

СИНДРОМ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ И ХРОНИЧЕСКИМИ ИНТОКСИКАЦИЯМИ 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. Изучить частоту распространения и особенности течения синдрома внутривенного холестаза (ВПХ) у больных с токсическим поражением печени при острых и хронических интоксикациях пестицидами и обосновать рациональные методы диагностики и лечения.

Материал и методы. Проведен анализ частоты распространения и выявлены особенности течения в острый и отдаленный периоды синдрома ВПХ у 238 больных с острыми отравлениями пестицидами: 162 – гербицидами на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), 62 – фосфорорганическими пестицидами (ФОП), 14 – синтетическими пиретроидами (СП) и 70 – с хронической интоксикацией пестицидами (ХИП). Использованы клинично-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 – при отравлениях ФОП, в 64,2% случаев – при отравлениях СП и в 84,2% случаев – при ХИП. Синдром ВПХ выявлен в 22,8% случаев у больных с интоксикациями пестицидами на фоне токсического гепатита и в 18,0% случаев – без признаков гепатита. Установлена терапевтическая эффективность урсодезоксихолевой кислоты при включении её в комплексную терапию больных с ВПХ при интоксикациях пестицидами.

Ключевые слова: пестициды, острые и хронические интоксикации, токсический гепатит, синдром внутривенного холестаза, урсодезоксихолевая кислота.

Печень является центральным органом, ответственным за биотрансформацию и экскрецию лекарственных средств, пестицидов и других ксенобиотиков. В свою очередь эта важная функция печени может привести к развитию гепатотоксичности, что часто сопровождается формированием печёночной недостаточности [1–6]. В ряде исследований установлено, что холестатическое и смешанное – холестатическое и гепатоцеллюлярное повреждение печени – это два наиболее тяжелых проявления патологии, вызванной воздействием ксенобиотиков [1–9]. Химические вещества, выделяемые в процессе биотрансформации печени в желчь, нередко становятся причиной формирования внутривенного холестаза (ВПХ), особенно у лиц с индивидуальными генетическими особенностями организма [1–6, 8–11]. В основе ВПХ лежит дисфункция механизмов синтеза, секреции и оттока желчи, развивающаяся при отсутствии обструкции желчевыводящих путей на фоне повреждения на любом участке – от базолатеральной мембраны гепатоцита или холангиоцита до терминальных отделов внутривенных желчевыводящих протоков [1–3, 10–14].

Холестаз при отсутствии обструкции – процесс внутривенный и обусловлен нарушением синтеза или транспорта желчи в гепатоцитах или в каналикулярной системе (или объединением этих механизмов) [1–8, 32, 36]. Синтез и секреция желчи жизненно необходимые процессы. С желчью из организма выделяется большое количество токсических экзогенных и эндогенных соединений (билирубин, холестерин, метаболиты лекарств, ксенобиотиков и др.). Такие компоненты желчи, как желчные кислоты, эмульгируя пищевой жир, участвуют в процессах пищеварения и во всасывании жирорастворимых витаминов, являются стимуляторами панкреатической секреции, моторной функции желчного пузыря и кишечника, обеспечивают стерильность желчи и дуоденального содержимого [4–7]. Синтез и секреция желчи состоят из следующих этапов: 1) захват из крови ряда её компонентов (жёлчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной и синусоидальной мембраны гепатоцитов; 2) метаболизм и синтез новых составляющих желчи и их транспорт в цитоплазме гепатоцитов от синусоидаль-

ного к билиарному полюсу; 3)секреция элементов желчи через каналикулярную (билиарную) мембрану гепатоцитов в жёлчные каналулы [4–8]. Из них жёлчь попадает в экстралобулярные жёлчные протоки, которые соединяясь между собой, создают региональные, а потом и общий жёлчный проток. ВПХ может развиваться на уровне гепатоцита или внутрипечёночных жёлчных протоков. В соответствии с этим выделяют следующие варианты ВПХ: интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный — с преимущественным поражением мембран или транспортных белков), а также с поражением каналукул (каналикулярный — с преимущественным поражением мембран холангиоцитов или их транспортных белков) и экстралобулярный (дуктулярный), обусловленный поражением внутрипечёночных желчных протоков [4, 6, 8, 32, 36]. Этиология развития ВПХ является многофакторной. Так, гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз могут быть обусловлены вирусными, токсическими, в том числе пестицидными, алкогольными, медикаментозными поражениями печени, метаболическими нарушениями (доброкачественный ВПХ, холестаз беременных, муковисцидоз, α –антитрипсиновая недостаточность и др.). Эстралобулярный холестаз чаще развивается при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите [4, 8, 25, 28, 32], билиарной атрезии, болезни Кароли и др. [4, 6, 8, 32, 36]. В механизме развития интерлобулярного холестаза могут иметь значение снижение текучести базолатеральных или каналикулярных мембран, ингибирование Na^+/K^+ -АТФазы и других мембранных ферментов, транслокация последних с билиарного на синусоидальный полюс гепатоцита, а также повреждение цитоскелета гепатоцита, нарушение цельности каналукул и их функций. Следует отметить, что в большинстве случаев имеет место сочетание нескольких факторов.

