

зання у стаціонарі та проведення замісної гормональної терапії. В другому випадку (у хлопчика) смерть наступила у стаціонарі, не дивлячись на адекватну терапію. Крім того, одна дівчинка з вірильною формою померла раптовою смертю у віці восьми місяців, що не виключає розвитку в неї гострої наднирничкової недостатності на фоні нерегулярної замісної терапії преднізолоном. Решта дітей на даний час живі і отримують замісну терапію глюкокортикоїдами.

У дітей старшого віку (від 7 до 16 років) за вказаний період діагностовано АГС у п'яти випадках: у одного хлопчика (вірильну форму) і чотирьох дівчаток (у двох вірильну з незначною вірилізацією та у двох гіпертонічну з вірилізацією III ступеня та пізньою маніфестацією). Це вказує на недостатню обізнаність педіатрів щодо пізніх варіантів синдрому.

Висновки

1. АГС є поширеним спадковим захворюванням на Прикарпатті, його частота складає 1:6700.

2. Зважаючи на надзвичайно серйозний прогноз захворювання, тільки вчасна його діагностика та постійна замісна терапія глюко-, а при необхідності і мінералокортикоїдами, в адекватних дозах забезпечує виживання дітей з даним захворюванням, зменшує явища вірилізації та покращує умови для соціальної адаптації хворих.

Перспективи подальших досліджень

Дана патологія є актуальною для генетиків, ендокринологів, урологів, педіатрів, гінекологів, при цьому вимагає подальшого удосконалення як постнатальна діагностика АГС на всіх рівнях, так і пренатальна його діагностика в спеціалізованих генетичних центрах.

Література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (Руководство). – М: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – К: Наукова думка, 1993. – 398 с.
3. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков/Под ред. Н.П. Шабалова.– М.: МЕД прес-информ, 2003.–538 с.
4. Жуковский М.А., Бурая Т.И., Кузнецова Э.С. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей.– М.: Медицина, 1977.– 280 с.
5. Жуковский М.А. Нарушение полового развития.– М.: Медицина, 1989.–277 с.
6. Клиническая эндокринология/ Под ред. Н.Г. Старковой – М.: Медицина, 1991.– 467 с.
7. Потемкин В.В. Эндокринология.– М.: Медицина, 1987.– 429 с.

Fomenko N.M., Tsybalista O.L., Chorna N.V., Pasika S.V., Zelinska L.M.

Adrenogenital Syndrome Among the Children of the Precarpathian Population Within 1999-2005.

Summary. The information about 18 cases of adrenogenital syndrome (AGS) among the children of the Precarpathia is given, 13 of those children were in the age of a year. The population frequency of this disease has been calculated. It makes up 1:6700, i.e. this pathology is spread enough and topical for the region mentioned above. The scheme of diagnostic algorithm used when there is a suspicion for AGS is given. Clinical phenotypic peculiarities of the disease are described. Personal authors' experience in treating and dispensary observation under AGS patients is presented.

Key words: adrenogenital, glands dysfunction, virilization, intersexualism, cortisol.

Надійшла 29.08.2005 року.

УДК 616.36-002.2:616.36-002.17-823-053.31-092-085.835.3-07

Хухліна О.С.

Зміни показників інтенсивності протеолізу та функціонування протеїназо-інгібіторної системи у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит

Кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. каф. – проф. М.Ю. Коломоєць) Буковинського державного медичного університету

Резюме. Дослідження інтенсивності протеолізу високо- та низькомолекулярних білків, а також факторів протеїназо-інгібіторної системи у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит, що перебігав на тлі цукрового діабету 2 типу, виявило підвищення протеолітичної активності плазми крові, причому, більш істотне – при стеатогепатиті алкогольної природи, яке супроводжувалося вірогідним зростанням інтенсив-

ності колагенолізу у хворих на алкогольний стеатогепатит та гальмуванням колагенолітичної активності плазми крові у хворих на неалкогольний стеатогепатит. Гальмування колагенолізу при неалкогольному стеатогепатиті зумовлене підсиленням активності тканинних та плазмових інгібіторів колагеназ.

Ключові слова: стеатогепатит, цукровий діабет, протеоліз, інгібітори протеїназ.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Провідною ланкою патогенезу, а також основною патоморфологічною ознакою стеатогепатиту будь-якої етіології, є поліморфноклітинна інфільтрація печінкової тканини внаслідок зростання експресії та активації факторів клітинної адгезії, прозапальних цитокінів, системи сполучної тканини [1]. Водночас істотну роль у розвитку стеатонекрозу печінки відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких є респіраторний вибух із генерацією високореакційноздатних активних форм кисню та нітрогену із подальшою інтенсифікацією оксидативного та нітритивного стресу, а також ліберация протеїназ, активних у відношенні білкових субстратів [2, 5]. Інтенсивність процесів протеолізу контролюється низкою тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ (α 2-макроглобулін, α 1-інгібітор протеїназ, антитромбін III, тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) тощо) [6, 7]. Дисбаланс цієї системи може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран, коагуляційний гемостаз) та транспортні функції, що є потужним ушкоджувальним фактором [8, 10].

