

THE ROLE OF ASYMPTOMATIC BACTERIURIA
IN EPIDEMIOLOGIC STUDY OF THE URINARY TRACT INFECTION

R. B. Nurullaev (Taschkent)

Asymptomatic bacteriuria as a major criterion of urinary tract infection (UTI) was revealed in 597 (25,6%) of 2.330 rural inhabitants under study. In adults that value (25,3%) appeared to be lower to some extent as compared with children (at age 1 to 14) — 27,2% ($P>0,5$). At the same time asymptomatic bacteriuria occurred reliably more frequent in females as compared with males, 50,3% and 14,7% correspondingly ($P<0,001$).

Use of the asymptomatic bacteriuria sign in epidemiological studies allows to reveal early stages of UTI and carry out prophylactics of the disease timely.

УДК 616.36-002.2:616.36-002.171-08-084

Надійшла 02.02.04

О. С. ХУХЛІНА (Чернівці)

**ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ
У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ АЛКОГОЛЬНОГО
І НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ГЛУТАРГІНОМ**

Кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб
(зав. — проф. М. Ю. Коломоєць) Буковинської медичної академії

Сучасні досягнення у галузі експериментальної та клінічної гепатології обумовили визнання головної ролі системи сполучної тканини (СТ) у патогенезі хронічних та прогресуючих запальних захворювань печінки [2, 5]. Зокрема, ряд авторів встановили суттєвий дисбаланс між процесами фіброзогенезу та фіброзолілізу з переважанням першого у хворих на вірусний гепатит В, С, а також цироз печінки алкогольного генезу [2, 4, 6]. Агресивність фіброзувальних реакцій зумовлена високою фібропластичною активністю міофібробластів (клітин Іто), яка спричиняє капіляризацію синусоїдів (утворення СП у перисинусоїдних просторах — просторах Діссе), активне розростання зрілої СТ спочатку у портальних трактах (при вірусному гепатиті) або перичентрально (при алкогольному, токсичному ураженні), а у подальшому — перипортально, що порушує часточкову архітектуру тканини печінки [2, 3].

Серед відомих патогенетичних механізмів прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний стеатогепатит алкогольного генезу (ХСГ АГ) важливу роль відіграють безпосередні цитотоксичні впливи етанолу та продукту його метаболізму ацетальдегіду на гепатоцити і активізація системи фібробластів, ендотоксикоз, інтенсифікація процесів пероксидного окислення ліпідів, окислювальної модифікації білків за умов функціонального гальмування етанолом системи протиоксидантного захисту, дисліпідемія з переважанням гіпертригліцеролемії, стеатоз гепатоцитів, підсилення їх апоптозу [6, 7]. За умов розвитку хронічного стеатогепатиту неалкогольного генезу (ХСГ НГ) на фоні цукрового діабету (ЦД) типу 2 суттєву роль в активізації фіброзувальних реакцій у печінковій тканині відіграють істотний оксидантно-протиоксидантний дисбаланс, гіпер- та дисліпідемія з переважанням частки атерогенних класів ліпопротеїнів, що містять велику кількість тригліцеролів (дуже низької та проміжної щільності) та холестеролу (низької щільності), стеатоз та підсилення апоптозу гепатоцитів, периферійна інсулінорезистентність тканин, ендотеліальна дисфункція, гіпоксія, переважання гуморальних впливів речовин з вазоконстрикторним механізмом дії (ангіотензин, альдостерон, ендотелін-1, норадреналін), гіперглікемія, глікозилювання структурних і транспортних білків, метаболічний ацидоз [4, 5]. Слід припустити, що речовини з протиоксидантними, дезінтоксикаційними, антигіпоксикантними, вазодилаторними властивостями можуть запобігти неконтрольованій проліферації позаклітинного матриксу при хронічному стеатогепатиті алкогольного та неалкогольного генезу. Таким препаратом, на нашу думку, є новий вітчизняний цитопротектор з потужними дезінтоксикаційними, гіпоамоніємічними, вазодилаторними (донор NO), антигіпоксикантними та протиоксидантними властивостями —

глутаргін (*L*-аргініну-*L*-глутамат) (ФК "Здоров'я", Харків) [1]. Нині в літературі відсутні відомості про вплив глутаргіну на обмін СТ та інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці хворих на хронічний стеатогепатит неалкогольного та алкогольного генезу.