Как формированию ВПХ, так и его прогрессированию способствуют различные факторы — токсикохимические, метаболические, аутоиммунные, генетические, инфекционные агенты и др. [1–4, 9–20]. Многие авторы считают, что какой бы

этиологический фактор не вызывал повреждение печени с ВПХ, его развитию всегда способствуют или предрасполагают те или иные врожденные или приобретенные под воздействием химических или других агентов мутации генов, регулирующих окисление, биотрансформацию, транспортировку и экскрецию метаболитов ксенобиотиков, а также структуру, секрецию и отток желчи [2–4, 10–19].

Известно, что гепатоциты представляют собой высоко поляризованные клетки с различными синусоидальными, латеральными и апикальными мембранными доменами. Жирорастворимые химические вещества с молекулярным весом ≈ 500 дальтон и выше избирательно диффундируют в гепатоцит и холангиоцит посредством синусоидальных мембранных доменов. Хотя некоторые ксенобиотики диффундируют непосредственно через клеточную мембрану, большинство из них нуждаются в активных или облегченных транспортёрах (0 фаза биотрансформации) [4, 15, 16, 20, 21]. Связывание с цитозольными белками сопровождается окислением и биотрансформацией ксенобиотиков — I и II фазы, приводящим и к более водорастворимым метаболитам. I фаза биотрансформации включает окисление, гидроксилирование и другие реакции, опосредованные системой цитохромов P-450 (CYP), в частности CYP 3A4. Активность системы цитохромов P-450 сильно различается у отдельных лиц и зависит от функциональной активности ядерных ксенорецепторов: прегнанового (PXR), андростанового (CAR), арилгидрокарбонового (AhR), а также ряда гормональных ядерных рецепторов [4, 22, 23, 24]. Реакции II фазы биотрансформации ксенобиотиков включают реакции эстерификации под воздействием ряда ферментов и конъюгации с тиолами, сульфатами, глюкуроновой кислотой, аминокислотами, глутатионом и др, что, как правило, повышает водорастворимость и снижает токсичность ксенобиотиков. Нередко в процессе биотрансформации ксенобиотиков образуются более токсичные соединения, в частности при биотрансформации многих фосфорорганических пестицидов (ФОП) [4, 22]. В связи с этим химически индуцированный ВПХ может развиваться при врожденной или

вызванной ксенобиотиками дисфункции ядерных рецепторов и их сигнальных путей, недостаточной экспрессии ферментов II фазы биотрансформации, при снижении активности антиоксидантов, в частности глутатиона, супероксиддисмутазы и др. [4-12, 31]. Особую роль в формировании ВПХ играют врожденные или приобретенные при действии ксенобиотиков мутации генов, регулирующие экспрессию внутри- и внеклеточных транспортеров метаболитов химических веществ [4, 6, 15-24]. Часть этих транспортных белков опосредует синусоидальное поглощение и желчевыводящую секрецию желчных кислот и других компонентов желчи, а также метаболитов ксенобиотиков через базолатеральную мембрану. Это, прежде всего, органические катионные транспортеры-1 (OCT1), органические анионные транспортеры-2 (OAT 2), семейство органических анионных транспортных полипептидов – OATPs, а также таурохолатные котранспортеры –NTCP и семейство нуклеозидных транспортеров – CNT 1 и 2, ENT1 и 2 и др. [4, 7]. Кроме того, в фор-

мировании ВПХ большую роль играют мутации генов транспортеров каналкулярных мембран – белков с множественной лекарственной устойчивостью – MDR1, MDR 2, MDR 3, MRP 2, MRP 3, MRP4 и белок каналкулярного насоса экскреции желчных солей (Canalicularbile – salt – exportpump, BSEP) и др. [4, 6, 7, 15–24, 31]. Показано, что низкий уровень экспрессии BSEP считается одним из основных факторов риска развития холестаза при воздействии лекарственных средств и других ксенобиотиков, а также внутрипечёночного холестаза у беременных [4, 7]. Если через базолатеральную мембрану большинство лекарственных препаратов и ксенобиотиков способны диффундировать непосредственно или с помощью транспортных белков без подключения мембранной Na^+ / K^+ - АТФазы, то транспортировка метаболитов через каналкулярную мембрану всегда АТФ – опосредована [4]. Роль дисфункции транспортёрных белков в формировании синдрома ВПХ изображена на рис 1 [4].

