. Особливості метаболізму ліпідів у хворих на хронічні вірусні гепатити. Взаємозв'язки між HCV, HBV і метаболізмом ліпідів у гепатоцитах. Ч. I // Acta Medica Leopoliensia.— 2005.— № 3.— С. 173—179.
11. Полунина Т.Е. Ятрогенные поражения гастроуденальной области и печени, вызванные применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах: Дис. ...д-ра мед. наук.— М., 2000.
12. Сахарчук И.И. Вирусные заболевания: клиника, диагностика, лечение.— К.: Книга плюс, 2007.— 232 с.
13. Свінціцький А.С., Дзедман М.І., Зубрицький О.С. Особливості стану загальних та місцевих механізмів адаптації у військовослужбовців, хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки // Матеріали наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми клініки і лікування внутрішніх хвороб».— Полтава, 2004.— С. 33—34.
14. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит.— М.: Медицина, 2004.— 384 с.
15. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография.— К.: ВСИ «Медицина», 2010.— 272 с.
16. Andrade R.J. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology.— 2005.— Vol. 129.— P. 512—521.
17. Andrade R.J., Robles M., Fernandez-Castaner A. et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13.— P. 329—340.
18. Bruno S., Crosignani A., Maisonneuve P. et al. Hepatitis C genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patient with cirrhosis: a seventeen year prospective cohort study // Hepatol.— 2007.— Vol. 46.— P. 1350—1356.
19. Cadwell S.H., Argo C.K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 40.— P. 61—66.
20. Clinical Guidelines for the medical management of hepatitis C. New York State Department of Health, 2005.— 25 p.
21. Diehl A.M. et al. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis // Am. J. Physiol.— 2002.— Vol. 282.— P. 1—5.
22. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis C // J. Hepatol.— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.
23. Ghany G., Nelson D., Strader D. et al. AASLD Practice Guidelines. Updated treatment guidelines genotype 1 chronic HCV infection // Hepatology.— 2011.— Vol. 54.— P. 1433—1444.
24. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of infectious diseases, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from AISF/ SIMIT/SIMAST // Dig. Liver. Dis.— 2010.— Vol. 42.— P. 81—91.
25. Iwakiri Y., Groszmann R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis // J. Hepatol.— 2007.— Vol. 46.— P. 927—934.
26. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med.— 2003.— Vol. 349.— P. 474—485.
27. Mauss S. et al. Hepatology: A Clinical Textbook.— 2012.— P. 97—120.
28. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J.M. et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— P. 2408—2414.
29. Paternostro C., David E., Novo E., Parola M. Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis in the progression of chronic liver diseases // World J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 16, N 21.— P. 281—288.
30. Sy T., Mazen J. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection // Int. J. Med. Sci.— 2006.— Vol. 3.— P. 41—46.

А.С. Свинцицкий, М.И. Дземан, Н.В. Дынник

Особенности состояния общеадаптационных реакций организма при заболеваниях печени

Представлены особенности общеадаптационных реакций, закономерности резистентности и реактивности организма при хронических заболеваниях печени вирусного, метаболического и токсического генеза.

A.S. Svintsitsky, M.I. Dzeman, N.V. Dynnyk

The peculiarities of general adaptive reactions of an organism in patients with liver diseases

The paper presents the peculiarities of general adaptive reactions of an organism, patterns of resistance and reactivity in patients with liver diseases, such as chronic viral hepatitis, nonalcoholic fatty liver disease and toxic hepatitis.

Контактна інформація

Свинцицкий Анатолий Станиславович, д. мед. н., проф., зав. кафедрой
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел. (44) 486-19-55

Стаття надійшла до редакції 31 травня 2012 р.