

ПОРАЖЕНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ У БОЛЬНЫХ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ИНТОКСИКАЦИЯХ ПЕСТИЦИДАМИ

Н.Н. Бубало, Г.М. Балан

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель: на основе изучения структуры и особенностей течения клинических синдромов поражения гепатобилиарной системы и окислительного стресса при острых и хронических интоксикациях пестицидами обосновать рациональные критерии диагностики и методы дифференцированной терапии.

Материал и методы. Проведен анализ частоты и особенностей поражения гепатобилиарной системы у 308 работников сельского хозяйства с интоксикациями пестицидами в острый и отдаленный период. Среди них – 238 больных с острым отравлением: 162 – гербицидами на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), 62 – фосфорорганическими соединениями (ФОС), 14 – синтетическими пиретроидами (СП) и 70 – с хронической интоксикацией пестицидами (ХИП). Использованы клинико-инструментальные, биохимические и статистические методы исследований.

Результаты и выводы. Наряду с неврологическими нарушениями установлено токсическое поражение печени в 35,8% случаев острых отравлений гербицидами на основе 2,4-Д, в 51,6% случаев отравлений ФОС, в большинстве случаев отравлений СП и ХИП. Среди клинических проявлений токсического гепатита выявлено преобладание цитолитического синдрома и гепатостеатоза, реже – в сочетании с холестатическим или гепатодепрессивным синдромом. Обоснованно дифференцированное применение антиоксидантов – α -липовой и урсодезоксихолевой кислоты в комплексе лечения интоксикаций пестицидами.

Ключевые слова: пестициды, острые и хронические интоксикации, гепатобилиарная система, оксидантно-антиоксидантные нарушения, α -липовая и урсодезоксихолевая кислота.

Патология гепатобилиарной системы до настоящего времени остается серьезной социально-экономической проблемой здравоохранения во всем мире, занимая значительное место в структуре общесоматической заболеваемости [1-6]. Заболевания печени как вирусной, так и химической этиологии нередко сопровождаются развитием не только гепатостеатоза, стеатогепатита, но и цирроза печени, приводят к снижению профессиональной трудоспособности и инвалидизации [1, 3, 4, 5].

В связи с интенсивным применением средств химической защиты растений в сельском хозяйстве продолжают регистрироваться как острые, так и хронические интоксикации пестицидами, в клинической картине которых наряду с неврологическими нарушениями развиваются токсические поражения печени – органе, где происходят основные процессы детоксикации.

Если нейротоксические эффекты пестицидов, в том числе ФОС, гербицидов на

основе 2,4-Д, СП, изучены достаточно хорошо как в эксперименте, так и в клинике, то их гепатотоксическое и прооксидантное действие исследовано лишь в последние годы преимущественно только в эксперименте [7-8, 13-20]. Так, при внутрижелудочном воздействии таких ФОС, как малатион в дозах 42,5 мг/кг и 85 мг и диазинон (20 мг/кг) установлено, что уже при меньших дозах малатиона (42,5 мг/кг) и диазинона (20 мг/кг) через 14 и 35 дней наблюдалось увеличение средней массы тела крыс, развитие периферической вазодилатации и диффузного макроциркулярного стеатоза, а в отдельных случаях – очагов некроза и грануловаскулярной дистрофии печени [9].

Изучение острого токсического действия на печень крыс препарата ФОС – фентиона показало, что если его LD₅₀ для крыс при пероральном введении составляет 298 мг/кг, то уже через 24 часа после внутрижелудочного введения доз 25 и 50 мг/кг отмечено достоверное повышение актив-

ности АЛТ, АСТ и GGT и развитие умеренных гистологических нарушений в клетках печени, особенно центральной лобулярной зоне с активацией клеток Купфера [13]. И что очень интересно, уровни ацетилхолинэстеразы (ACh-E) и бутирилхолинэстеразы (BCh-E) в крови при этом оставались еще нормальными. Через 24 часа после введения доз 75 и 100 мг/кг фентиона развивались неврологические нарушения, более выраженная активация АЛТ, АСТ и GGT, существенное угнетение ACh-E и BCh-E, а также явные гистопатологические и морфологические изменения в печени с развитием стеатоза [13].

В последние годы в ряде экспериментальных работ показано, что острая и хроническая интоксикация ФОС сопровождается разрушительным воздействием на внутриклеточную структуру печени с последующим развитием жировой дистрофии [14-19]. Так, при воздействии инсектицида диметоата на белых мышей в дозе 14 мг/кг (1/10 LD₅₀) в печени происходила выраженная клеточная инфильтрация, вазодилатация и повышение количества жира в гепатоцитах [14]. При большей дозе диметоата – 28 мг/кг (1/5 LD₅₀) отмечена более выраженная клеточная инфильтрация, гипертрофия гепатоцитов с вакуолизацией и развитием диффузного макроvesкулярного стеатоза [14].

В ряде экспериментальных исследований установлено как гепатотоксическое, так и прооксидантное действие ФОС [9-12, 17-19]. Выявлено развитие окислительного стресса с угнетением антиоксидантной системы при воздействии в эксперименте диазинона [9-12]. Установлена активация антиоксидантной системы и гепатопротекторный эффект витамина Е и селена у крыс, подвергнутых воздействию малатиона [18], а также уменьшение выраженности прооксидантных и морфологических нарушений в печени при воздействии α-липоевой кислоты у крыс с интоксикацией малатионом [19], снижение интенсивности окислительного стресса и активация антиоксидантной системы под влиянием катехина и кверцетина у крыс с интоксикацией хлорпирифосом [20].

Установлено, что внутрижелудочное введение крысам диазинона в дозах 8, 10, 12 и 20 мг/кг также сопровождалось разви-

тием окислительного стресса и повышением уровня малонового диальдегида (МДА) с 5,99 mmol/L при введении 8 мг/л до 10,23 mmol/L – при введении 20 мг/кг [36].

