

guidance//Sem.Int.Radiol. - 1993. - #10. - P.82-87. 4.Shiina S., Tagawa K., Unuma T., Terano A. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma//AJR. - #154. - P.947-951. 5.Shiina S., Tagawa K., Unuma T. et al. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: hystopathologic study//Cancer. - #68. - P.1524-1530. 6.The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan//Cancer. - #74. - P.2772-2803. 7.Valls C., Figueras J., Sancho C. et al. CT after lipiodol chemoembolization of hepatocellular carcinoma: Radiologic-pathologic correlation//8th Eur.Cong.of Radiol. - 1993. - P.306. 8.Vilana R., Bruix J., Bru C. et al. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma//Hepatology. - 1992. - #16. - P.353-357. 9.Uchida H., Matsuo N., Sakaguchi H. et al. Segmental hepatic arterial chemoembolization for tumors//2nd Internat.workshop of intervent.radiol. Prague, June 15-17, 1995. 10.Yamada R. Recent advances in chemoembolization of liver cancer//2nd Internat.workshop of intervent.radiol. Prague, June 15-17, 1995.

MODERN ASPECTS OF TREATMENT OF LIVER CANCER

Olexandr V. Gladky

Abstract. Application of embolization for distal parts of the vessels supplying blood to neoplasm ensure stable curative effect and is a perspective trend in transcatheter chemotherapy. As a technique of transcatheter chemoembolization of the neoplasm vessels the method of loop selective catheterization of intraliver arteries by means of transfemoral access modified by preliminary alcoholization of tumor by intratumoral percutaneous means. Polycomponent media have been used as embolizates. They have been prepared using oil and water-soluble radiopaque agents with various concentration of some cytostatics. The results of clinical study showed that after the adequate treatment within the period of remission over 4/5 of the patients are socially active and consider themselves to be practically healthy, the remaining - can live without help of others.

Key words. Liver cancer, alcoholization, intraarterial chemotherapy.

Ukrainian Scientific Research Institute of Oncology and Radiology (Kyiv)

УДК: 616.36 – 002.2 – 092: 576.8.097.29] – 085

О.С. Хухліна

ЕНДОТОКСИКОЗ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю. Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: хронічний гепатит, ендотоксикоз, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидант, тіотриазолін.

Резюме. У 76 хворих на хронічні гепатити вивчалися маркери синдрому ендогенної інтоксикації, інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також ступінь дезінтоксикаційного ефекту препарату "Тіотриазолін". Встановлено, що посилення інтенсивності процесів ПОЛ (про що свідчить накопичення в крові МДА, проміжних

молекулярних продуктів ПОЛ); підвищення вмісту в крові СМП та ЦК є джерелами та факторами прогресування синдрому ендогенної інтоксикації.

Встановлений кореляційний зв'язок між активацією процесів ПОЛ та посиленням ендотоксикозу із ступенем активності гепатиту. Доведений потужний дезінтоксикаційний ефект препарату "Тіотріазолін". Запропонована схема його призначення в залежності від вихідного ступеню ендотоксикозу.

Вступ. Сучасні дослідження в галузі клінічної гепатології визначають тенденцію до збільшення захворюваності на хронічні гепатити, вказують на їх переважно прогресуючий перебіг, недостатню ефективність етіопатогенетичного лікування в стадії декомпенсації. Літературні дані свідчать, що труднощі при призначенні адекватної етіотропної терапії виникають внаслідок впливу декількох етіологічних чинників одночасно. А також, досвід показує, що дієвість та ефективність лікування хворих на хронічний гепатит у великій мірі залежить від вихідного рівня ендотоксикозу.

Застосування базисної етіопатогенетичної терапії без відповідної дезінтоксикаційної не дасть очікуваного ефекту, а, іноді, може призвести до погіршення стану хворого.