Огляд літературних джерел показав, що дослідження факторів протеїназо-інгібіторної системи у хворих на стеатогепатит алкогольної (АСГ) етіології є поодинокими, а їх результати вказують на різноспрямованість встановлених змін [1, 3, 4]. Водночас комплексне дослідження інтенсивності плазмового протеолізу, колагенлізу та вмісту в крові інгібіторів протеїназ у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із синдромом інсулінорезистентності (ІР) не проводилося.

Мета. Вивчити особливості процесів протеолізу, колагенлізу та стану протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 160 хворих на стеатогепатит, у тому числі 80 хворих на АСГ (1-ша група) та 80 хворих на НАСГ (2-га група) помірної активності, який виник на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу, середнього ступеня важкості, та 30 практично здорових осіб (ПЗО) (контрольна група) віком від 27 до 63 років. Діагноз стеатогепатиту встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та морфологічного дослідження. Хворі на хронічний стеатогепатит вірусної етіології в дослідження не включалися.

Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) за допомогою реактивів фірми „Simko Ltd” (Львів). Активність матричної металопротеїнази-1 (ММП-1) визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) (DRG). Стан протеїназо-інгібіторної системи вивчали за вмістом у сироватці крові α 2-макроглобуліну (α 2-МГ), вмістом в плазмі крові α 1-інгібітора протеїназ (α 1-ІІ) („Simko Ltd”, Львів), вмістом в крові ТІМП-1 методом ІФА (DRG). Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що в усіх хворих на стеатогепатит було встановлено підвищення інтенсивності лізису низькомолекулярних білків,

водночас при АСГ інтенсивність лізису азоальбуміну перевищувала показник у ПЗО в 1,7 раза ($P < 0,05$), при НАСГ – в 1,4 раза ($P < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Поряд із цим, у хворих на АСГ було встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу високомолекулярних білків – у 2,3 раза ($P < 0,05$) проти 1,8 рази у хворих на НАСГ ($P < 0,05$) у порівнянні з показником у групі ПЗО.

Привертала увагу різноспрямовані зміни колагенолітичної активності плазми крові: у хворих 1-ї групи лізис азоколу зростав відносно контролю в 1,8 рази ($P < 0,05$), тоді як у хворих 2-ї групи – зменшувався на 30,6% ($P < 0,05$). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену у крові хворих на НАСГ виявилася у 2,7 раза меншою ($P < 0,05$), ніж у пацієнтів з АСГ. Водночас показник активності ММП-1 у хворих на АСГ перевищував нормативні на 32,4 % ($P < 0,05$), у той час як у хворих на НАСГ спостерігалось істотне гальмування активності фермента (у 2,2 раза ($P < 0,05$)) у порівнянні з показником у контролі.

Зазначені зміни, ймовірно, виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ. Зокрема, нами було встановлено істотне зростання вмісту α 2-МГ у хворих на НАСГ (на 35,7% ($P < 0,05$)) та вірогідне зниження його вмісту в хворих на АСГ (на 22,1% ($P < 0,05$)) у порівнянні з показником у контролі. Аналогічна спрямованість змін була встановлена при аналізі показників вмісту ТІМП-1 ($P < 0,05$). Водночас вміст в крові α 1-ІІ знижувався в обох групах спостереження ($P < 0,05$), причому більш інтенсивно у групі хворих на АСГ ($P < 0,05$).

Про істотний дисбаланс у системі функціонування протеїназо-інгібіторної системи свідчить вірогідне зростання співвідношення ММП-1/ТІМП-1 у хворих на АСГ у 1,5 раза ($P < 0,05$) у порівнянні з показником у контролі, та вірогідне зниження його значення у 3,2 рази ($P < 0,05$) у хворих на НАСГ на тлі ЦД типу 2. Зниження інтенсивності колагенлізу в цього контингенту хворих сприяє розвитку дифузного фіброзування печінки у відповідь на хронічне запалення. Водночас незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу та колагенлізу за умов зниження експресії їх інгібіторів у хворих на АСГ призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран гепатоцитів, прискорення їх апоптозу та розвитку множинних некрозів, агресивної деградації ключових компонентів позаклітинного матриксу печінкової тканини (колагени III, IV типів, протеолікани, фібронектин) [4, 9]. Вищезазначені фактори є активними індукторами як запалення (із формуванням стеатонекрозу), так і процесів фіброзогенезу, тобто патологічної репарації та регенерації печінкової тканини із грубим порушенням її архітекtonіки та розвитку цирозу печінки, що визначає прогноз пацієнтів щодо життя.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Особливостями порушень рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу у хворих на хронічний алкогольний стеатогепатит є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові на тлі істотного послаблення активності тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит, що роз-