Кроме того, наблюдалось снижение активности глутатионпероксидазы почти в 3 раза и супероксиддисмутазы (СОД) – более, чем в 2 раза с угнетением активности лактатдегидрогеназы и ацетилхолинэстеразы, что свидетельствует о снижении синтетической функции печени. Одновременно при большей дозе диазинона нарастала гиперлипидемия: почти в 2,5 раза увеличилось содержание общих липидов, триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, а также гистологические нарушения в скелетных мышцах и мышце сердца [36]. Выявлено также протективное действие витамина Е при диазинон – индуцированной гепатотоксичности [37].

В эксперименте на крысах отмечены также гепатотоксические эффекты с гиперлипидемией у крыс при воздействии циперметрина [38]. В экспериментальных работах по изучению токсического действия гербицидов на основе 2,4-Д выявлены их мембранотоксические эффекты, при этом установлено, что 2,4-Д взаимодействуют преимущественно с полярными группами липидов мембран, что обусловлено их анионными свойствами [24]. Основным механизмом токсического действия 2,4-Д на теплокровных заключается в разъединении процессов окисления и фосфорилирования, что ведет к нарушениям энергетического обмена с диссоциацией изоэнзимов дегидрогеназ, с накоплением молочной кислоты и развитием энергетического дефицита [24, 25]. Биоэнергетический дисбаланс сопровождается нарушением резистентности клеточных мембран и функций ионных каналов, электрических потенциалов мышечных и нервных клеток со структурными и ультраструктурными дегенеративными изменениями [24]. Watt В. Е и соавт. [24] одним из основных направлений токсического действия 2,4-Д считают нарушения метаболизма ацетил – КоА, цикла трикарбоновых кислот и β-окисления жирных кислот, что может обуславливать гепатотоксические и стеатогенные эффекты в организме. Этому могут способствовать

выявленные морфологические изменения в митохондриях и лизосомах гепатоцитов при остром воздействии 2,4-Д [26, 27, 34], а также активация прооксидантных процессов [22, 28, 29, 34].

Учитывая такие уникальные свойства гербицидов 2,4-Д, как химическая стабильность и высокая липофильность, способствующие его накоплению в объектах живой природы и задержке в организме [21, 33], была предпринята попытка изучить влияние нетоксичных доз гербицида 2,4-Д на динамику массы тела животных [32]. В эксперименте на крысах, получавших с питьевой водой гербицид 2,4-ДА в концентрации 0,015 мг/л (0,5 мг/л ПДК) в течение 6 недель, установлено повышение массы тела по сравнению с контролем уже через неделю, которое было достоверно повышено и через 6 недель. Кроме того, почти в 1,5 раза выше была и масса эпидидимального жира (4,8 г в контрольной группе и 6,4 – в опытной), что в определенной степени свидетельствует об обесогенных эффектах малых доз 2,4-Д, механизмы формирования которых требуют дальнейшего изучения. Токсические эффекты СП связывают также преимущественно с развитием неврологических нарушений, в то же время в отдельных исследованиях отмечаются гепатотоксические, нефротоксические и прооксидантные эффекты [34].

Особенности формирования токсических гепатитов при воздействии ФОС, гербицидов на основе 2,4-Д, СП и при хроническом воздействии комплекса пестицидов у работающих изучены недостаточно, описаны лишь в единичных исследованиях без выделения клинических синдромов. Требует дальнейшего изучения и вклад нарушений оксидантно-антиоксидантных процессов в развитие и прогрессирование поражений гепатобилиарной системы при интоксикациях пестицидами. Недостаточно обоснованы рациональные критерии диагностики и эффективные дифференцированные методы лечения в зависимости от преобладающего клинического синдрома. Особый интерес представляет изучение исходов токсических гепатитов: частота формирования гепатостеатоза, стеатогепатита и цирроза печени, а также разработка критериев прогнозирования их развития.

Цель исследования. На основе изучения структуры и особенностей течения клинических синдромов поражения гепатобилиарной системы и оксидантно-антиоксидантных процессов при острых и хронических интоксикациях пестицидами обосновать рациональные критерии их диагностики и методы дифференцированной терапии.

Материалы и методы исследований. Обследовано в динамике 236 работников сельского хозяйства с острыми отравлениями пестицидами: 162 – гербицидами на основе аминной соли 2,4-Д, 60 – ФОС и 14 – СП, а также 70 – с хронической интоксикацией пестицидами (ХИП) от длительного профессионального воздействия комплекса пестицидов. В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых работников сельского хозяйства, которые в процессе работы не контактировали с токсическими веществами.

Все случаи острых отравлений 2,4-Д, ФОС и СП развились у работников сельского хозяйства вследствие грубых нарушений гигиенических регламентов их использования. Профессиональный состав больных с острым отравлением 2,4-Д был представлен свекловодами – полеводами. Среди 60-и больных с отравлениями ФОС было 36 виноградарей, 9 скотников, 8 садоводов, 3 механизатора и 4 разнорабочих. Среди 14-и случаев отравлений СП – 8 садоводов и 6 разнорабочих. Возраст больных с острым отравлением пестицидами колебался от 28 до 58 лет (средний – $38,2 \pm 0,9$ лет), а больных с ХИП – от 32 до 57 лет (средний – $48,3 \pm 0,6$). Средний возраст лиц контрольной группы – $37,8 \pm 2,2$ лет. Профессиональный состав 70 больных ХИП был представлен 16 заведующими и рабочими складов ядохимикатов (22,3 %), 6 табаководами (8,6 %), 25 механизаторами (35,7 %), 18 садоводами – виноградарями (25,7 %) и 5 дезинфекторами (7,1 %). Стаж работы больных с ХИП колебался от 7 до 36 лет (средний – 18,8 лет).