Метою дослідження було розробити метод зниження інтенсивності прогресування фіброзу печінки у хворих на ХСГ АГ і ХСГ НГ шляхом вивчення можливого впливу глутаргіну на процеси обміну СП.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих ХСГ помірної активності, у тому числі 30 хворих на ХСГ АГ помірної активності, 30 хворих на ХСГ НГ помірної активності, що виник на фоні ЦД типу 2 середнього ступеня тяжкості, субкомпенсованого, та 30 практично здорових осіб віком від 27 до 63 років. Діагноз ХСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D та результатів ультразвукового і морфологічного досліджень. Хворих на ХСГ вірусної етіології в дослідження не включали. Діагноз ХСГ АГ встановлювали за наявності верифікованого (наркологічно) хронічного алкоголізму. Усі хворі, крім дієтичного харчування (стіл № 5), як гепатопротектор отримували глутаргін по 50 мл 4% розчину внутрішньовенно крапельно в 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду протягом 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази на день протягом 30 днів.

Зміни метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом в крові вільного (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) та білковозв'язаного (БЗОП) оксипроліну за М. С. Осадчуком (1979), гексуронових кислот (ГК), гексозамінів (ГА) за О. Г. Архиповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою стандартних наборів фірми "Simko Ltd" (Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (В. Г. Колб, В. С. Камышников, 1976), рівнем колагенолітичної (КЛА) та протеолітичної (ПЛА) активності плазми крові (П.Н.Шараев, 1987), за екскрецією ВОП, БЗОП (П. Н. Шараев, 1990).

Результати та їх обговорення. До лікування у хворих на ХСГ алкогольного та неалкогольного генезу спостерігалось достовірне збільшення вмісту в крові БЗОП (на 54,9 та 49,7% відповідно, $P < 0,05$, порівняно з практично здоровими), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену у цих хворих. Показник вмісту в крові ВОП, який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на ХСГ АГ достовірно перевищував показник у контролі на 14,9% ($P < 0,05$), а у хворих на ХСГ НГ, що виник на фоні ЦД типу 2, був на 15,7% нижчим ($P < 0,05$) порівняно з групою практично здорових. Ще одним підтвердженням істотного дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини позаклітинного матриксу печінкової тканини є різноспрямованість змін показника КЛА плазми крові: достовірне збільшення при ХСГ АГ (у 2,9 рази, $P < 0,05$) та достовірне зниження (в 1,2 рази, $P < 0,05$) у хворих на ХСГ НГ з ЦД, що можна використати як диференціально-діагностичний критерій при ХСГ алкогольної та неалкогольної етіології на фоні порушень вуглеводного обміну. Щодо показників обміну глікозаміногліканів та глікопротеїнових компонентів СТ у хворих на ХСГ до лікування, то слід вказати на неоднозначність результатів дослідження. Зокрема, вміст гексуронових кислот в крові хворих на ХСГ АГ перевищував контрольні показники у 2,6 рази ($P < 0,05$), хворих на ХСГ НГ при ЦД — у 1,7 рази ($P < 0,05$); гексозамінів — відповідно у 2,5 ($P < 0,05$) та 2,8 рази ($P < 0,05$). Разом з тим показники вмісту сіалових кислот у хворих на ХСГ АГ та ХСГ НГ не відрізнялися від таких у здорових осіб ($P > 0,05$), однак у хворих на ХСГ НГ вміст СМ був достовірно нижчим від контрольного показника на 33,3% ($P < 0,05$). Поряд з цим спостерігалось достовірне зниження вмісту в крові ЦРП — важливого компонента протиоксидантного захисту позаклітинного матриксу у хворих на ХСГ АГ та ХСГ НГ (відповідно на 14%, $P < 0,05$, та 20,2%, $P < 0,05$, порівняно з контролем).

Одержані дані свідчать про те, що у хворих на ХСГ АГ до лікування спостерігається гіперпродукція білкових та глікозаміногліканових елементів СТ, яка компенсується підвищенням інтенсивності процесів колагено- і протеолізу. Однак активізація колагено- та протеолітичної активності плазми крові не

забезпечує підтримання рівноваги між синтезом та розпадом СТ у печінковій тканині, про що свідчить достовірне збільшення показника співвідношення вмісту БЗОП/ВОП (3,8 проти 2,8 у здорових осіб).

