

group in 10,2% according to Anginal Stability scale, increase in 9,6%, and in comparative group in 5,7% according to Anginal Frequency scale, increase in 16,3% against the 9,1% in comparative group according to Treatment Satisfaction scale. It has been also detected the increase in 19,3%, against 11,9% in comparative group according to Disease Perception scale. Positive impact of complex therapy with PG usage on life quality of patients was also evident according to MLHFQ: influence of features of heart attacks on life quality decreased in 1,88 times, $p < 0,005$, while in the patients from comparative group the total index decreased in 1,31 times.

Conclusions. The results obtained indicate that inclusion of PG in the integrated therapy for patients with IHD in combination with MS significantly improves clinical course of both diseases and subjective condition of patients that integrally improves the life quality of such patients. This is the reason to recommend PG as the pathogenetically grounded remedy for complex therapy of IHD with combination of MS.

УДК 616-099+616.36-004+616.34-008.8

Гавриш І. М.

СИНДРОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ З ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Цироз печінки часто супроводжуються розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, що проявляється зростанням рівня середньо-молекулярних пептидів обох фракцій на фоні зниження нуклеотидно-пептидного індексу. Включення до комплексного лікування обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника препарату лакто- та біфідобактерій («Біфілакт екстра») та гідрогелю метилкремніевої кислоти («Ентеросгель») призводило до нормалізації рівня даних показників, ліквідації синдрому ендогенної інтоксикації.

Ключові слова: цироз печінки, середньо-молекулярні пептиди, синдром ендогенної інтоксикації, препарат лакто- та біфідобактерій, гідрогель метилкремніевої кислоти.

Робота виконана в рамках науково-дослідної теми «Перебіг та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту в умовах впливу модифікуючих чинників та поєднаної патології» №0108U003987, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», автор є співвиконавцем вище вказаної роботи.

Вступ

В теперішній час як і в Україні, так і в усьому світі спостерігається тенденція до росту захворювань печінки, їх прогресуючого перебігу з формуванням цирозу печінки (ЦП) [1]. Захворювання печінки часто супроводжуються розвитком синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ), що клінічно проявляється загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності та апетиту [2]. Важливе місце в патогенезі синдрому ендогенної інтоксикації належить мікробному фактору, зокрема їх екзо- і ендотоксинам. Дистальні відділи кишечника являються природним резервуаром грамнегативних мікроорганізмів та їх ендотоксинів [3]. Основну роль при цьому, як доказано останнім часом, відіграють ліпополісахариди грамнегативної мікрофлори кишечника біоценозу. В фізіологічних умовах через печінку проходить близько 95% кишечних ліпополісахаридів, де вони практично повністю елімінуються системою Купферівських клітин. Клітини Купфера володіють здатністю до фагоцитозу, переробки антигенів, а також до утворення різних білків, ферментів, цитокінів та інших медіаторів. Завдяки фагоцитарній активності клітини Купфера видаляють кишкові бактерії та нейтралізують ендотоксини, що поступили в кров з кишечника [4]. Залишки зруйнованих клітин, віруси, білки та різні частинки, що знаходяться в крові, також піддаються фагоцитозу. При ЦП порушується кооперативна взаємодія клітинних популяцій, що

приймають участь у детоксикації, що приводить до збільшення надходження ендотоксину в системну циркуляцію. Крім того, у хворих на ЦП велика кількість ендотоксину попадає в загальний кровотік в обхід синусоїдів по внутрі- і позапечінкових портосистемних шунтах внаслідок синдрому портальної гіпертензії і в зв'язку з транслокацією кишечних бактерій і їх токсинів за межі кишки [5, 6]. І чим більше виражена портальна гіпертензія, тим більше нейротоксинів, мінаючи печінку, потрапляють у велике коло кровообігу, викликаючи СЕІ та портальну енцефалопатію [7].

Наявність СЕІ у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника потребує розробки нових схем лікування. Тому нашу увагу привернула можливість використання в комплексі терапевтичних засобів комбінації препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти.

Мета роботи

Вивчення впливу препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти на рівень середньо-молекулярних пептидів у хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 хворих на ЦП різного ґенезу та 15 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. Обстежені були пацієнтами гастроентерологічного відділення МКЛ №1 м. Івано-

Франківська. За статтю всі обстежені хворі розподілялися наступним чином: 15 хворих були жінки (23,1%) та 50 хворих – чоловіки (76,9%). Співвідношення чоловіків до жінок становить 4,3:1. Середній вік хворих – $47,7 \pm 0,82$ роки, при цьому переважали пацієнти працездатного віку, що підкреслює не тільки медичне, а й соціальне значення проблеми діагностики і лікування ЦП. Тривалість захворювання коливалася від 1 до 10 років (середня тривалість $4,38 \pm 2,38$). У діагностиці ЦП використовували класифікацію Міжнародної робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів у Лос-Анджелесі в 1994 році та МКХ-10. Діагноз ЦП верифіковано за даними клінічного (скарги, анамнез, фізикальні дані) та лабораторно-інструментального обстеження згідно з наказом МОЗ України №271 від 13.06.2005р.

