

О.М. РАДЧЕНКО

ХАРАКТЕРИСТИКА АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ

Неблагоприятные типы адаптационных реакций (стресс и неполноценная адаптация) были чаще при первичном раке печени, чем при хроническом гепатите (ХГ). Уровень лимфоцитов периферической крови у больных ХГ находился на нижней границе нормы, а при циррозах печени разного генеза та первичном раке печени он был существенно ниже. Лечение больных циррозом печени сопровождалось достоверным уменьшением частоты реакции ориентировки и увеличением количества стресс-реакций и неполноценной адаптации, что свидетельствует про недостаточную эффективность лечения пациентов с такой патологией. Выявление неблагоприятных типов адаптационных реакций после лечения гепатита и цирроза печени свидетельствует про отсутствие ремиссии патологического процесса и обуславливает необходимость дальнейшего обследования и лечения таких пациентов.

Ключевые слова: адаптационные реакции, гепатиты, циррозы печени.

ВСТУП

Враховуюючи те, що печінка – це життєво важливий орган, функція якого забезпечує величезну кількість метаболічних, дезінтоксикаційних, кровотворних, захисних, видільних процесів, слід очікувати, що її стан також може впливати на процеси адаптації. У залежності від стану організму та сили факторів зовнішнього та внутрішнього середовищ можуть розвиватись загальні адаптаційні реакції (АР): стрес, орієнтування, спокійна або підвищена активація, переактивація, неповноцінна адаптація [2, 5]. Участь печінки в процесі адаптації підтверджена в експерименті на тваринах, в яких були виявлені різні морфологічні зміни її за умов різних типів АР [2]. Отже, слід очікувати, що зміни печінки при певних АР будуть впливати на перебіг патологічного процесу та поєднуватись із специфічними патогенетичними змінами внаслідок хвороб печінки. Тому метою роботи стало вивчення загальних неспецифічних АР при хворобах печінки та визначення особливостей їх перебігу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано результати лікування 53 хворих з патологією печінки (14 жінок та 39 чоловіків) віком від 20 до 81 року (середній вік 53 ± 2 роки). Діагнози хронічного вірусного гепатиту (8 пацієнтів), хронічного гепатиту (ХГ) іншої етіології (6), цирозу печінки (ЦП) внаслідок хронічного гепатиту (12), алкогольного цирозу (9), змішаного цирозу (11) та первинного раку печінки (7) були встановлені на основі стандартного комплексу досліджень. 30 хворих з цієї групи померли. Найчастіше причинами смерті були профузні шлунково – кишкові кровотечі, гепатаргія, пневмонія та набряк легенів. Тип загальної неспецифічної АР визначено за Л.Х. Гаркаві та співавт. [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз параметрів периферійної крові хворих з важкими ураженнями печінки показав, що периферійна кров хворих на ЦП характеризувалась більшими значеннями абсолютної та відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів та ШОЕ (табл. 1). У той же час, індекс адаптації, відносний рівень лімфоцитів та абсолютна кількість еозинофілів були мінімальними порівняно з іншими хворобами. Це може виступати ознакою важкої недостатності неспецифічного захисту при цирозі, ніж гепатиті. Для периферійної крові хворих на алкогольний ЦП був характерний найбільший рівень лейкоцитів серед усіх груп переважно за рахунок нейтрофілів. Абсолютна кількість лімфоцитів була більшою, ніж при ЦП внаслідок вірусного гепатиту. У хворих із ЦП змішаного

генезу, на відміну від хворих на ХГ, загальна кількість лейкоцитів, абсолютний та відносний рівень лімфоцитів, індекс адаптації були меншими (табл. 1).