Из 60-и случаев с отравлением ФОС у 13-и (21,7 %) оно возникло при воздействии карбофоса, в 8-и случаях (13,3 %) – дихлофоса, в 3-х случаях (5 %) – фозалона и в 36-и (60 %) – диметоата. Из 14-и случаев острого отравления СП у 9-и – острое отравление «Децисом» (действующее

вещество – дельтаметрин), в одном случае – «Арриво» (циперметрин), в 3-х – сумицидин (фенвалерат) и еще в одном – «Карате» (лямбда – цигалотрин).

Объектом данного исследования были поражения гепатобилиарной системы у работников сельского хозяйства с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами. Предметом – синдромы поражения гепатобилиарной системы и оксидантно-антиоксидантные нарушения с обоснованием информативных методов диагностики и дифференцированного применения антиоксидантов.

При обследовании больных использовали общеклинические методы: осмотр, опрос, изучение медицинской документации (данных амбулаторной карты, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, акта о несчастном случае на производстве, токсикологических исследований о содержании пестицидов в воздухе рабочей зоны и крови потерпевших), антропометрические данные, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также биохимические исследования. Для исключения вирусной этиологии гепатита проводили определение серологических маркеров вирусных гепатитов и ПЦР для выявления ДНК вируса. Исключались также гемахроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова и др. При оценке функционального состояния печени определяли активность аланиновой (АЛТ), аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) (синоним: γ -глутамилтрансфераза – ГГТП), содержание билирубина (БР), альбумина (А), глобулина (Гл), желчных кислот (ЖК), холестерина (ХС), фибриногена, протромбина, С – реактивного белка (С – РБ) и показатели тимоловой пробы с помощью унифицированных стандартных методов [39, 40]. Учитывая, что у экспериментальных животных интоксикация ФОС, гербицидами на основе 2,4-Д и СП сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов [10, 11, 23, 26, 29, 38], оценивали состояние окислительного стресса по уровню малонового диальдегида (МДА) в крови по его взаимодействию с тиобарбитуровой кислотой [39]. Для

определялась активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Mistra в модификации О.П. Макаревича и соавт. [41], активность каталазы и уровень церулоплазмина [40]. Для оценки выраженности метаболического эндотоксикоза определяли содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) на волне 254 нм и 280 нм [43]. Дифференцированный диагноз основных синдромов поражения гепатобилиарной системы определялся на основании комплексного клинико-биохимического и ультразвукового исследования в соответствии с [1, 4, 44]. Так, цитолитический синдром, являющийся важнейшим синдромом, наличие, выраженность и этиология которого определяет всю стратегию лечения острой гепатопатии или хронического токсического, вирусного или другой этиологии гепатита, развивающийся вследствие повышения проницаемости мембран и дистрофии гепатоцитов, устанавливался при повышении активности АЛТ, АСТ и ГГТП в сыворотке крови.

Степень активности острой гепатопатии или хронического токсического гепатита устанавливали преимущественно по уровню АЛТ в крови: при повышении уровня АЛТ в крови выше, чем в 2 раза – слабая активность (I ст.), при повышении в 3–10 раз – умеренная степень активности (II ст.). Случаев выраженной активности (III ст.) с повышением уровня АЛТ больше, чем в 10 раз не наблюдалось.

Синдром внутривенного холестаза, свидетельствующий о нарушении проницаемости базолатеральной и каналикулярной мембраны, нарушении цитоскелета гепатоцитов и канальцев, а также о нарушении метаболизма и состава желчных кислот [1–6, 44, 45], устанавливался при повышении уровней в крови ЩФ, ГГТП, конъюгированного и общего билирубина, свободных желчных кислот (ЖК) и триглицеридов. Гепатодепрессивный (гепатопривный) синдром или синдром снижения синтетической функции печени, сочетающийся обычно со снижением детоксикационной функции печени [1–6], устанавливался при снижении в крови уровня альбумина с относительным повышением уровня в крови высокомолекулярных белков – γ -глобулинов, а также при снижении уровня протромбина, фибриногена,

холестерина, АсХЭ, церулоплазмина и повышении уровня тимоловой пробы. Наличие и степень выраженности стеатоза устанавливали на основании данных ультразвукового исследования печени с эластографией. Степень выраженности стеатоза определяли по коэффициенту ослабления ультразвука (М. Sasso и соавт. 2010, 2017) [46, 48]: S1 – 2,20-2,29 дБ/см (лёгкий стеатоз, обусловленный, как правило, вовлечением от 5 до 33 % гепатоцитов); S2 – 2,30-2,90 дБ/см (умеренный стеатоз с вовлечением 33-66 % гепатоцитов); S3 – свыше 2,90 дБ/см (выраженный стеатоз с вовлечением более 66% гепатоцитов). Стеатогепатит или неалкогольный стеатогепатит устанавливали при дополнительном увеличении размеров печени и повышении уровня АЛТ, АСТ, ГГТП.

Статистическую обработку проводили с использованием методов параметрической статистики по стандартным программам с учетом основных принципов исследования статистических методов в клинических исследованиях [42]. Все обследования проведены с согласия пациентов с выдерживанием этических норм.

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных больных с острым отравлением гербицидами на основе 2,4-Д, ФОС и СП, а также с ХИП в клинической картине преобладали неврологические нарушения – токсическая энцефалопатия, астено-вегетативный синдром, реже в сочетании с вегетативно – сенсорной полиней-

ропатией конечностей. Исследования показали, что нередко у больных с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами развивается токсическое поражение печени (согласно МКБ-10), которое при острых экзогенных интоксикациях обозначается как острая гепатопатия и токсический гепатит – при хронических интоксикациях [1, 4, 45]. Больные с поражением гепатобилиарной системы предъявляли жалобы на общую слабость, снижение аппетита, ноющие боли или чувство дискомфорта в правом подреберье, горечь во рту, тошноту, иногда рвоту, вздутие живота. При остром отравлении гербицидами на основе 2,4-Д жалобы на боли в правом подреберье, тошноту, горечь во рту появлялись в течение первой недели, тогда как признаки повышения плотности печени и цитолитический синдром с повышением уровня АЛТ, ГГТП в отдельных случаях наблюдались позже – через 20-30 дней после отравления. При остром отравлении ФОС и СП в первые 2 недели преобладали неврологические нарушения, затем появлялись боли в правом подреберье, тошнота, горечь во рту, уплотнение печени, реже – увеличение размеров печени с развитием цитолитического синдрома, реже – синдрома холестаза в сочетании с гепатодепрессивным синдромом.