У хворих на ХСГ НГ, що виник на фоні ЦД типу 2, встановлено суттєве підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке виникає з гальмуванням колагенолітичної та протеолітичної активності плазми крові, із зниженням синтезу глікопротеїнів внаслідок порушення вуглеводного обміну та синтетичної функції гепатоцитів. Декомпенсація процесів резорбції надлишково утвореної СТ при ЦД підтверджується достовірним збільшенням показника співвідношення БЗОП/ВОП (6,5 проти 2,8 у здорових осіб).

Аналіз результатів дослідження вмісту в крові продуктів метаболізму СТ після лікування глутаргіном вказує на те, що даний препарат, навіть при лікуванні протягом 1 міс, впливає на обмін СТ і гальмує розвиток фіброзу у печінці хворих на ХСГ. Зокрема, нами встановлено достовірне зниження вмісту в крові БЗОП на 26,7% ($P < 0,05$) при ХСГ АГ та на 24,5% ($P < 0,05$) у хворих на ХСГ НГ порівняно з показником до лікування, а також достовірне збільшення вмісту ВОП в крові хворих на ХСГ АГ на 28,8% ($P < 0,05$). Аналогічний показник у хворих на ХСГ НГ у динаміці лікування глутаргіном мав лише тенденцію до збільшення ($P > 0,05$).

Зазначені властивості глутаргіну щодо регулювання обміну колагену можна пояснити з точки зору хімічної структури препарату. Глутаргін — це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який має вазодилаторну, протипішемічну та антигіпоксантну дію [1]. Виходячи з того, що гіпоксія — один із потужних індукторів активізації системи СТ, можна міркувати, що відновлення функціональної здатності ендотелію та покращання мікроциркуляції в печінковій тканині під впливом глутаргіну сприяють усуненню гіпоксії як у гепатоцитах, так і в клітинних елементах СТ (міофібробластах), забезпечуючи тим самим гальмування колагеноутворення. Нами встановлено ще один ймовірний механізм дії глутаргіну — гальмування надмірного та неконтрольованого протеолізу плазми крові у хворих на ХСГ АГ, який з компенсаторної реакції на підвищене колагеноутворення може трансформуватися в агресивний пошкоджувальний агент і бути одним з маркерів масивного цитолізу гепатоцитів. Так, після лікування глутаргіном у хворих на ХСГ АГ КЛА достовірно знизилася на 31,6% ($P < 0,05$), а ПЛА — на 29,7% ($P < 0,05$), що можна пояснити феноменом відволікання протеаз на один із субстратів протеолізу. В той же час початково знижена КЛА плазми крові у хворих на ХСГ НГ після лікування достовірно підвищилася на 17,5% ($P < 0,05$), що вказує на приєднання зовнішніх (гуморальних, клітинних, цитокінових, ензимологічних) механізмів регуляції обміну СТ під впливом глутаргіну.

Нами також встановлено коригуючий вплив глутаргіну на обмін глікозаміногліканів у хворих на ХСГ. Зокрема, під впливом глутаргіну спостерігалось достовірне зниження вмісту ГК та ГА у хворих на ХСГ АГ відповідно на 32% ($P < 0,05$) та 30,3% ($P < 0,05$). У хворих на ХСГ НГ з ЦД типу 2 показники вмісту ГК та ГА після лікування мали лише тенденцію до зниження ($P > 0,05$) і, хоча зміни були недостовірними, показник вмісту ГК після лікування практично нормалізувався ($P > 0,05$). Реалізація метаболічних та цитопротекторних властивостей глутаргіну дозволила встановити його позитивний вплив на обмін глікопротеїнових компонентів позаклітинного матриксу. Зокрема, нами виявлено достовірне збільшення вмісту СМ у крові хворих на ЦД (на 25%, $P < 0,05$) порівняно з показником до лікування, а також підвищення вмісту в крові ЦРП у хворих на ХСГ АГ та ХСГ НГ із ЦД типу 2 (на 15%, $P < 0,05$, та на 13,4%, $P < 0,05$, відповідно). Після лікування глутаргіном також достовірно підвищилась екскреція ВОП у хворих на ХСГ АГ — у 4,7 рази ($P < 0,05$), у хворих на ХСГ НГ — у 3,1 рази ($P < 0,05$), що свідчить про ймовірне підсилення виведення депонованого колагену з тканини печінки. Нагромадження при ЦД нерозчинного глікозильованого колагену, більш стійкого до дії колагенолітичних ферментів, призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функції. Реакція на виведення інгредієнтів СТ у хворих на ХСГ АГ достовірно перевищувала таку у хворих на ХСГ НГ з ЦД внаслідок переважної метаболізації розчинних фракцій “незрілого” колагену. Результати