Таблиця 1. Периферійна кров у хворих з важкими ураженнями печінки

Показник, одиниці	Хронічні гепатити n = 22	Цирози вірусної етіології n = 74	Алкогольний цироз n = 32	Змішаний цироз n = 14	Первинний рак печінки n = 37
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7.39±0.84	6.98±0.56	12.30±1.52①②	5.41±0.46 ①③	9.68±0.85 ②④
Індекс адаптації, у.о.	0.38±0.06	0.19±0.01 ①	0.21±0.03 ①	0.22±0.04 ①	0.21±0.03 ①
Еозинофіли, %	1.3±0.3	1.3±0.4	1.0±0.3	2.1±0.9	1.2±0.2
Еозинофіли, 10 ⁹ /л	0.07±0.01	0.05±0.01	0.07±0.02	0.10±0.04	0.10±0.03
Паличкоядерні, %	4.7±0.9	5.1±0.5	4.4±0.6	4.4±0.8	6.6±1.0
Паличкоядерні, 10 ⁹ /л	0.47±0.17	0.42±0.07	0.68±0.19	0.26±0.07③	0.58±0.09 ④
Сегментоядерні, %	67.2±2.4	76.1±1.2 ①	76.0±1.8 ①	74.2±2.2 ①	71.7±1.7 ②
Сегментоядерні, 10 ⁹ /л	4.92±0.53	5.92±0.45	9.93±1.34 ①②	4.06±0.39 ②③	7.35±0.72①②④
Лімфоцити, %	22.9±2.4	13.2±0.9 ①	14.9±1.5 ①	15.1±1.9 ①	13.7±1.5 ①
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1.65±0.14	0.81±0.06 ①	1.35±0.17 ②	0.79±0.10 ③	1.21±0.14①②④
Моноцити, %	4.7±1.3	4.1±0.3	3.7±0.4	3.8±0.5	6.1±0.7 ②③④
Моноцити, 10 ⁹ /л	0.24±0.04	0.28±0.03	0.41±0.06 ①	0.20±0.03 ③	0.56±0.06①②④
ШОЕ, мм/год.	12.4±2.4	27.7±3.6 ①	20.2±2.5 ①	43.6±6.9 ①③	27.2±2.6 ①④

Примітка. Розбіжність істотна ($p < 0.05$) порівняно з хронічними вірусними гепатитами - ① ; з цирозами вірусної етіології - ②; з алкогольним цирозом - ③; змішаним цирозом - ④.

Виявлено, що у хворих на ХГ та ЦП спостерігались практично усі типи загальних АР, крім реакцій підвищеної активації та переактивації. Найчастіше за умов гепатитів спостерігалась реакція орієнтування, а за умов цирозу - стрес (табл. 2). Важливо, що лікування хворих на гепатити та ЦП не привело до нормалізації АР: істотно зменшилась кількість реакцій орієнтування та зросло виявлення неповноцінної адаптації та стресу. Особливо це стосується лікування ЦП. Отже, лікування хворих на ЦП не можна вважати достатньо ефективним, оскільки не утворюються сприятливі типи адаптаційних реакцій, які ми вважаємо критеріями ремісії.

Таблиця 2. Частота адаптаційних реакцій у хворих на гепатити та цирози печінки до лікування (1) та після нього (2) (%)

Тип АР	Гепатити n=14		Цирози печінки, n=32	
	1	2	1	2
Стрес	21±11	23±1 2	56±9	67±8
Орієнтування	43±13	31±1 3	22±7 ①	3±3* ①
Спокійна активація	15±9	23±1 2	3±3 ①	0±0 ①
Підвищена активація	0±0 ②	8±7	0±0 ①②	0±0 ①
Переактивація	0±0 ②	0±0 ②	0±0 ①②	0±0 ①
Неповноцінна адаптація	21±4 ④⑤	15±1 0	19±7 ①③④⑤	30±8 ①②③④⑤

Примітка. * - Розбіжність істотна у процесі лікування. Розбіжність істотна порівняно із стресом ①, орієнтуванням ②, спокійною активацією ③, підвищеною активацією ④, переактивацією ⑤.

Найчастішою АР у хворих на ХГ була реакція орієнтування (43%), яка характеризується незначною проліферацією лімфоїдної тканини та помірним збільшенням продукції глюко- та мінералокортикоїдів [2]. Утворення реакції орієнтування в експериментальних тварин супроводжувалось морфологічними змінами печінки: повнокрів'ям судин, гомогенізацією та

вакуолізацією цитоплазми. Поряд з тим з'являються проліферуючі ендотеліоцити як ознака регенерації. Вміст глікогену помірний, розподіл його нерівномірний [2]. В обстежених нами хворих з реакцією орієнтування синдром цитолізу та ступінь запалення були помірно вираженими, білоксинтезуюча функція печінки – на нижній межі норми (табл. 3). Отже, враховуючи, що морфологічно реакція орієнтування має ознаки пошкодження та слабо виражені критерії відновлення [2], цей тип АР можна вважати недостатньо ефективним для подолання запалення при патології печінки.

Таблиця 3. Печінкові проби у хворих з патологією печінки із стрес-реакцією (С), орієнтуванням (Ор), спокійною активацією (СА), неповноцінною адаптацією (НА)

Показник, одиниці	Тип адаптаційної реакції			
	С, n=35	Ор, n=19	СА, n=6	НА, n=15
Заг. білірубін, ммоль/л	118.5±19.3	75.2±28.1	80.4±47.1	84.7±26.5
АСТ, ммоль/г л	1.26±0.24	1.73±1.20	0.89±0.78	0.80±0.25
АЛТ, ммоль/л	1.13±0.31	1.87±1.28	0.38±0.20 ①	0.78±0.25
Заг.білок, г/л	64.9±2.8	76.3±2.4 ①	78.3±1.7 ①	71.2±3.2
Тимолова проба, ум.од.	5.14±1.84	5.92±1.00	6.17±1.93	6.68±1.61
Лужна фосфатаза, ммоль/г л	1.75±0.17	1.44±0.22	-	7.77±3.62

Примітка. Розбіжність істотна порівняно із стресом ①.