Діагностика вірусного ЦП включала визначення маркерів вірусного гепатиту В і С згідно із алгоритмами діагностики. Алкогольне ураження печінки діагностували на основі: даних про щоденне вживання алкоголю в дозі не менше 50 г у перерахунок на етанол упродовж 2-5 років, результатів опитувальника Європейської гастроентерологічної асоціації (CAGE), клінічних і біохімічних проявів ураження печінки, виявлення стигм хронічного алкоголізму, наявності у частини хворих характерних лабораторних даних (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня амінотрансфераз). Бактеріологічне дослідження калу проводили за загальноприйнятим мікробіологічним методом [8, 9, 10].

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали у динаміці рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) в сироватці крові за методом Н.І. Габріелян та співав. (1981) [11].

Розподіл хворих на групи провели за використаними підходами до їх лікування. Хворі були розподілені на 2 групи:

– пацієнти 1-ї групи (група порівняння) у складі 33 чоловік отримували базове лікування з включенням гепатопротекторів, ентеросорбентів, метаболічної та інфузійної терапії, вітамінотерапії, при потребі сечогінних;

– пацієнти 2-ї групи (основна група) у складі 32 чоловік на фоні базової терапії отримувала

препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти.

Контрольну групу сформували 15 практично здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програм «Statistica for Windows v. 7.1». Вірогідність різниці кількісних показників визначалися за допомогою t критерію Стюдента. Різницю між показниками вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У клінічній картині обстежених хворих переважали прояви астеновегетативного синдрому. Наявність астеновегетативного синдрому спостерігалась у 91,5% хворих та проявлялась загальною слабкістю, низькою працездатністю, підвищеною втомлюваністю, психоемоційною лабільністю, головним болем та зниженням маси тіла. Виникнення астеновегетативного синдрому пов'язано з накопиченням незнешкоджених печінкою токсичних продуктів катаболізму білків, ендотоксинів, середньомолекулярних пептидів, недоокислених продуктів вуглеводного обміну, що потрапляють в системний кровообіг, і є клінічним відображенням синдрому ендогенної інтоксикації.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у всіх обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника ще до початку лікування мали місце суттєві порушення з боку лабораторних показників. Вони полягали у підвищенні рівня обох фракцій СМП в сироватці крові у обстежених пацієнтів обох груп, а саме: пептидних (СМП₂₅₄) на 58,3% (до $0,334 \pm 0,010$ ум.од.) та на 64,5% (до $0,347 \pm 0,011$ ум.од.) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) на 38,4% (до $0,411 \pm 0,011$ ум.од.) та на 48,1% (до $0,440 \pm 0,009$ ум.од.) у першій та другій групах відповідно ($p < 0,05$). Ці показники вірогідно відрізнялися від рівня у здорових осіб – відповідно $0,211 \pm 0,013$ та $0,297 \pm 0,015$ ум.од. На фоні цього спостерігалось зниження нуклеотидно-пептидного індексу до 1,23 та 1,27 у обстежених хворих обох груп відповідно проти 1,41 у здорових осіб (табл.1)

Таблиця 1
Рівень СМП₂₅₄ та СМП₂₈₀ у хворих до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n=15)	Перша група (n=33)	Друга група (n=32)
СМП ₂₅₄ , ум.од.	$0,211 \pm 0,013$	$0,334 \pm 0,010^*$	$0,347 \pm 0,011^*$
СМП ₂₈₀ , ум.од.	$0,297 \pm 0,015$	$0,411 \pm 0,011^*$	$0,440 \pm 0,009^*$
СМП ₂₈₀ / СМП ₂₅₄	1,41	1,23	1,27

Примітка: * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$;
n – кількість хворих.

Отже, у всіх обстежених пацієнтів до лікування мав місце синдром ендогенної інтоксикації, що проявлявся істотним підвищенням рівня СМП обох фракцій у сироватці крові.

Після проведеного лікування прояви астено-

вегетативного синдрому спостерігали у 41% хворих, що отримували базове лікування, та у 13,2% хворих, які на фоні базової терапії отримували препарат лакто- та біфідобактерій та гідрогель метилкремнієвої кислоти.

