

М.Г. Проданчук, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки ім. Л.І. Медведя

Клінічна токсикологія на основі доказової медицини: діагностика і лікування хронічних невірусних захворювань печінки

В Україні, як і в багатьох розвинених країнах, за останні роки збільшилося токсичне навантаження на цивільне населення. Епідеміологічні показники гострих отруєнь за останні десятиріччя становлять 25-40 випадків на 10 тис. населення з тенденцією до зростання. Спостерігається також збільшення частоти побутових (випадкових, навмисних алкогольних, наркотичних, суїцидальних, кримінальних) отруєнь з використанням хімічних речовин.

Крім збільшення впливу екзогенних (зовнішніх) факторів токсичного навантаження на людину, за останні десятиріччя відбувається поступове зростання кількості захворювань, перебіг яких ускладнюється тяжкими проявами синдрому ендоегенної (внутрішньої) інтоксикації та поліорганної недостатності, з ураженням і тимчасовою дисфункцією органів природної детоксикації (нирок, печінки тощо). Відомо, що понад 95% усіх захворювань людини супроводжуються розвитком інтоксикаційного синдрому, який значно впливає на перебіг патологічного процесу і прогноз. У 5% пацієнтів, які з різних причин потребують проведення заходів інтенсивної терапії, виникає гостре ураження природних органів знешкодження, що призводить до накопичення у кров'яному руслі токсичних речовин ендоекзогенного походження й зумовлює показання до тимчасового використання різних методів екстракорпоральної (штучної) детоксикації – плазмаферезу, гемодіалізу, гемодіфільтрації, гемо- й перитонеального діалізу тощо.

У цьому контексті надзвичайно важливими є діагностика й лікування хронічних невірусних захворювань печінки, які можуть бути викликані впливом зовнішнього токсичного чинника – екзотоксину та/або стати причиною утворення ендотоксинів і розвитку ендотоксикозів у випадку, коли порушена детоксикаційна функція самої печінки.

За результатами статистичних досліджень вітчизняних учених, за останні 10 років зросли поширеність і захворюваність на хронічні гепатити і цироз печінки. На сьогодні в Україні офіційно зареєстровано понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит і понад 40 тис. – на цироз печінки, за неофіційними даними, таких осіб налічується близько 3 млн, і ці показники щороку підвищуються.

Медичне і соціальне значення хронічних гепатитів визначається не тільки значним поширенням, досить високим рівнем захворюваності, а й істотною інвалідацією, надзвичайно несприятливими наслідками, такими як формування цирозу печінки у 20-25% випадків і раку (гепатоцелюлярної карциноми) у 2-5% пацієнтів. За останні 10 років захворюваність на цироз печінки в Україні зросла на 75,6%. На сучасному етапі розвитку медицини цироз печінки у 85-90% випадків залишається причиною смерті при хронічній патології печінки. Унаслідок цирозу печінки у світі щорічно помирають близько 300 тис. осіб; п'ятирічне виживання у пацієнтів із вперше діагностованим цирозом печінки становить 50-60%, після появи перших проявів ускладненн цей показник різко знижується до 5%.

Поряд із вірусними гепатитами значне місце посідають хронічні невірусні захворювання печінки. Вони зумовлені багатьма чинниками сучасного життя: несприятливою екологічною ситуацією, вживанням неякісних продуктів харчування, а головне – зловживанням алкогольними напоями і їх сурогатами, часто неконтрольованим застосуванням медикаментозних засобів з метою лікування різних захворювань, контактом

із хімічними токсичними чинниками на виробництві чи в побуті. Ураження печінки супроводжується низкою соматичних патологічних станів. Зростає також кількість аутоімунних захворювань печінки. За даними ВООЗ, близько 1,7 млрд жителів планети мають надмірну масу тіла, а печінка є органом-мішенню при метаболічному синдромі.