Стрес-реакція була найчастішою у хворих на ЦП (56%). Для неї притаманним є виражене пригнічення імунної системи, активація гіпоталамічних пептидів центральної нервової системи, викид адреналіну, підвищення секреції глюкокортикоїдів та виразкування шлунково-кишкового тракту [2]. В експерименті стрес-реакція супроводжується розширенням судин печінки, вогнищевими крововиливами, гомогенізацією та різкою вакуолізацією цитоплазми гепатоцитів, слабкою вираженістю компенсаторних процесів, різким зниженням вмісту глікогену в печінкових часточках [2]. Такі морфологічні прояви власне АР поєднуються з гістологічними проявами ушкодження печінки за умов активного запалення чи його розрешення (фіброзування, ЦП). У обстежених нами пацієнтів з важкими хворобами печінки саме стрес-реакція супроводжувалась максимальними змінами біохімічних констант: істотним зниженням синтезуючої функції печінки (найнижчий рівень білка порівняно з усіма іншими типами загальних неспецифічних АР), вираженими синдромами цитолізу та холестазу (табл. 3), максимальним ступенем запалення (збільшена кількість СРБ, фібриногену В, інших гострофазових показників). Допускаємо, що глибина стресу може корелювати з апоптозом лімфоцитів периферійної крові, який виявлено при хронічних вірусних ураженнях печінки [1, 3]. Основним механізмом ураження печінки за умов стресу вважається надмірна активація вільно-радикального окислення (підвищення вмісту активності супероксиддисмутази) [4, 7, 6]. Це поряд з експериментальними гістологічними ознаками пошкодження структури печінки при цьому типі реакції може свідчити про несприятливий характер реакції стресу для перебігу як ХГ, так і ЦП. Крім того, у нашому дослідженні спостерігались деякі особливості виявлення АР при ЦП різної етіології: у хворих на ЦП внаслідок хронічного вірусного гепатиту частіше розвивалась стрес-реакція, в осіб з алкогольним ЦП - стрес та орієнтування, а у хворих на змішаний ЦП – стрес та неповноцінна адаптація.

Реакція спокійної активації рідко спостерігалась у хворих на ХГ до лікування, а підвищена активація не зустрічалась взагалі (табл. 2). Для обох реакцій активації характерна суттєва проліферація лімфоїдної тканини, зростання продукції мінералокортикоїдів при незміненому рівні глюкокортикоїдів [2]. Описано, що у тварин з сприятливою реакцією спокійної активації структура паренхіми печінки була без суттєвих змін, спостерігались багаточисленні групи проліферуючих ретикулоендотеліоцитів. Вміст глікогену – помірно високий, рівномірно розповсюджений. За умов реакції підвищеної активації звертали на себе увагу морфологічні критерії переваги захисних процесів у печінці: двоядерні гепатоцити та гранульоми із проліферуючих ретикулоендотеліоцитів [2]. АР спокійної та підвищеної активації енергетично доцільні, що разом з активацією імунної системи дозволяє вважати їх найбільш сприятливими для перебігу будь-якого патологічного процесу [8], у тому числі – для патології печінки. Біохімічною

характеристикою реакції спокійної активації за умов ХГ у наших пацієнтів були мінімальні рівні АСТ, АЛТ, істотно більша кількість загального білка плазми (табл. 3). Враховуючи сприятливий морфологічний фон обох реакцій активації, мінімальні зміни біохімічних параметрів у таких хворих, ці типи реакцій дійсно є найбільш сприятливими для перебігу патологічного процесу в печінці. Однак, вони рідко зустрічались у хворих з такою патологією (табл. 2). Особливо звертає на себе увагу факт, що після стаціонарного лікування у хворих на ЦП АР активації не зустрічались взагалі, що є ще одним свідченням відсутності ремісії даного патологічного процесу. Це також можна пояснити реакцією організму на масу медикаментозних препаратів, які суттєво утруднюють процеси адаптації.

Несприятлива реакція переактивації взагалі не спостерігалась у хворих з важкою патологією печінки як до лікування, так і після нього (табл. 2). В експерименті ця АР характеризувалась значною вакуолізацією цитоплазми та ядер гепатоцитів, компенсаторно-регенераторні процеси були виражені добре, спостерігався як високий, так і низький вміст глікогену. Тобто, ознаки високої функціональної активності поєднувались з елементами пошкодження [2].