Таблиця 2
Динаміка вмісту СМП₂₅₄ та СМП₂₈₀ у хворих після проведеного лікування ($M \pm m$)

Показники	Перша група (n=33)		Друга група (n=32)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
СМП ₂₅₄ , ум.од.	0,334±0,010	0,289±0,008*	0,347±0,011	0,234±0,005*
СМП ₂₈₀ , ум.од.	0,411±0,011	0,374±0,001*	0,440±0,009	0,324±0,010*
СМП ₂₈₀ / СМП ₂₅₄	1,23	1,29	1,27	1,38

Примітка: * - достовірність відмінності від показника до лікування, $p < 0,05$;
n – кількість хворих.

Як видно з табл.2, після проведеного лікування у хворих першої групи рівень СМП₂₅₄ знизився на 13,48%, а СМП₂₈₀ – на 9,01%, ($p < 0,05$) відносно їх рівня до лікування. У хворих першої групи також спостерігається зростання нуклеотидно-пептидного індексу до 1,29. Враховуючи ці дані можна говорити лише про тенденцію до зниження кількості ендogenous токсинів у організмі під впливом базового лікування.

Після проведеного курсу лікування із застосуванням в комплексній терапії препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти було відмічено достовірне зниження рівня СМП₂₅₄ на 32,57%, а СМП₂₈₀ - 26,37% ($p < 0,05$). У другій групі спостерігається зростання нуклеотидно-пептидного індексу до 1,38. Все це вказує на вищу ефективність схеми лікування із застосуванням препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти, ніж стандартної базової терапії.

Висновки

1. У хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника мають місце суттєві зміни біохімічних показників, а саме підвищення рівня обох фракцій СМП на фоні зниження нуклеотидно-пептидного індексу в сироватці крові, що свідчить про наявність СЕІ у досліджуваних хворих.

2. Включення до комплексного лікування обстежених хворих на цироз печінки у поєднанні з дисбіозом кишечника препарату лакто- та біфідобактерій та гідрогелю метилкремніевої кислоти

ти призводило до нормалізації рівня даних показників, ліквідації СЕІ.

Література

1. Нейко Є.М. Сучасні погляди на цироз печінки / Є.М. Нейко, О.А. Шаповал // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т.13, №4. – С.140-142.
2. Круглова О.В. Вплив еукарбону на рівень «середніх молекул» у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з дисбіозом кишечника / О.В. Круглова, В.О. Терешин // Український медичний альманах. – 2010. – Т.13, №6. – С.205-206.
3. Харченко Н.В. Ендотоксемия при циррозе печени: механизмы развития и пути коррекции / Н.В.Харченко, Н.Д. Опанасюк, Г.А.Анохина [та ін.] // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. – 2011. – №1. – С.60-64.
4. Сірчак Є.С. Параметри ендотоксикозу та дисбіоз кишечника у хворих з ускладненими формами цирозу печінки / Є.С. Сірчак, Н.М. Малай, В.І. Русин // Міжвідомчий збірник «Гастроентерологія». – 2012. – №46. – С.151-162.
5. Умерова А.Р. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени. Патогенез, диагностика, лечение : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутрішні хвороби» / А.Р. Умерова. – Астрахань, 2010. – 39 с.
6. Rao R. K. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease I. Role of intestinal
7. permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease / R. K. Rao, A. Seth, and P.Sheth // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2004. – № 286. – P. 881-884.
8. Русин В.І. Прояви гепатогенної енцефалопатії в залежності від ступеня печінкової недостатності та дисбіозу / В.І. Русин, В.В. Авдєєв, Н.В. Пошегорова // Експериментальна і клінічна медицина. – 2009. – №1. – С. 58-61.
9. Лобанець Н.В. Розробка клініко – лабораторного комплексу для підтвердження алкогольної етіології у хворих на цироз печінки / Н.В. Лобанець // Вісник наукових досліджень. – 2010. – №2. – С.109-112.
10. Євстігнєєв І.В. Хронічні хвороби печінки: проблеми прогресування цирозу / І.В. Євстігнєєв, В.І. Чорний, В.І. Капшученко // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С.103-107.
11. Патратій М.В. Дисбактеріоз кишечника: клініка, діагностика, шляхи корекції / М.В. Патратій, В.П. Пішак, В.О. Калугін [та ін.] // Чернівці. – 2006. – С.112.
12. Способ определения «средних молекул» / Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13-18.

Реферат

СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В СОЧЕТАНИИ С ДИСБИОЗОМ КИШЕЧНИКА
Гавриш И. М.

Ключевые слова: цирроз печени, средне-молекулярные пептиды, синдром эндогенной интоксикации, препарат лакто- и бифидобактерий, гидрогель метилкремниевой кислоты.