Однією із причин розвитку синдрому ендогенної інтоксикації є порушення детоксикуючої функції печінки, яка полягає у знешкодженні амоніаку, фенолів, метіоніну, здійснення процесів мікросомального окиснення за участю цитохрому Р-450, кон'югації метаболітів з глутатіоном [4, 5, 8, 9]. Іншими джерелами синдрому ендогенної інтоксикації є цитоліз (гіперферментемія, гіпербілірубінемія, гіперкаліємія) [9], холестаза, імунозапальний синдром (ЦК, медіатори запалення, біологічно активні речовини, імуноглобуліни, простагландини) із нашаруванням аутоімунної агресії [5], посилення процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення в крові високоактивних проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ: ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетонів та альдегідів, а також послаблення протирадикальних захисних систем внаслідок гепатоцелюлярної недостатності вцілому [2, 6, 7, 10].

В той же час початковий період ендотоксикозу може перебігати безсимптомно у зв'язку з вираженими компенсаторно-приспосувальними реакціями клітин печінки. Це диктує необхідність вивчення ступеню ендотоксикозу у хворих на хронічні гепатити для оцінки функціональної здатності печінки, розробки принципів адекватної диференційованої корекції дезінтоксикаційних заходів в комплексному реабілітаційно-відновному лікуванні хворих на хронічні гепатити.

Мета та завдання. Метою нашого дослідження було вивчення маркерів синдрому ендогенної інтоксикації, визначення важкості ендотоксикозу у хворих на хронічні гепатити з різним ступенем активності в залежності від активності процесу, інтенсивності процесів ПОЛ та функціонування протирадикальних систем захисту; активності дезінтоксикаційного ефекту препарату "Тіатріазолін" в комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит.

Матеріали та методи. Обстежено 76 хворих на хронічні гепатити, в т.ч. на хронічний персистуючий гепатит (ХПГ) – 34, хронічний активний гепатит (ХАГ) – 42, та 20 практично здорових осіб (ПЗО). Тривалість захворювання становила від 1 до 12 років. Усі хворі обстежені за повною програмою верифікації діагнозу. Усі хворі отримували комплексну базисну етіопатогенетичну терапію. З метою дезінтоксикації використовували 5% розчин глюкози, гемодез. Хворі кожної нозології були розподілені на дві групи:

1 – основна група, в якій з метою дезінтоксикації було застосовано розчин глюкози 5% – 400,0 в/в № 5; гемодез 200,0 в/в № 5, розчин тіотриазоліну 2,5%– 2 мл в/в струминно № 20 (група 1а – хворі на ХПГ (17); 1б – хворі на ХАГ (20));

2 – контрольна група, в якій дезінтоксикаційні заходи включали: розчин глюкози 5 % – 400,0 в/в № 5; гемодез 200,0 в/в № 5 (група 2а – хворі на ХПГ (17), група 2б – хворі на ХАГ (22)).

У всіх хворих в динаміці лікування визначали рівень токсичності плазми крові (ТП), токсичність сечі (ТС), кліренс ендогенних токсинів (Ст) за допомогою парамеційного тесту в модифікації В.М.Коновчука (1992); вміст в крові малонового діальдегіду (МДА) визначали за Ю.А.Владимировим, О.І.Арчаковим (1972), молекулярних продуктів ПОЛ (ІПЗ, ДК, кетодієнів та справжніх трієнів (КСТ) – за І.А.Волчегорським із співавт. (1989). Вміст в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) визначали методом Н.І.Габрієлян (1983). Вміст в крові циркулюючих імунних комплексів (ЦК) визначали за допомогою реакції преципітації їх поліетиленгліколом. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою критерія Стьюдента та деяких непараметричних методів. При цьому використовували спеціальні програми для мікрокалькулятора "Електроніка МК – 61" (Ю.І.Іванов, О.М.Погорелюк, 1990).