Значна проблема полягає в тому, що хронічна патологія печінки в більшості випадків на ранніх стадіях перебігає у вигляді безжовтяничних субклінічних форм і позапечінкових проявів. Це є причиною несвоєчасного звернення за медичною допомогою, обстеження й діагностики ураження печінки, що призводить до поступового прогресування захворювання, розвитку фіброзу, а в подальшому – цирозу печінки. Тому доцільним залишається глибоке вивчення патогенетичних ланок формування хронічної патології печінки на доклінічних стадіях, розробки ранніх діагностично-прогностичних критеріїв і нових схем терапії із застосуванням вітчизняних медикаментозних засобів з урахуванням етіології, патогенетичних особливостей розвитку, стадії й активності хвороби, наявності супутньої патології для попередження прогресування захворювання, розвитку ускладнень, зменшення інвалідації і летальності, досягнення економічного ефекту.

Колективна робота З.М. Митника, Н.В. Харченко, Ю.І. Губського, Н.Г. Вірстюк, В.Є. Нейко, А.Д. Захараша, О.І. Дельцової, Г.М. Ерстенюк, М.І. Мойсеєнко, А.Є. Крижанівської «Діагностика і лікування хронічних невірусних захворювань печінки» присвячена актуальній проблемі – гепатології.

Беручи до уваги, що результати роботи буде використано в розробці клінічних протоколів надання медичної допомоги, у тому числі спеціалізованої токсикологічної, вважаємо за доцільне представити основні досягнення авторів, які з позиції доказової медицини мають бути враховані розробниками таких клінічних протоколів.

У роботі наведено оригінальні розробки авторів на основі результатів численних клінічних та експериментальних досліджень, проведених упродовж 1980-2008 рр., запропоновано концепцію розвитку структурно-функціональних порушень печінки під впливом етанолу, токсичних чинників, медикаментів, аутоімунних процесів, метаболічного синдрому, супутньої патології, розроблено і впроваджено нові діагностично-прогностичні критерії й алгоритми обстеження та нові ефективні схеми терапії і диференційовані підходи до лікування та профілактики хронічних гепатитів і цирозу печінки невірусної етіології із застосуванням вітчизняних медикаментозних засобів, що в підсумку забезпечує підвищення ефективності лікування, запобігання прогресуванню захворювань і розвитку ускладнень, зменшення тривалості тимчасової втрати працездатності і показників інвалідації й летальності. Ці дані є дуже важливими, оскільки сприяють покращенню розуміння виникнення патологічного процесу, поліпшенню профілактики, діагностики й лікування.

З метою вирішення поставлених завдань авторами виконано надзвичайно великий обсяг досліджень: проаналізовано 3560 амбулаторних карт і обстежено 2,5 тис. хворих і понад 2 тис. працівників підприємств Прикарпаття. Також проведено експериментальні дослідження на 3 тис. самців щурів лінії Wistar із вивчення впливу на структурно-функціональний стан печінки цитостатиків, які є основними патогенетичними засобами в лікуванні онкологічної патології, гербіцидів, які частіше застосовують у сільському господарстві, та радіонуклідів цезію і стронцію, які характерні для радіоактивних викидів, а це питання для України залишається актуальним.

Доведено роль вільнорадикальних процесів як ініціаторів перекисного окислення біомолекул у розвитку патології, спричиненої дією високотоксичних сполук із біоцидним ефектом, розроблено методологічні підходи до оцінки антиоксидантних властивостей лікарських засобів як основи їх гепатопротекторної активності у фармакології.

Вперше встановлено існування в ядерному хроматині клітин печінки системи вільнорадикального окислення ліпідів, що активується за умови дії ксенобіотиків, гіпоксії, у процесі старіння; доведено молекулярні механізми некротичної й апоптотичної загибелі клітин на тлі токсичного пошкодження ДНК, розроблено методичні підходи до корекції системи «ДНК – білки ядерного хроматину» за допомогою фізіологічно активних сполук і лікарських засобів із класів фенольних антиоксидантів, оксихроманів і N-гетероциклів (піридинів і похідних хіназоліну), а також комплексних фітопрепаратів цитопротекторної дії.