У 11 пацієнтів із цирозами печінки хвороба мала край несприятливий характер: 8 хворих померли у стрес-реакції, 2 – у неповноцінній адаптації, 1 – у реакції підвищеної активації з ознаками напруження на низькому рівні реактивності. У чотирьох хворих на первинний рак печінки була виявлена стрес-реакція, у двох – орієнтування, в одного – неповноцінна адаптація. Тобто, в жодного хворого не утворились сприятливі типи адаптаційних реакцій. Всі пацієнти померли: 6 - на фоні стресу, один – на фоні неповноцінної адаптації. На відміну від хворих на ХГ, в цій групі спостерігались нижчі рівні лімфоцитів та індексу адаптації, у той же час кількість моноцитів була максимальною серед усіх груп. На відміну від хворих на ЦП у пацієнтів з раком печінки був вищий рівень лейкоцитів за рахунок нейтрофілів (табл. 1).

Загалом, серед обстежених хворих з важкими ураженнями печінки найчастіше виявлялась стрес-реакція, яка не мінчалась впродовж спостереження у 80% випадків, переходила у неповноцінну адаптацію у 12%, в орієнтування – у 6%, у підвищену активацію з ознаками напруження низького рівня – в 2%. Неповноцінна адаптація переважно лишалась незмінною (52%) або переходила у стрес (41%). Реакція орієнтування не змінювалась у 28% випадків, переходила у стрес – у 38% та неповноцінну адаптацію (24%). Це свідчить про недостатню ефективність терапії та вимагає пошуку інших підходів до таких пацієнтів з урахуванням адаптаційних процесів.

Отже, несприятливі типи АР (стрес та неповноцінна адаптація) були частіше при первинному раку печінки, ніж ХГ. Рівень лімфоцитів периферійної крові в хворих на ХГ знаходився на нижній межі норми, а при ЦП різного генезу та первинному раку печінки він був суттєво нижчим. Лікування хворих на ЦП печінки супроводжувалось істотним зменшенням частоти реакції орієнтування та зростанням кількості стрес-реакцій та неповноцінної адаптації, що свідчить про недостатню ефективність лікування пацієнтів з такою патологією. Виявлення несприятливих типів АР після лікування ХГ та ЦП свідчить про відсутність ремісії патологічного процесу та зумовлює необхідність подальшого обстеження та лікування таких пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV и HCV- инфекциях / Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. // Рос. журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктологии. - 2000. - № 6. - С. 33 – 36.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е. ., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. – М.: «Имедис», 1998. – 654 с.
3. Механизмы иммунного «ускользания» при вирусных гепатитах / Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. // Рос. журнал гастроэнтер., гепатол., колопроктологии, 2000. – № 5. – С. 7–13.
4. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат, физиол. и эксперим. терапия. – 2000. - № 2. – С. 24 – 31; № 3. – С. 20 – 26; № 4. – С. 21 – 31; 2001. – № 1. –С. 26 – 31; № 2. – С. 26 – 30; № 3. – 28 – 32; № 4. – С. 28 – 40.
5. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб. – Львів: Ліґа-прес, 2004. – 231 с.
6. Differential indicators of diabetes-induced oxidative stress in New Zealand White rabbits: role of dietary vitamin U supplementation / Davis R.L., Lavine C.L., Arredondo M.F. et al. // Int. J. Exp. Diabetes Res. – 2002. – V. 3, № 3. – P. 185 – 192.
7. Molecular mechanisms of adaptation to the environmental factors: new achievements of the Meerson school / Pshennikova M.G., Manuchina E.B., Sazontova T.G. et al. // Adaptation Biology and Medicine. – New Delhi: Narosa Publishing House, 1999. – P. 199 – 213.
8. Effect of flureniside on adaptive reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Panchyshyn M. V., Al-Qdemat Y. A., Panchyshyn J. M. et al. // Intern. J. Clin. Pharmac. Res. – 1997. – V. 16. – P. 128–134.

О. М. RADCHENKO

CHARACTERISTICS OF ADAPTATIONAL REACTIONS IN PATIENTS WITH LIVER DAMAGE

Unfavourable types of adaptational reactions (stress and defective adaptation) were more often revealed in primary liver cancer than in chronic hepatitis (CH). Peripheral blood lymphocytes level in

chronic hepatitis patients was in low normal level, but in liver cirrhoses of different genesis and primary liver cancer it was significantly lower. Treatment of liver cirrhoses patients was connected with significant decrease of orientation reaction incidence and stress and defective adaptation reaction elevation. This is a result of ineffectiveness of such patients treatment. Revealing of unfavourable types of adaptational reactions after hepatitis and cirrhosis treatment is sign of remission absence and show necessity of more investigations and another treatment.

Key words: adaptational reactions, hepatitis, liver cirrhosis.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Дата поступлення: 05.03.2010 р.