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на ХПГ до початку лікування токсичність плазми була значно підвищена і складала $180,4 \pm 5,53$ т.о./мл, що в 1,8 раза перевищує показник ТП у групі ПЗО ($p < 0,05$); спостерігається також збільшення вихідного показника токсичності сечі, який складав $401,1 \pm 26,82$ т.о./мл, що свідчить про високий ступінь ендотоксикозу у цих хворих ($p < 0,05$). Проте кліренс ендогенних токсинів зареєстровано на субнормальних показниках – $2,3 \pm 0,19$ мл/хв. (при нормі $2,4 \pm 0,16$ мл/хв, $p > 0,05$).

У групі хворих на ХПГ спостерігалися аналогічні зміни, проте рівні токсичності плазми і сечі були вірогідно нижчі від показників ТП та ТС у хворих на ХАГ і складала $129,4 \pm 4,15$ т.о./мл. та $245,9 \pm 11,88$ т.о./мл відповідно ($p < 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ХАГ до початку лікування на висоті ендотоксикозу вміст МДА був достовірно збільшений ($7,4 \pm 0,21$ мкмоль/л) у порівнянні з нормою ($3,95 \pm 0,20$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Спостерігався також підвищений рівень ІПЗ в сполуках, ДК, КСТ (табл. 1). Так, вміст ІПЗ склав $6,2 \pm 0,18$ Е₂₂₀ на 1 мл крові, що значно вище у порівнянні із контролем ($2,64 \pm 0,12$ Е₂₂₀ на 1 мл крові, $p < 0,05$).

Аналогічні зміни встановлено в групі хворих на ХПГ, де рівень ІІЗ складав $5,2 \pm 0,21 E_{220}$ на 1 мл крові ($p < 0,05$), проте ці показники були нижчі за показники в групі хворих на ХАГ ($p < 0,05$).

Отже, вміст неініційованого МДА, а також ініційованого НАДФ Н₂ і аскорбатом в крові хворих на хронічний гепатит достовірно перевищує нормальні показники, що вказує на посилення процесів ПОЛ на висоті ендотоксикозу, причому в групі хворих на ХАГ активація цих процесів більш інтенсивна, ніж у хворих на ХПГ, що свідчить про більш інтенсивні

Таблиця 1.

Показники ендотоксикозу у хворих на хронічні гепатити в динаміці лікування та у групи практично здорових осіб (ПЗО). ($M \pm m$).

Показники		ПЗО (с) <i>n</i> = 20	ХПГ (а)		ХАГ (б)	
			1а (<i>n</i> = 17)	2а (<i>n</i> = 17)	1б (<i>n</i> = 20)	2б (<i>n</i> = 22)
Токсичність плазми (т.о./мл)	х	103,2 ± 3.52	129,4 ± 4.15*	129,0 ± 4.13*	180,4 ± 5.53*	180,2 ± 4.21*
	у		105,1 ± 0.73**	110,3 ± 1.45**	132,3 ± 2.05**	148,1 ± 4.59**
Токсичність сечі (т.о./мл)	х	165,2 ± 8.61	245,9 ± 11.88*	254,9 ± 12.75*	401,1 ± 26.82*	404,7 ± 17.91*
	у		298,0 ± 14.61**	223,1 ± 7.86**	558,2 ± 22.72**	300,0 ± 28.24**
Кліренс ендогенних токсинів (мл/хв)	х	2,4 ± 0.03	2,4 ± 0.14	2,3 ± 0.23	2,3 ± 0.19	2,3 ± 0.25
	у		3,4 ± 0.32**	2,7 ± 0.12	6,5 ± 0.22**	2,9 ± 0.17**
Малоновий діальдегід (мкмоль/л)	х	3,9 ± 0.20	7,0 ± 0.18*	7,0 ± 0.23*	7,4 ± 0.21*	7,3 ± 0.34*
	у		4,5 ± 0.12**	5,7 ± 0.15**	5,8 ± 0.22**	6,1 ± 0.25**
Ізольовані подвійні зв'язки (E ₂₂₀ на 1 мл крові)	х	2,6 ± 0.12	5,2 ± 0.21*	5,2 ± 0.18*	6,2 ± 0.18*	6,2 ± 0.24*
	у		3,7 ± 0.14**	4,4 ± 0.22**	4,0 ± 0.13**	4,9 ± 0.27**
Дієнові кон'югати (E ₂₂₂ на 1 мл крові)	х	1,5 ± 0.08	2,6 ± 0.16*	2,6 ± 0.12*	3,2 ± 0.16*	3,2 ± 0.11*
	у		1,6 ± 0.09**	2,0 ± 0.14**	2,0 ± 0.14**	2,6 ± 0.19**
Кетодієни та спряжені (E ₂₇₈ на 1 мл крові)	х	0,8 ± 0.03	1,2 ± 0.08*	1,3 ± 0.11*	1,6 ± 0.12*	1,6 ± 0.10*
	у		0,8 ± 0.03**	1,0 ± 0.07**	1,0 ± 0.02**	1,2 ± 0.07**
Циркуючі імунні комплекси (у.о.)	х	93,3 ± 6.78	250,9 ± 13.58*	248,5 ± 11.41*	362,1 ± 10.21*	364,5 ± 17.52*
	у		128,4 ± 9.52**	170,1 ± 10.21**	183,4 ± 7.02**	248,4 ± 12.06**
Середньомолекулярні пептиди (у.о.)	х	0,24 ± 0.002	0,31 ± 0.001*	0,31 ± 0.002*	0,34 ± 0.002*	0,35 ± 0.004*
	у		0,24 ± 0.001**	0,27 ± 0.004**	0,26 ± 0.003**	0,29 ± 0.005**