Из табл. 1 видно, что при остром отравлении гербицидами на основе 2,4-Д токсическое поражение печени выявлено у 58 из 162 обследованных (35,8 %); при остром

Таблица 1

Частота токсического поражения гепатобилиарной системы при острых и хронических интоксикациях пестицидами

Группы обследованных	Количество больных	Частота токсического поражения гепатобилиарной системы при интоксикациях пестицидами	
		абс	%
Острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д	162	58	35,8
Острое отравление фосфорорганическими соединениями	62	32	51,6
Острое отравление синтетическими пиретроидами	14	9	64,2
Хроническая интоксикация пестицидами	70	59	84,2

отравлении ФОС – у 32 из 62 (51,6 %); при остром отравлении СП – у 9 из 14 (64,2 %) и при хронической интоксикации пестицидами – у 59 из 70 (84,2 %).

Если при остром отравлении гербицидами на основе 2,4-Д превалировало превышение уровня АЛТ в 1,5-2 раза, что соответствовало I ст. цитолитического синдрома, то при отравлении ФОС, СП и особенно при хронической интоксикации от длительного воздействия комплекса пестицидов уровни АЛТ нередко повышались в 2-4 раза (II ст. цитолиза). Если средний уровень АЛТ при отравлении гербицидами на основе 2,4-Д повысился до $0,78 \pm 0,02$ мкмоль/л ($p < 0,05$), то при отравлении ФОС он повысился в среднем до $0,97 \pm 0,06$ мкмоль/л ($p < 0,05$), при отравлении СП – до $0,92 \pm 0,9$, а при ХИП – до $0,98 \pm 0,04$ ($p < 0,05$, табл. 2). Повышение уровня АСТ как при острых, так и при хронических интоксикациях было значительно реже, чаще наблюдалось повышение уровня ГГТП, особенно при отравлении ФОС и ХИП, при которых средний уровень ГГТП повысился до $7,26 \pm 0,02$ и $8,38 \pm 0,02$ моль/(час.л) соответственно, ($p < 0,05$, табл. 2). Цитолитический синдром при остром отравлении гербицидами на основе 2,4-Д и СП выявлялся несколько реже и в меньшей степени выраженности, тогда как при отравлении ФОС он при динамическом наблюдении выявлен в 93,7 % случаев, а при ХИП во всех случаях хронического токсического гепатита (табл. 3), причем почти в половине случаев – со II ст. активности цитолиза.

Как при острых, так и хронических интоксикациях цитолитический синдром реже сочетался с синдромом внутрипечёночного холестаза и с гепатодепрессивным синдромом со снижением синтетической и детоксицирующей функции печени (табл. 3). Так, при отравлении гербицидами на основе 2,4-Д синдромом внутрипечёночного холестаза с небольшим повышением уровня ЩФ, билирубина и свободных желчных кислот наблюдался лишь в 13,8 %, а гепатодепрессивный синдром с небольшим снижением уровня фибриногена и протромбинового индекса без существенного снижения уровня альбуминов – только в 10,3 %. Однако при отравлениях ФОС, СП и особенно при ХИП синдром холеста-

за и гепатодепрессивный синдром на фоне цитолитического синдрома выявлялись более, чем в 20 % случаев (табл. 2).

Изучение состояния оксидантной и антиоксидантной системы при интоксикациях пестицидами выявило развитие окислительного стресса с достоверным повышением среднего уровня МДА как при острых, так и хронических интоксикациях, особенно при остром отравлении ФОС и ХИП (повышение среднего уровня МДА почти в 3 раза (табл. 4).

Одновременно имело место снижение уровня показателей антиоксидантной системы, особенно при отравлении ФОС и ХИП, при которых достоверно снижен уровень СОД, церулоплазмينا и SH – групп ($p < 0,05$, табл. 4). Преимущественно у лиц с сочетанием цитолитического, холестатического и гепатодепрессивного синдромов наблюдалось формирование метаболического эндотоксикоза с повышением в крови уровней СМП как на волне 254 нм, так и на 280 нм (табл. 2). Более высокие уровни СМП отмечались при отравлении ФОС и ХИП – $0,288 \pm 0,03$ и $0,286 \pm 0,03$ соответственно на волне 254 нм ($p < 0,05$) и $0,296 \pm 0,04$ и $0,326 \pm 0,02$ соответственно на волне 280 нм ($p < 0,05$, табл. 2).

Уже в первые 10 дней после острого отравления пестицидами, особенно ФОС и СП, наблюдалось повышение плотности структуры печени, выявляемое при ультрасонографии с эластографией, которое нарастало при обследовании через 1 и 3 года, что свидетельствовало о формировании гепатостетоза. Если у здоровых лиц коэффициент ослабления ультразвука при эластографии печени составил в среднем $1,2 \pm 0,02$ дБ/см, то у больных с отравлением 2,4-Д через 20-30 дней он повысился до $2,28 \pm 0,03$ дБ/см ($p < 0,05$), с отравлением СП – до $2,22 \pm 0,09$ дБ/см (лёгкая степень стеатоза), то при отравлении ФОС – до $2,42 \pm 0,04$ дБ/см ($p < 0,05$), и при хроническом токсическом гепатите у больных с хронической интоксикацией пестицидами – до $2,66 \pm 0,06$ дБ/см ($p < 0,05$), что по данным M Sasso и соавт. [46, 48] соответствует развитию умеренного стеатоза с вовлечением 33-66 % гепатоцитов.