винувся на тлі цукрового діабету типу 2, встановлено менш інтенсивне зростання протеолітичної активності крові та гальмування процесів колагенлізу – внаслідок зниження активності матриксних металопротеїназ, зростання потужності гальмівного впливу тканинних та плазмових інгібіторів протеолізу та колагенлізу.

Перспективою продовження даного дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини, стану факторів коагуляційного гемостазу у комплексі зі змінами стану протеїназо-інгібіторної системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності.

Література

1. Бабак О.Я., Талалай І.В. Протеїназо-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму // Бук. мед. вісник.- 1999.- Т.3, №4.- С. 214-218.
2. Талалай І.В. Динамика показателів протеїназо-інгібіторної системи под впливом мікроболнової резонансної терапії у пацієнтів с язвенної болєзньою // Укр. терапевт. журнал.- 2000.- Т.2, №1.- С. 22-24.
3. Федів О.І. Стан протеїназо-інгібіторної системи крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки // Бук. мед. вісник.- 2002.- Т.6, №2-3.- С. 111-115.
4. Cao O., Mak K.M., Ren C. et al. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells. Respective roles of the jak/stat and jak-mediated h2o2-dependent mapk pathways // J. Biol. Chem.- 2004.- Vol. 279, N 6.- P.4292-4304.
5. Gabazza EC, Taguchi O., Kamada H. et al. Progress in the understanding of protease-activated receptors // Int. J. Hematol.- 2004.- Vol.79, N2.- P.117-122.
6. Murphy F.R., Issa R., Benyon C. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of rat and human hepatic stellate cells in vitro // Scientific World Journal.- 2001.- Vol. 1, N 1, Suppl

3.- P.119.

7. Price G.C., Thompson S.A., Kam P.C. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor // Anaesthesia.- 2004.- Vol. 59, N 5.- P. 483-492.

8. Ruf W. Protease-activated receptor signaling in the regulation of inflammation // Crit. Care Med.- 2004.- Vol. 32, N5.- P. S287-292.

9. Wang D.-R., Sato M., Sato T. et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression by extracellular matrix components in cultured hepatic stellate cells // Comparative Hepatology.- 2004.- Vol. 3, N 1.- P. S20.

10. Zhang B.B., Cai W.M., Weng H.L. et al. Diagnostic value of platelet derived growth factor-BB, transforming growth factor-β1, matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in serum and peripheral blood mononuclear cells for hepatic fibrosis // World J. Gastroenterol.- 2003.- Vol. 9, N 11.- P. 2490-2496.

Khukhlina O.S.

Changes of the Intensity of Proteolysis and Functioning of the Protease-Inhibitory System in Patients with Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis

Summary. The research of proteolysis intensity of high and low molecular proteins and also factors of the blood protease-inhibitory system at patients with alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis, which developed on a background diabetes mellitus of type 2, discovered the increase of proteolysis blood activity, thus, more substantial at steatohepatitis of alcoholic etiology, which was accompanied by reliable increase of the intensity of collagenolysis at patients with alcoholic steatohepatitis and decrease of collagenolytic blood activity in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Suppression of collagen lysis at nonalcoholic steatohepatitis is predefined by strengthening of tissue and plasma collagenase inhibitors activity.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus, proteolysis, protease inhibitors.

Надійшла 23.05.2005 року.

УДК 616.379-008.64-008.9-085.35]-06:616.36

Швед М.І., Мазур Л.П.

Порушення ліпідного обміну, перекисного окислення ліпідів та імунного статусу і ефективність їх корекції вобензимом у хворих на цукровий діабет 2 типу з морфо-функціональними змінами печінки

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Резюме. З метою вивчення порушень ліпідного обміну, перекисного окислення ліпідів, імунної резистентності, взаємозв'язку дисліпідемії з морфо-функціональними змінами печінки та ефективності корекції виявлених змін препаратом системної ензимотерапії вобензимом обстежено 34 хворих на цукровий діабет 2 типу в стадії субкомпенсації. При застосу-

ванні комплексної терапії з вобензимом спостерігалось значне покращення метаболічних показників, імунного статусу та функціонального стану печінки.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, перекисне окислення ліпідів, імунна резистентність, печінка, вобензим.