х – показник до лікування.

у – показник після лікування.

* – $p < 0,05$ між а і с, б і с.

** – $p < 0,05$ між х і у.

процеси запалення, тканинної альтерації, а також недостатність системи антирадикального захисту.

Таким чином, визначення вмісту неініційованого, ініційованого НАДФ Н₂ та аскорбатом МДА в крові хворих на хронічні гепатити може стати додатковим діагностичним критерієм активності процесу та маркером ступеню ендотоксикозу.

Отже, виникнення синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на хронічні гепатити та неконтрольоване підсилення процесів ПОЛ є взаємообумовленими явищами. Проміжні та кінцеві продукти ПОЛ характеризуються високою токсичністю, здатні інактивувати життєво важливі ферменти. Накопичення в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ може спричинити розрізнення реакцій окислювального фосфорилування, підвищення проникливості біомембран і прогресування синдрому цитолізу. Наслідком цього є декомпенсація функцій печінки, наростання токсемії, формування поліорганної недостатності, печінкової енцефалопатії, термінальним проявом якої є печінкова кома.

До найактивніших біологічних речовин, поряд із простагландинами, належать середньомолекулярні пептиди (СМП), які є маркером ендогенного протеолізу і обрані за інтегральний критерій ступеню ендотоксикозу. Встановлено, що у групі хворих на ХАГ до початку лікування рівень СМП в сироватці крові був вірогідно збільшений і складав $0,34 \pm 0,002$ у.о. у порівнянні з нормою ($0,24 \pm 0,002$ у.о., $p < 0,05$).

У групі хворих на ХПГ вміст СМП в сироватці крові знаходився на перевищуючих нормальні рівнях із достатнім ступенем вірогідності ($p < 0,05$) і складав $0,31 \pm 0,001$ у.о. Підвищення вмісту СМП у хворих на хронічні гепатити свідчить про підсилення процесів білкового катаболізму, протеолізу та цитолізу зокрема та прогресування гепатоцелюлярної недостатності взагалі.

При дослідженні вмісту ЦК в сироватці крові, встановлено значне збільшення даного показника у хворих на ХАГ, який складав $362,1 \pm 10,21$ у.о. (при нормі $93,3 \pm 6,78$ у.о., $p < 0,05$).

У групі хворих на ХПГ зміни даного показника носили аналогічну тенденцію з достатнім ступенем вірогідності, який складав $250,9 \pm 13,58$ у.о. ($p < 0,05$).