Изучение частоты поражения гепатобилиарной системы при острых и хронических интоксикациях пестицидами с опре-

Таблица 2

Основные биохимические показатели у больных с токсическим поражением печени при интоксикациях пестицидами (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Группы больных с токсическим поражением печени			
		Отравление ФОС (n = 32)	Отравление гербицидами на основе 2,4-Д (n = 58)	Отравление синтетическими пиретроидами (n = 9)	Хроническая интоксикация пестицидами (n = 59)
АЛТ, мкмоль/л	0,44±0,01	0,97±0,06*	0,78±0,02*	0,92±0,9*	0,98±0,04*
АСТ, мкмоль/л	0,42±0,01	0,68±0,02*	0,64±0,02*	0,56±0,12	0,58±0,03
ГГТП, моль/(час.л)	4,82±0,02	7,26±0,02*	6,12±0,04*	6,27±1,92	8,38±0,02*
ЩФ, ед./л	82,22±4,62	128,31±4,12*	122,62±6,24*	118,36±36,29	132,12±6,28*
Желчные кислоты, мкмоль/л	5,2±0,9	12,8±1,2*	7,2±0,6	7,8±1,8	16,9±0,21*
Альбумин крови, г/л	46,28±2,12	33,24±1,42*	44,36±3,48	42,36±12,16	40,12±1,12*
Общий билирубин, мкмоль/л	12,35±0,58	24,22±0,46*	20,24±0,34*	20,62±4,36	23,21±0,44*
Тимоловая проба, ед./л	2,31±0,13	6,2±0,09*	4,8±0,22*	4,2±1,29	5,8±0,12*
Фибриноген, г/л	3,81±0,12	2,11±0,09*	2,44±0,12*	2,8±1,4	1,82±0,14*
Протромбиновый индекс, %	86,68±2,12	68,12±2,14*	76,13±2,05*	74,26±4,12*	72,24±1,96*
СМП на волне:					
- 254 нм	0,212±0,01	0,288±0,03*	0,248±0,04*	0,243±0,09	0,286±0,03*
- 280 нм	0,214±0,02	0,296±0,04*	0,256±0,06*	0,248±0,02*	0,326±0,02*

Примечание: * разница статистически достоверна в сравнении с контролем (P < 0,05)

Таблица 3

Частота основных синдромов токсического поражения гепатобилиарной системы при интоксикациях пестицидами

Группы обследованных с токсическим поражением гепатобилиарной системы	Число больных	Синдромы поражения печени					
		Цитолитический синдром		Синдром внутрипеченочного холестаза		Гепатодепрессивный синдром	
		абс	%	абс	%	абс	%
Острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д	58	52	89,6	8	13,8	6	10,3
Острое отравление фосфорорганическими соединениями	32	30	93,7	7	21,9	8	25,0
Острое отравление синтетическими пиретроидами	9	8	88,9	2	22,2	2	22,2
Хроническая интоксикация пестицидами	59	59	100	16	27,1	18	30,5

Показатели оксидантной и антиоксидантной системы у больных с токсическим поражением гепатобилиарной системы при интоксикациях пестицидами ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=30)	Группы больных с токсическим поражением гепатобилиарной системы			
		Отравление фосфор-органическими соединениями (n = 30)	Отравление гербицидами на основе 2,4-Д (n=38)	Отравление синтетическими пиретроидами (n=8)	Хроническая интоксикация пестицидами (n=39) 6,88±0,18*
Малоновый диальдегид (МДА), мкмоль/л	2,22±0,09	6,43±0,16*	4,68±0,14*	5,26±0,34*	6,88±0,18*
Супероксиддисмутаза (СОД), ед/мг	18,82±0,24	12,08±0,28*	14,24±0,26*	14,48±0,48*	11,12±0,16*
Церулоплазмин (ЦП), мкмоль/л	2,33±0,01	1,22±0,06*	1,44±0,04*	2,01±0,64	1,16±0,04*
SH- группы, мкмоль/л	680,86±12,24	612,56±11,22*	622,43±9,16*	672,46±34,18	557,16±8,22*

Примечание: * разница статистически достоверна в сравнении с контролем

делением синдромов поражения печени и выявленным формированием окислительного стресса с одновременным угнетением состояния антиоксидантной системы и гепатостеатоза позволило обосновать дифференцированное применение средств антиоксидантной терапии в комплексе лечения больных с интоксикациями пестицидами. У лиц с преобладанием цитолитического синдрома с высоким уровнем МДА в крови и формированием гепатостеатоза обосновано применение антиоксиданта α -липоевой кислоты, которая, как известно, является активным антиоксидантом, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, обладает выраженным детоксикационным эффектом и улучшает функцию печени. Комплексная детоксикационная терапия всем больным с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами как у больных контрольной, так и основной групп проводилась согласно разработанным нами ранее методическим рекомендациям [46]. Одновременно с комплексной детоксикационной терапией больным основной группы дополнительно назначали внутривенные инфузии α -липоевой (тиоктовой) кислоты (600 мг в сутки) в течение 2-3 недель с последующим дли-

тельным приемом per os 600 мг в сутки). Включение в комплекс лечения α -липоевой кислоты способствовало более раннему улучшению функции печени, уменьшению выраженности цитолитического синдрома, снижению в крови уровня МДА ($p < 0,05$) и повышению уровня показателей антиоксидантной системы: СОД, церулоплазмينا и SH- групп ($p < 0,05$). Результаты оценки эффективности α -липоевой кислоты при острых отравлениях гербицидами на основе 2,4-Д изложены нами ранее [47].