Вперше доведено антиоксидантну, гепатопротекторну і цитопротекторну активність низки вітчизняних лікарських засобів, що знайшли широке застосування в практичній медицині. Зроблено вагомий внесок у розробку препаратів антидотної дії при отруєнні високотоксичними речовинами з класів фосфорорганічних сполук та отрутами загальноклітинної дії.

Встановлено біохімічні механізми токсичного впливу іонів кадмію на еритроцити, одним із провідних механізмів якого виступає оксидативний стрес, в основі якого лежать зміни лігандних форм гемоглобіну, порушення процесів відновлення гемоглобіну і кисневої ємності крові, наслідком чого є порушення процесів оксигенації тканин і розвиток гіпоксії, що призводить до морфологічних змін тканини печінки.

Ураховуючи, що в лікуванні онкологічних хворих широко використовують цитостатичні засоби, авторами вперше отримано в експерименті морфофункціональну характеристику змін печінки під впливом цитостатика цисплатину. На основі комплексного морфологічного, морфометричного, електронно-мікроскопічного й біохімічного дослідження доведено позитивний вплив ентерофорбенту щодо нормалізації морфофункціонального стану печінки. Результати експериментального дослідження

слугують обґрунтуванням доцільності призначення сорбентів при токсичних ураженнях печінки цитостатичними засобами, зокрема цисплатином.

Під час обстеження понад 2 тис. працівників різноманітних підприємств Прикарпаття («Хлорвініл», «Коломияськ-маш», об'єднання шкіряної і хутряної промисловості, заводу «Карпатнафтомаш», тресту «Західімпромонтаж», заводу тонкого органічного синтезу) і 2870 дітей співробітників виробничого об'єднання «Хлорвініл» у третини зареєстровано зміни функціонального стану печінки, частота і ступінь вираження яких наростали при збільшенні тривалості контакту з хімічними токсичними чинниками. У 40% працівників із великим стажем роботи на підприємствах спостерігалися зміни біохімічних показників крові й напруження окисно-відновлювальних процесів, які не супроводжувалися клінічними проявами. Розроблено алгоритм своєчасного виявлення змін з боку печінки на стадії зворотного розвитку з метою раціонального лікування й запропоновано профілактичні заходи.

На основі проведених досліджень авторами доведено, що причинами прогресування алкогольної хвороби печінки є продовження вживання алкоголю, активація запального процесу, розвиток аутоімунних реакцій, наявність внутрішньопечінкового холестазу, порушення в системі пероксидативних ліпідів – антиоксидантного захисту та розвитку метаболічної інтоксикації, що спричиняють наростання клініко-біохімічних порушень від стадії стеатозу печінки через алкогольний гепатит до цирозу печінки. Розроблено й апробовано нові діагностично-прогностичні критерії і лікувальні технології, які є ефективними, безпечними й доступними широким верствам населення.

Встановлено, що перебіг хронічного токсичного гепатиту є асимптомним у третини хворих, у клініко-біохімічній картині переважають холестатичні форми. Для своєчасного виявлення токсичного ураження печінки в осіб, які тривало контактують із хімічними чинниками, лаками, барвниками, пестицидами тощо, для визначення основних патогенетичних ланок захворювання і своєчасного адекватного лікування з метою попередження розвитку цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми авторами розроблено нові діагностично-прогностичні критерії і диференційовані схеми терапії.

Визначено клінічні й лабораторно-діагностичні критерії розвитку медикаментозного гепатиту на доклінічних стадіях під впливом нестероїдних протизапальних, сульфаніламідних, нітрофуранових засобів, які широко застосовують у лікуванні запальних процесів; антиаритмічного засобу аміодарону, що є базовим у лікуванні фібриляції передсердь; антихелікобактерної терапії, яку використовують у пацієнтів із виразковою хворобою. Запропоновано алгоритми обстеження для раннього виявлення змін з боку печінки, розроблено ефективні медикаментозні схеми лікування і попередження розвитку медикаментозного гепатиту.