Підвищення вмісту ЦК в сироватці крові хворих на ХАГ та ХПГ обумовлене високою активністю імунозапального процесу в печінці, нашаруванням аутоімунного компонента, а також наявністю прогресуючої функціональної недостатності макрофагально-фагоцитарної системи, що є однією із ланок патогенезу хронічного гепатиту.

Таким чином, підсилення процесів ПОЛ, накопичення в крові кінцевих (МДА) та проміжних продуктів ПОЛ (ІПЗ, ДК, КСТ), підвищення вмісту в крові СМП та ЦК є вірогідними маркерами синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на хронічні гепатити. За допомогою параметричного тесту ми можемо оцінити сукупну ТП, що є інтегральним показником ступеню ендотоксикозу. Він дає змогу спостерігати за кліренсом ендогенних токсинів із сечею, що враховується, перш за все, при проведенні дезінтоксикаційних заходів.

Для усунення проявів синдрому ендотоксикозу, компенсації механізмів протирадикального захисту, стабілізації мембран гепатоцитів, а також імуномодулюючою метою ми застосували препарат "Тіотріазолін". За літературними даними, препарат має антиоксидантну дію [1, 3].

Проте у запропонованій авторами схемі призначення тіотріазоліну не враховується вихідний ступінь ендотоксикозу, а також немає відомостей про кліренсові показники ендогенних токсинів при застосуванні цього препарату.

При спостереженні за показниками токсичності плазми в динаміці лікування хворих 1а і 1б груп, ми бачимо більш позитивну динаміку біохімічних показників та зниження показника ТП на 19,7 % ($p < 0,05$) та 26,7 % ($p < 0,05$) відповідно. У групах хворих 2а та 2б показник ТП знизився лише на 14,5 % та 17,8 % відповідно ($p < 0,05$).

При аналізі показників токсичності сечі в динаміці застосування дезінтоксикаційних заходів у хворих на хронічні гепатити спостерігалась різноспрямованість динамічних показників ТС у груп 1а, 1б, та 2а, 2б. Зокрема, у групах хворих 1а, 1б встановлено збільшення ТС на 121,2 % та 139,1 % відповідно ($p < 0,05$). У групах хворих 2а, 2б показник ТС вірогідно зменшився на 12,4 % та 25,9 % відповідно ($p < 0,05$).

У групі хворих на хронічні гепатити, що отримували тіотріазолін (група 1а, 1б), достовірно збільшився кліренс ендогенних токсинів. Так, у групі хворих 1а Ст збільшився на 141,7 % ($p < 0,05$), у групі 1б – на 309,5 % ($p < 0,05$). В той час як Ст в групах 2а, 2б зростав невірогідно ($p > 0,05$) і складав 117,4 % та 116,0 % відповідно. Динамічні показники вмісту в сироватці крові МДА, ІПЗ, ДК, КСТ, ЦК, СМП представлені в таблиці 1.

Зареєстровані зміни перелічених показників в динаміці лікування хворих на хронічні гепатити препаратом тіотріазолін доводять, що поряд із антиоксидантними, імунomodуючими, гепатопротекторними властивостями, він є потужним дезінтоксикаційним засобом, при застосуванні якого достовірно знижується токсичність плазми крові та збільшується кліренс ендогенних токсинів.

Ми пропонуємо наступну схему призначення тіотріазоліну, враховуючи вихідний рівень ендотоксикозу за показниками ТП та вмістом в крові МДА. При ТП крові в межах 160-179 т.о./мл, вмісті МДА – 6,0-7,5 мкмоль/л тіотріазолін необхідно призначати у вигляді 2,5 % розчину по 2 мл в/в струминно чи в/м 1 раз на добу на протязі 20 днів. При ТП крові: 180-200 т.о./мл, та вмісті МДА в крові в межах 7,6-9,0 мкмоль/л препарат тіотріазолін необхідно призначати по 2 мл 2,5 % розчину в/в краплинно на фіз. розчині 2 рази на добу на протязі 10 днів; на наступні 10 днів перейти на 1 % розчин – по 1 мл в/м 1 раз на день.