Больным с острыми и хроническими интоксикациями, у которых цитолитический синдром сочетался с синдромом внутривенного холестаза, в комплексе лечения включали инфузии урсодезокси-холевой кислоты в дозе 13-15 мг/кг/сут. в течение 2-3 недель. Урсодезокси-холевая кислота обладает желчегонным, антиоксидантным, гепатотропным, дезинтоксикационным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и антифиброгенным действием, в связи с чем мы сочли целесообразным применить ее при поражениях печени у больных с интоксикациями пестицидами с цитолитическим синдромом в сочетании с синдромом холестаза. Больным, у которых цитолитический син-

дром сочетается с синдромом холестаза и с гепатодепрессивным синдромом, дополнительно включали инфузии гепатопротектора эссенциале Н (250 мл/сут.) в течение 2-3 недель с переходом на длительный прием эссенциале форте Н per os 300 мг. в капсулах. Активным веществом препарата являются так называемые эссенциальные фосфолипиды, представляющие собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина. Эссенциальные фосфолипиды способствуют регенерации клеточных мембран и гепатоцитов, повышают детоксикационную способность печени и таким образом нормализуют ее функцию. Анализ результатов лечения с включением урсодезоксихолевой кислоты и эссенциале Н показал существенное повышение эффективности лечения при их включении по сравнению с контрольной группой. Включение монотерапии урсодезоксихолевой кислоты в комплекс лечения способствовало снижению уровня ЩФ при отравлении ФОС со $132,24 \pm 5,18$ до $98,12 \pm 4,92$ ед./л, а при хронической интоксикации пестицидами – со $138,16 \pm 4,82$ до $88,16 \pm 5,04$ ед./л. ($p < 0,05$), а также нормализовало уровни ГГТП и свободных желчных кислот в крови ($p < 0,05$).

Дополнительное включение в комплекс гепатопротектора эссенциале Н вызывало не только регресс синдромов цитолиза и холестаза, но и значительно уменьшало выраженность гепатодепрессивного синдрома. У больных, которым дополнительно назначали эссенциале Н, нормализовалось содержание в крови ЩФ, ГГТП, желчных кислот, билирубина, тимоловой пробы ($p < 0,05$), а также достоверно повышался уровень альбумина, протромбино-

вого индекса и фибриногена ($p < 0,05$), что свидетельствует о восстановлении белково-синтетической и улучшения детоксикационной функции печени.

Таким образом, токсическое поражение печени широко распространено как при острых отравлениях ФОС, гербицидами на основе 2,4-Д и СП, так и особенно при хронических интоксикациях, обусловленных длительным воздействием комплекса пестицидов. В клинической картине острых интоксикаций пестицидами превалирует цитолитический синдром поражения печени, манифестация которого в ряде случаев запаздывает или свидетельствует о необходимости поиска более чувствительных биомаркеров его диагностики. В структуре основных синдромов токсического гепатита при хронических интоксикациях пестицидами во всех случаях выявляется цитолитический синдром (чаще со II степенью его активности). Как при острых, так и особенно при хронических интоксикациях пестицидами, цитолитический синдром более чем в 20 % случаев сочетается с синдромом внутривенного холестаза и в 20-30 % случаев – с гепатодепрессивным синдромом. Установлено, что токсическое поражение печени при интоксикациях пестицидами сопровождается формированием гепатостеатоза, активацией окислительного стресса с угнетением компонентов антиоксидантной системы и развитием метаболического эндотоксикоза, что позволило обосновать дифференцированное применение антиоксидантов (α -липоевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты и гепатопротектора эссенциале Н).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гепатология / под ред. Н.А. Буна, Н. Р. Колледжа, Б. Р. Уолкера. Пер. с англ. – М.: Рид Элсивер. 2009. – 192 с.
2. Герок В. Заболевания печени и желчевыведительной системы / В. Герок, Х.Е. Блюм. Пер. с нем. – М.: МЕД Прессинформ. 2009. – 200 с.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / К.-П. Майер. – М.: ГЭОТАР. Мед., 2004. – 720с.
4. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки / Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко. – К.: «Полиум», 2015. – 288 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.
6. Шифф Ю.Р. Введение в гепатологию / Ю.Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 704 с.
7. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов / Ю.С. Каган // Здоровье. – Киев. – 1981. – 176 с.
8. Baconi D.L. Investigation of the toxicity of some organophosphorus pesticides in a repeated dose study in rats / D.L. Baconi, M.Barca Gina Manda // Rom. J. Morphol Embriol – 2013. – №54 (2). – P. 349–356.
9. Shah M.D. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats./ M.D. Shah, M. Iqbal // Food Chem Toxicol. – 2010. – №48 (12) – P. 3345–3353.
10. The role of oxidative stress in diazinon-induced tissues toxicity in Wistar and Norway rats./ M. Jafari, M. Salehi,