На основі математичної моделі встановлено основні чинники несприятливого перебігу аутоімунних захворювань печінки і вперше розроблено й апробовано нові діагностично-прогностичні критерії розвитку аутоімунних реакцій в

осіб із хронічним гепатитом і цирозом печінки алкогольної, токсичної та медикаментозної етіології, а також створено діагностичний алгоритм із визначенням антинуклеарних, антимітохондріальних антитіл, антитіл до мікросом печінки і нирок, антитіл до лейоміоцитів, що дає змогу практичному лікарю обрати терапевтичну тактику ведення пацієнтів для попередження прогресування захворювання і розвитку ускладнень.

Новими є діагностично-прогностичні критерії несприятливого перебігу хронічних гепатитів і цирозу печінки за наявності внутрішньопечінкового холестазу: розвиток системної запальної відповіді, висока активність лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, збільшення вмісту холестерину, тригліцеридів, насичених жирних кислот у крові, наявність анемії з порушенням морфометричних характеристик еритроцитів і зменшенням активності мембранної Na^+/K^+ -АТФази еритроцитів, висока активність запального процесу з порушенням морфометричних характеристик гепатоцитів.

Важливими є виявлені зміни імунологічної реактивності у хворих на хронічні гепатити й цироз печінки невірусної етіології у вигляді імносупресії, що проявляються порушенням клітинної та гуморальної ланок імунітету з Т-лімфопенією зі зменшенням імунорегуляторного індексу і збільшенням вмісту імунoglobulinів, циркулюючих імунних комплексів і β_2 -мікроглобуліну, активацією апоптозу з підвищенням експресії Fas/APO-1(CD95), що вимагає включення до комплексної терапії імунomodulatorів.

Авторами встановлено важливу патогенетичну роль і діагностичне значення порушень цитокінового профілю крові у хворих на хронічні гепатити й цироз печінки невірусної етіології зі збільшенням продукції прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-2, TNF, IFN- γ , IL-6 і зменшенням протизапальних цитокінів IL-10, IL-4, вперше виявлено множинні пошкоджувальні ефекти TNF, що обґрунтовує доцільність використання цих показників для оцінки характеру імунної відповіді, прогнозування перебігу захворювання. Запропоновано неінвазивні маркери поступових стадій фіброзування печінки з визначенням у крові фактора росту фібробластів і колагену IV типу. На основі математичної моделі встановлено закономірності впливу біохімічних та імунологічних чинників ризику щодо активації фіброзування в печінці, розроблено нові діагностично-прогностичні критерії прогресування захворювання.

Пріоритетними є результати цитогенетичних досліджень у пацієнтів із хронічним гепатитом алкогольної, токсичної й аутоімунної етіології стосовно змін показників транскрипційно-трансляційного апарату гепатоцитів у бік їх пригнічення зі збільшенням кількості патологічно змінених ядер. Порушення функціонального стану геному гепатоцитів нарастають зі збільшенням стадії захворювання – від стеатозу до цирозу печінки. Виявлений зв'язок цих порушень зі ступенем метаболічної інтоксикації, пероксидацією ліпідів та аутоімунними реакціями підтверджує їхню роль у прогресуванні захворювань і визначає вибір терапії.

На основі проведених досліджень встановлено клініко-патогенетичні особливості ураження печінки в осіб із хронічною серцевою недостатністю, хронічним холециститом, псоріатичним артритом, метаболічним синдромом. Доведено роль інсулінорезистентності в активації фіброзування, зміні ангіогенезу і прогресуванні захворювання, на основі чого розроблено й апробовано діагностичний алгоритм для своєчасного виявлення змін з боку печінки та запропоновано диференційовані схеми лікування з метою попередження прогресування патології до фіброзу й цирозу.

Доведено, що формування гепатогенної остеопатії патогенетично пов'язане з

порушеннями функціонального стану печінки і є важливим симптомокомплексом при хронічних алкогольних гепатитах і цирозах печінки, визначено основні механізми пошкодження кісткової тканини.