При значеннях ТП більше 200 т.о./мл та вмісті МДА в крові більше 9,0 мкмоль/л тіотріазолін призначають по 2 мл 2,5 % розчину в/в струминно або краплинно на фіз. розчині 3 рази на добу на протязі 10 днів. При зменшенні показників ендотоксикозу до значень ТП – 140 т.о./мл та МДА – 4,5 мкмоль/л тіотріазолін призначають по 1 мл 1 % розчину в/м 1 раз на добу або по 0,1 x 3 раз на день в таблетованій формі. Курс лікування – 1 місяць.

Висновки. Таким чином, результати проведених досліджень у хворих на хронічні гепатити свідчать про активацію процесів ПОЛ, зростання ендотоксикозу та активності запального процесу в печінковій тканині, які є взаємообумовлюючими. Застосований нами тіотріазолін виявляє виражений індукуючий ефект на систему біохімічної детоксикації печінки, внаслідок чого зменшується ТП крові, посилює детоксикуючу функцію нирок, збільшує кліренс ендогенних токсинів, стимулює фактори антиоксидантного захисту. В результаті чого зменшується вміст в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, пригнічуються процеси катаболізму та протеолізу, зменшується вміст СМП в сироватці крові,

пригнічується імунозапальна та аутоімунна агресія проти печінкової тканини, свідченням чого є вірогідне зменшення ЦЖ в сироватці крові. Отже, тіотріазолін за призначеною схемою зменшує прояви синдрому ендотоксикації у хворих на хронічні гепатити.

Література. 1. Виговський В.П., Олійник Т.С., Харченко Є.О. // Ліки.– 1994.– № 1-3.– С.38-40. 2. Ганский Я.И., Кордо М.М., Клищ И.Н. // Пат. физиол. и эксперимент. терапия.– 1996.– № 2.– С.43-45. 3. Дроговоз С.М., Сальникова С.І. // Вісник фармації.– 1995.– № 1-2.– С.73-76. 4. Зеленин В.А., Еговкин М.Ю. // РЖГГК.– 1996.– № 4.– т. VI, прилож. № 3.– С.150. 5. Краковский М.Э., Аширметов А.Х. // Вестник АМН СССР.– 1989.– № 12.– С.70-76. 6. Логинов А.С., Матюшин Б.Н., Ткачев В.Д. // Тер. архив.– 1997.– № 2.– т.69.– С.25-27. 7. Мироник О.В., Мещишен І.Ф., Сокол А.М. // Хист.– 1997.– № 1.– С.273-279. 8. Тараховский М.Л., Денисова М.Ф., Березенко В.С. // РЖГГК.– 1996.– № 4.– т. VI, прилож. № 3.– С.198. 9. Федоров В.Э. // РЖГГК.– 1996.– № 4.– т. VI, прилож. № 3.– С.199. 10. Poulsen H.E., Vilstup G., Almdal T. // Scandynavian journal of Gastroenterology.– 1993.– № 28.– P.408-412.

ENDOTOXICOSE IN THE PATHWAYS OF CHRONIC HEPATITIS AND IT'S CORRECTION WITH "THIOTRIASOLIN".

O.S. Khukhlina

Abstract. Markers of endotoxycose syndrome, processes of lipoperoxydation (LPO) and properties of new medicine "Thiotriasolin" were investigated in 76 patients with chronic hepatitis.

It was determined, that intensification of LPO, proteine disintegration and autoimmune aggression were the sources and factors of endotoxycose syndrome progression. A correlation between the intensification of LPO processes, degree of endotoxycose syndrom and inflammatory activity of Chronic hepatitis. Were determined a powerful desintoxycative property of "Thiotriasolin" was proved. A scheme of the administration of "Thiotriasolin" in dependence on initial degree of endotoxycose was suggested.

Key words: chronic hepatitis, endotoxycose, lipoperoxydation, antioxydante, "Thiotriasolin".

Bucovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