- S. Ahmadi [et al.]// *Toxicol Mech Methods*. – 2012. – №22 (8) – P. 638–647.
11. The effects of diazinon on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in erythrocytes in vitro./ I. Altuntas, I. Kilinc, H. Orhan [et al.] // *Hum Exp Toxicol*. – 2004. – № 23 (1) – P. 9–13.
 12. *Abdou H.M.* Oxidative damage, hyperlipidemia and histological alterations of cardiac and skeletal muscles induced by different doses of diazinon in female rats./ H.M. Abdou, R.H. ElMazoudy // *J. Hazard Mater*. 2010. – №182 (1-3) – P. 273–278.
 13. *Kerem M.* Effects of Acute Fention Toxicity on Liver and Kidney Function and Histology in Rats. / M. Kerem, N. Berdirli, N. Гьрбьз // *Turk.J.Med.Sci*, – 2007. – №37 (5). – P. 281–288.
 14. *Alarami A.M.J.* Histopathological Changes in the Liver and Kidney of Albino Mice of Exposure to Insecticide, Dimethoate / A.M.J. Alarami // *Int.J.Curr.Microbiol. App. Sci*. – 2015. – № 4 (7). – P. 287–300.
 15. *Slotkin T.A.* Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? / T.A. Slotkin // *Reprod. Toxicol*. – 2011. – №31 (3). – P. 297–301.
 16. *Ahmed S.K.* Hepatic and renal biochemical response to the toxicological interaction between acetylsalicylic acid and diazinon in albion rats. / S.K. Ahmed // *J.Egypt. Soc Toxicol*. – 2006. – №35. – P. 1–6.
 17. *Gokcimen A.* Effect of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues./ A. Gokcimen, K. Gulle, H. Demirin // *Pesticide Biochem Physiol*. – 2007. – №87 (2). – P. 103–108.
 18. *Aboul-Soud M.A.* Hepatoprotective effects of vitamin E/selenium against malathion-induced injuries on the antioxidant status and apoptosis-related gene expression in rats./ M.A. Aboul-Soud, A.M. Al-Othman, G.E. El-Desoky // *J.Toxicol Sci*. – 2011. – №36 (3) – P. 285–296.
 19. *Al-Attar A.M.* Physiological and histopathological investigations on the effects of α -lipoic acid in rats exposed to malathion./ A.M. Al-Attar // *J. Biomed Biotechnol*. – 2010. – P. 203–205.
 20. *Uzun F.W.* Protective effect of catechin and quercetin and chlorpyrifos-induced toxicity in male rats / F.W. Uzun, F.Demir // *Food and chem. Toxicol*. 2010. – №48 (6) – P. 1714–1720.
 21. 2,4-Дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-Д) // Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева: ВОЗ, 1987. – 136 с.
 22. *Шакирова Д.М.* Гепатотоксические эффекты гербицида 2,4-ДА / Д.М. Шакирова, Н.А. Муфазалова // *Матер.110 научно-практич. конфер. Башкирского государственного аграрного университета, УФА, 2-3 февр. 2004 г. УФА, 2004.* – С.186–194.
 23. *Watt B.E.* Chlor Phenoxyacetic herbicides – mechanisms of toxicity / B.E. Watt, S.M. Bradberry, J.A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol*. – 1999. – 37, №3. – P. 357 – 358.
 24. Interaction of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) with cell and model membranes. / M. Suwalsky, M. Benites, F. Villena [et al.] // *Bioch. Biophys. Acta* – 1996. – № 4 (1285) – P. 267–276.
 25. *Колдобская Ф.Д.* Нарушение биоэнергетики как основа механизма действия хлорпроизводных феноксикислот / Ф.Д. Колдобская, С.Ю. Буслович, А.И. Крисанова // *Труды 4-го Всесоюзного съезда биохимиков*. – Рига. – 1974. – С. 42–44.
 26. *Di Paolo O.* In vivo and in vitro binding of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid to a rat liver mitochondrial protein / O. Di Paolo, A.M. De Duffard, R. De Duffard // *Chem. Biol. Interact*. – 2001. – V.137 (3). – P.229 – 241.
 27. Morphological changes in mitochondria and lysosomes of hepatocytes in acute intoxication with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / M. Sulik, W. Kisielowski, B. Szynaka [et al.] // *Materia Medicac Polona*. – 1998. – V.30 (1-2). – P.16–19.
 28. *Palmeira C.M.* Thiols metalolism in altered by the herbicides paracvat and 2,4-D: A study in isolated hepatocytes / C.M. Palmeira, A.J. Moreno, V.M.C. Madeira // *Toxicol. Lett*. – 1995. – V.81, (2-3). – P. 115– 123.
 29. *Teixeira M.C.* The herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induces the generation of free – radicals and associated oxidative stress responses in yeast / M.C. Teixeira, J.P. Telo, N.F. Duarte // *Biochem. Biophysical Res*. – 2004. – V.324, (3). – P. 1101–1107.
 30. Експериментальне вивчення механізмів комбінованої дії малих доз пестицидів, нітратів, солей свинцю та кадмію / М.М. Коршун, Н.А. Колесова [та ін.] // *Современные проблемы токсикологии*. – 1991. – № 3. – С.46– 49.
 31. *Жанаева С.Я.* Повреждение печени экологическим токсикантом - 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислотой и защитное действие биофлавоноидного комплексного препарата манжетки обыкновенной / С.Я. Жанаева, А.А. Зыков // *Бюлл. СО РАМН*. – 1999. – №3 – 4. – С. 83–87.
 32. *Карманова Д.С.* Влияние нетоксичных доз гербицида 2,4-ДА на динамику массы тела животных в эксперименте / Д.С. Карманова, А.А. Чеснокова, С.М. Красиков // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2015. – № 3, (178). – С.203–206.
 33. *Bradberry S. M.* Poisoning due to chlorphenoxy herbicides / S. M. Bradberry, A. T. Proudfoot, J. A. Vale // *Toxicol. Rev*. – 2004. – V. 23. – P. 65–73.
 34. *Bukowska B.* Toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid – Molecular Mechanisms / B. Bukowska // *Polish J. of Environ. Stud*. – 2006. – V.15. – № 3. – P. 365–374.
 35. *Fetoui H.* Toxic effects of lambda-cyhalotrin, a synthetic pyrethroid pesticide: Involvement of oxidative stress and protective role of ascorbic acid / H. Fetoui, M. Makni // *Exp. Toxicol. Pathol*. – 2010. – №62 (6) – P. 539 – 599.
 36. *Abdou H.M.* Oxidative damage, hyperlipidemia and histological alterations of cardiac and skeletal muscles induced by different doses of diazinon in female rats / H.M. Abdou, R.H. Mazougy // *Journal of Hazardous Materials*. 2010. – № 182. – P. 273 – 278.
 37. *Kalender A.* Diazinon – Induced hepatotoxicity and protective effect of vitamin E on some biochemical indices and ultrastructural changes. / A. Kalender, M. Oguten // *Oxicology*. – 2005. – №211. – P. 197 – 206.
 38. Cypermethrin increases apo – A – 1 and apo B m RNA but not hyperlipidemia in rats / E.C. Aldana, A.De Mejia [et al.] // *Toxicol. Lett*. – 1998. – №95. – P.31 – 39.
 39. *Камышников В.С.* Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В.С. Камышников. – М: «Медпресс–информ», 2009. – 320 с.
 40. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / под. ред. Л.Л. Громашевской. – К.: МЗ Украины. 1990. – 64 с.
 41. *Макаревич О.П.* Активность супероксиддисмутазы