проведеного дослідження вказують на доцільність застосування розробленого способу гальмування гіперпродукції фіброзної тканини у печінці за допомогою глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на стеатогепатит (заявка про винахід за № 2003109090 Держпатенту України від 08.10.03 р.).

Висновок. Глутаргін сприяє нормалізації обміну СТ при хронічних захворюваннях печінки шляхом гальмування синтезу колагену та глікозаміногліканів, підсилення продукції протеогліканів з антиоксидантними властивостями, активізації колагенолітичної активності плазми крові у хворих на стеатогепатит при ЦД типу 2 та гальмування неконтрольованого протеолізу у хворих на ХСГ АГ, а також підсилення екскреції метаболітів СТ із сечею. Перспективним напрямом продовження даного дослідження є вивчення впливу глутаргіну на механізми цитокінової регуляції фіброгенезу.

С п и с о к л і т е р а т у р и.

1. Меркулова Ю. В., Гомон О. Н., Чайка Л. А. // Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Зб. наук. праць наук.-практ. конф. — Харків, 2003. — С. 7–9.
2. Arthur M. J. P. // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122, N 5. — P. 1525–1528.
3. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. // J. Hepatol. — 2002. — Vol. 36, N 1. — P. 200–209.
4. Friedman S. L., Maher J. J., Bissell D. M. // Hepatology. — 2000. — Vol. 32, N 8. — P. 1403–1408.
5. Friedman S. L. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275, N 12. — P. 2247–2250.
6. Geerts C. H. // Semin. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21, N 1. — P. 311–336.
7. Paradis V., Dargere D., Bouvoust F. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells // Lab. Invest. — 2002. — Vol. 82, N 3. — P. 767–774.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ АЛКОГОЛЬНОГО И НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ ГЛУТАРГИНОМ

О. С. Хухлина (Черновцы)

Исследование белковых и углеводно-белковых компонентов внеклеточного матрикса у больных хроническим стеатогепатитом алкогольного (ХСГ АГ) и неалкогольного (ХСГ НАГ) генеза, развившимся на фоне сахарного диабета (СД) типа 2, показало существенное повышение синтеза коллагена и гликозаминогликанов, которое сопровождалось усилением протеолитической и компенсаторным повышением колагенолитической активности плазмы крови у больных ХСГ АГ, торможением колагенолитической и протеолитической активности плазмы крови у больных ХСГ НАГ на фоне СД, снижением синтеза гликопротеинов. Глутаргин способствует нормализации обмена соединительной ткани путём торможения синтеза коллагена и гликозаминогликанов, усиления продукции протеогликанов, повышения колагенолитической активности плазмы крови при ХСГ НАГ, торможения протеолиза у больных ХСГ АГ, а также усиления экскреции метаболитов соединительной ткани с мочой.

INDICES OF CONNECTIVE TISSUE SYSTEM IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC AND NON ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND CORRECTION OF THIS CONDITION WITH GLUTARGIN

O. S. Khukhlina (Chernovtsy)

The study of protein and carbohydrate components of extracellular matrix in patients with alcoholic and non alcoholic steatohepatitis developed on the background of type 2 diabetes mellitus has shown a significant increase in collagen and glycosaminoglycan synthesis along with the enhancement of proteolytic and compensatory collagenous activity of blood plasma in patients with alcoholic steatohepatitis and inhibition of collagenolytic and proteolytic activity of blood plasma in patients with non alcoholic steatohepatitis against the background of diabetes mellitus, decrease in glycoprotein synthesis. Glutargin enhances metabolism of connective tissue by impeding collagen and glycosaminoglycan synthesis, activating proteoglycan production, augmenting blood plasma activity in patients with non alcoholic steatohepatitis, hindering proteolysis in patients with alcoholic steatohepatitis as well as increasing the excretion of connective tissue metabolites through urinary tracts.