Авторами роботи вперше встановлено в експерименті, що сукупна дія радіонуклідів цезію (^{137}Cs) і стронцію ($^{90}\text{Sr} + ^{90}\text{Y}$) характеризується синергізмом ефектів щодо ураження печінки, її ліпідних мембран, системи «ліпіди – ПОЛ-АОЗ», детермінованих одночасним впливом радіонуклідів різного походження в області малих доз, що може бути основою інтерпретації біологічних ефектів радіонуклідів, які випали в результаті аварії на ЧАЕС, та в інших ситуаціях надходження радіонуклідів до організму. За допомогою розрахункових моделей визначено величини поглинутих доз радіації в печінці тварин, що дозволило сформулювати діагностичні критерії.

За результатами дослідження розроблено моніторинг комплексу показників із застосуванням ^{13}C -метацитинового дихального тесту для своєчасного виявлення гепатоцелюлярної недостатності уже на стадії хронічного гепатиту, а на стадії цирозу печінки – для оцінки її ступеня й контролю лікування.

На основі ретельного аналізу клініко-лабораторних показників розроблено й апробовано діагностично-прогностичні критерії ранньої діагностики ризику розвитку раку печінки на тлі несприятливого перебігу хронічних захворювань печінки. Запропоновано алгоритм обстеження онкологічних хворих, які отримують поліхіміотерапію, з метою раннього виявлення її гепатотоксичного впливу, а також медикаментозні схеми для поліпшення функціонального стану печінки, що в цілому підвищує ефективність терапії.

За результатами вивчення ефективності вітчизняних медикаментозних засобів розроблено й апробовано нові схеми комплексного диференційованого лікування хронічних захворювань печінки алкогольної, токсичної, медикаментозної, аутоімунної етіології, при метаболічному синдромі й соматичній патології із застосуванням вітчизняних медикаментозних засобів, дієтотерапії і синглетно-кисневої терапії, що сприяє підвищенню ефективності лікування, попередженню прогресування захворювань і розвитку ускладнень. Розроблені авторами схеми терапії є ефективними, безпечними й доступними широкому загалу населення України.

Результати роботи широко впроваджені в лікувально-профілактичних закладах України, що має велике медико-соціальне й економічне значення. Використання цих даних сприяє підвищенню якості діагностики й ефективності лікування хронічних невірусних захворювань печінки, що супроводжується скороченням терміну непрацездатності, зменшенням тривалості стаціонарного лікування, попередженням ускладнень, зменшенням рівня інвалідизації й летальності, що має економічний ефект. Запропоновані схеми лікування є ефективними і безпечними, вигідно вирізняються за показником «вартість/ефективність» унаслідок застосування вітчизняних медикаментозних засобів.

Результати роботи висвітлено у великій кількості публікацій, щоб науковці і практичні лікарі мали змогу використовувати отримані дані для підвищення якості надання медичної допомоги.

Результати розглянутої наукової роботи мають надзвичайно велике значення для розвитку сучасної медицини не тільки в Україні, а й у всьому світі, що дозволить підвищити рівень знань і можливостей лікарів у попередженні виникнення, а також у діагностиці й лікуванні хвороб печінки та інших органів і систем, у тому числі в комплексі спеціалізованої токсикологічної допомоги.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2013 РІК!

Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України 2013 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 391-54-76.

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»

Актуальні питання гастроентерології, гепатології та колопроктології

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 200,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наші реквізити:

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 1

Телефон відділу передплати (044) 391-54-76,

e-mail: podpiska@health-ua.com

Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Платник:	Розрахунковий рахунок:	МФО банку:	
Місце проживання:	2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9		
Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	
Призначення та період платежу:	Контролер:		
Платник:	Бухгалтер:		
Дата здійснення операції	Сума:	ТОВ „Тематичний проект „Здоров'я України 21 сторіччя” ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Платник:	Розрахунковий рахунок:	МФО банку:	
Місце проживання:	2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9		
Отримувач:	Код ЄДРПОУ:	3 8 4 1 9 7 8 5	
Призначення та період платежу:	Контролер:		
Платник:	Бухгалтер:		