- крови в острый период различных заболеваний. / О.П. Макаревич, П.П. Голиков // Лаб.дело. – 1983. – №6. – С. 24–27.
42. *Лапач С.Н.* Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион. 2002. – 160 С.
43. *Габриэлян Н.Н.* средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных / Н.Н. Габриэлян, А.А. Дмитриев // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – №1. – С. 31-33.
44. *Вялов С.С.* Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике / С.С. Вялов // Consilium medicum Ukraina. – 2013. 11, (7). – С. 18–24.
45. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология / Е.А. Лужников // М: Медицина, 1994. – 256 с.
46. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTETM Guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in A cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M. Sasso, M. Beaugrand, V.de Ledinghen [et al.] // Ultrasound in Med. And Biol. – 2010. – V. 36, №11. – P. 1825-1835.
47. *Харченко О.А.* Окисний стресс та антиоксидантна терапія з включенням α -ліпоєвої кислоти при гострому отруєнні гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти / О.А. Харченко, Г.М. Балан, Н.М. Бубало // Лік.справа = врач.дело. – 2014. – №1–2. – С. 140–148.
48. *Karlas T.* Метааналіз індивідуальних даних пацієнтів по применению метода определения контролируемого параметра затухания для оценки степени жирового гепатоза / T. Karlas, D. Petroff, M. Sasso // Journal of Hepatology (русское издание), – 2017. – V.66. – P. 1022–1030

УРАЖЕННЯ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ, ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС І ДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТІВ У ХВОРИХ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ПЕСТИЦИДАМИ

Н.М. Бубало, Г.М. Балан

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. *Мета.* На основі вивчення структури та особливостей перебігу клінічних синдромів ураження гепатобіліарної системи та окислювального стресу за гострих і хронічних інтоксикацій пестицидами обґрунтувати раціональні критерії діагностики та методи диференційованої терапії.

Матеріали і методи. Проведено аналіз частоти та особливостей ураження гепатобіліарної системи у 308 працівників сільського господарства з інтоксикаціями пестицидами в гострій і віддаленій періоди. Серед них – 238 хворих з гострим отруєнням: 162 – гербицидами на основі 2,4-дихлор-феноксіоцтової кислоти (2,4-Д), 62 – фосфорорганічними сполуками (ФОС), 14 – синтетичними піретроїдами (СП) і 70 – з хронічною інтоксикацією пестицидами (ХІП). Використано клініко-інструментальні, біохімічні та статистичні методи досліджень.

Результати та висновки. Поряд з неврологічними порушеннями встановлено токсичне ураження печінки в 35,8 % випадків гострих отруєнь гербицидами на основі 2,4-Д, в 51,6 % випадків отруєнь ФОС, у більшості випадків отруєнь СП і ХІП. Серед клінічних проявів токсичного гепатиту виявлено розвиток цитолітичного синдрому та гепатостеатозу, рідше в поєднанні з холістатичним і гепатодепресивним синдромом. Обґрунтовано диференційовані застосування антиоксидантів – α -ліпоєвої та урсодезоксихолевої кислоти в комплексі лікування інтоксикацій.

Ключові слова: пестициди, гострі і хронічні інтоксикації, гепатобіліарна система, оксидантно-антиоксидантні порушення, α -ліпоєва та урсодезоксихолева кислота.

HEPATOBIILIARY SYSTEM IMPAIRMENT, OXIDATIVE STRESS AND DIFFERENTIATED USE OF ANTIOXIDANTS IN PATIENTS SUFFERED FROM ACUTE AND CHRONIC PESTICIDE INTOXICATIONS

N. Bubalo, H. Balan

“L. I. Medved’s Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety”, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Objective: to substantiate rational criteria of diagnostics and methods of differentiated therapy based on the study of the structure and features of the course of clinical syndromes of hepatobiliary system impairment and oxidative stress in acute and chronic pesticide intoxications.

Material and methods. Frequency and features of hepatobiliary system impairment in 308 agricultural workers with pesticide intoxications in the acute and long-term periods were performed. Among them, there were 238 patients with acute poisoning: 162 – with herbicides based on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), 62 – with organophosphorus compounds (OPC), 14 – with synthetic pyrethroids (SP) and 70 – with chronic pesticide intoxication (CPI). Clinical and instrumental, biochemical and statistical methods of research were used.

Results and conclusions. Along with neurological disorders, the toxic liver damage was observed in 35.8 % of cases of acute poisoning with herbicides based on 2,4-D, in 51.6 % of cases of OPC poisonings, and in most cases of SP poisonings and CPI. Among clinical manifestations of toxic hepatitis, the prevalence of the cytolytic syndrome and hepatosteatosis, less often in combination with the cholestatic or hepatodepressive syndrome, was observed. The differentiated use of antioxidants – α -lipoic and ursodeoxycholic acid – in the complex treatment of pesticide intoxications was substantiated.

Key words: pesticides, acute and chronic intoxications, hepatobiliary system, oxidant-antioxidant disorders, α -lipoic and ursodeoxycholic acid.

Надійшла до редакції 5.12.17