Цирроз печени часто сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации, проявляется ростом уровня средне-молекулярных пептидов обеих фракций на фоне снижения нуклеотидно-пептидного индекса. Включение в комплексное лечение обследованных больных циррозом печени в сочетании с дисбиозом кишечника препарата лакто- и бифидобактерий и гидрогеля метилкремниевой кислоты приводило к нормализации уровня данных показателей, ликвидации синдрома эндогенной интоксикации.

Summary

SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND COMORBID INTESTINAL DYSBIOSIS
Gavrysh I. M.

Keywords: liver cirrhosis, medium molecular peptides, syndrome of endogenous intoxication, medication of Lactobacillus and Bifidobacterium, Methylsiliconic acid hydrogel.

Introduction. Nowadays in Ukraine and throughout the world there is a tendency to the growth of liver disease, their progressive course leading to the formation of liver cirrhosis (LC). LC is often accompanied with the development of endogenous intoxication syndrome (EI). An important role in the pathogenesis of endogenous intoxication syndrome belongs to the microbial factor, in particular exo- and endotoxins. Recent studies have proven the lipopolysaccharides produced by gram-negative microflora of intestinal ecological

community mainly contribute to the occurrence of this condition. In physiological conditions about 95% of intestinal lipopolysaccharides run through the liver, where they are almost completely eliminated by the system of Kupffer cells, which may phagocyte. Due to their phagocytic activity Kupffer cells remove intestinal bacteria and neutralize endotoxins that enter the bloodstream from the intestine. In case of LC the cooperation of the cell populations involved in detoxification is disrupted that leads to increased intake of endotoxins into the systemic circulation. Moreover, in patients with LC a large number of endotoxins enters the general circulation, passing round the sinusoids through intra- and extrahepatic portal systemic shunts due to a syndrome of portal hypertension and due to translocation of intestinal bacteria and their toxins outside the intestines.

The aim was to study the influence of medication of Lactobacillus and Bifidobacterium - «Bifilakt Extra» («LB») and Methylsiliconic acid hydrogel - «Enterosgelum» («MAH») on the level of middle molecular peptides in patients with liver cirrhosis and comorbid intestinal dysbiosis.

Materials and Methods. 65 patients with LC of different genesis were involved into the study. 15 healthy individuals formed the control group.

Diagnosis was guided by the classification of the International Working Group and the World Congress of Gastroenterology in Los Angeles, 1994, and ICD-10. The diagnosis of LC was verified according to clinical and laboratory and instrumental examination in accordance with the order of the Ministry of Health Care of Ukraine № 271 dated 13.06.2005. In addition to generally accepted clinical and laboratory findings in patients who were under observation were studied the dynamics of the level of medium molecular peptides (MMP) in the serum by the method of N. I. Gabrielyan.

Patients were divided into 2 groups. 33 patients who made up the 1st group took basic therapy, and 32 patients of the 2nd group took basic therapy and the medication of «LB» and «MAH».

Results. It was found all the patients examined before the treatment demonstrated high level of MMP fractions in serum, namely: peptide (MMP₂₅₄) by 58,3 % (to $0,334 \pm 0,010$ c.u) and to 64,5 % (to $0,347 \pm 0,011$ c.u) and nucleotide (MMP₂₈₀) by 38,4 % (to $0,411 \pm 0,011$ c.u) and 48,1 % (to $0,440 \pm 0,009$ c.u) in the 1st and 2nd groups respectively ($p < 0,05$). These figures were significantly different from the levels detected in healthy individuals – respectively $0,211 \pm 0,013$ and $0,297 \pm 0,015$ c.u. There was a decrease of nucleotide as peptide index lowered to 1,23 and 1,27 in the examined patients of both groups respectively vs 1,41 in healthy individuals.

After treatment in the patients of the 1st group the level of MMP₂₅₄ decreased by 13,48 % and MMP₂₈₀ by 9,01 % ($p < 0,05$) relative to their levels before the treatment. In patients of 1st group nucleotide - peptide index increased to 1,29. These data can indicate a tendency of endogenous toxins in the body under the influence of basic treatment. Adding of bifilakt extra and enterosgel to the main therapy we observed a significant reduction of MMP₂₅₄ at 32,57% and MMP₂₈₀ – 26,37 % ($p < 0,05$). In 2nd group nucleotide - peptide index increased to 1,38. All this points to more efficient treatment regimens including medication of «LB» and «MAH», than standard therapy.

Conclusions. Patients with liver cirrhosis and comorbid intestinal dysbiosis show significant changes in biochemical parameters as improving MMP on the background of nucleotide - peptide index reduction in serum, indicating the presence of SEI in the studied patients. The combined treatment of patients with liver cirrhosis and intestinal dysbiosis by medication of «LB» and «MAH» leads to the normalization of these indicators by SEI eliminating.