При воздействии ксенобиотиков и дру-

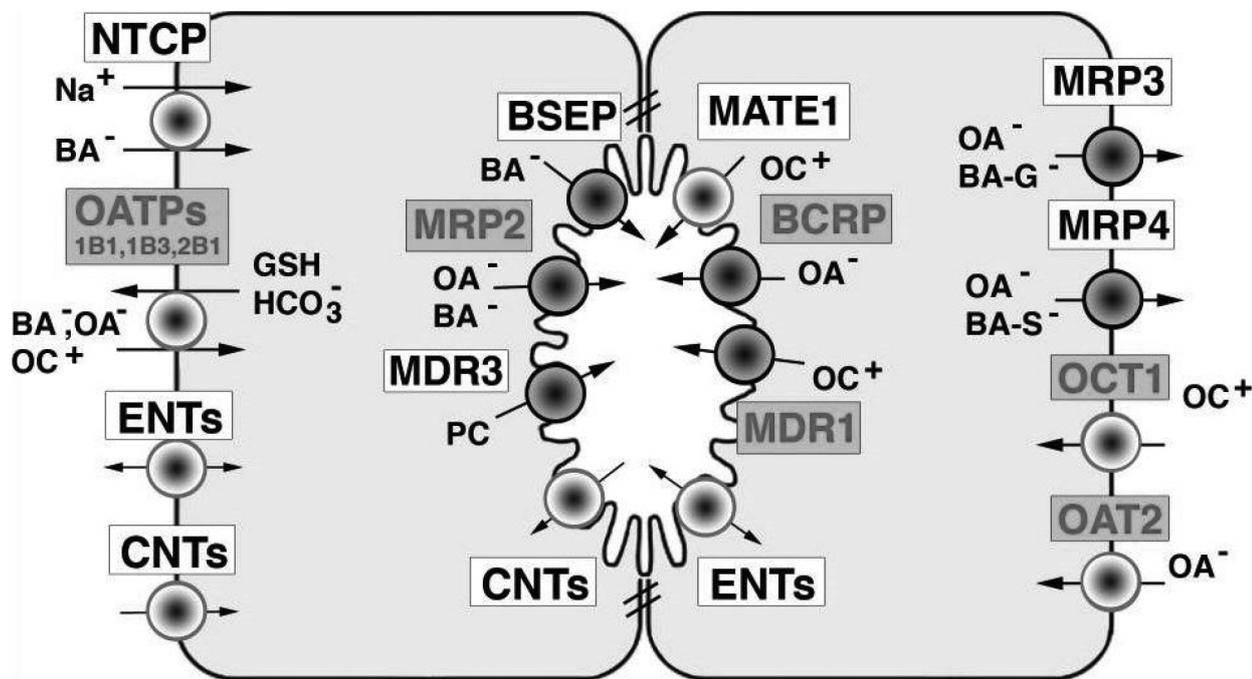


Рис.1. Пара гепатоцитов (Hepatocyte couplet), иллюстрирующая расположение крупных белков-транспортёров, которые определяют синтез и секрецию желчи и метаболитов ксенобиотиков. АТФ – зависимые транспортёры представляют собой темные круги. (Na^+ = натрий, BA^- = желчные кислоты, OA^- = органический анион, OC^+ = органический катион, PC = фосфатидилхолин, $BA-G^-$ = глюкурониды желчных кислот, $BA-S^-$ = сульфаты желчных кислот), GSH = глутатион [4].

гих етіологічних факторів ВПХ в гепатоцитах і особливо в гепатоцелюлярних мембранах відбувається порушення біохімічних процесів, знижується вміст фосфоліпідів, падає активність Na^+ - K^+ -АТФазы і інших білків – переносчиків, що порушує проникність мембран, а також захоп і виведення метаболітів і різних компонентів жовчі. При цьому зменшуються клітинні запаси тиолов, сульфатів (глутатіона, таурину і др.), які є головними детоксикаційними і антиоксидантними субстанціями, а їх дефіцит обумовлює цитоліз гепатоцитів при холестази будь-якої етіології [4, 5, 6, 14-21].

ВПХ, індукований лікарськими речовинами, пестицидами або іншими ксенобіотиками, може присутувати при бессимптомному токсичному ураженні печінки, де єдине клінічне проявлення – підвищення рівня щелочної фосфатази (ЩФ) або підвищення рівня ЩФ і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) [4], але частіше – це підвищення рівня ЩФ і жовчних кислот (ЖК) в сировотці крові [4, 8, 9]. Вплив хімічних речовин нерідко супроводжується змішаним гепатоцелюлярним і холестатичним ураженням з погіршенням відтоку каналцевої жовчі, що призводить до формування ВПХ, причому вихідний ураження розподіляється на різних рівнях синтезу, секреції і відтоку жовчі [4, 9, 10, 36]. Розвиток ВПХ при впливі лікарських засобів або інших різних хімічних речовин спостерігається в 20–30% випадків при викликанні ними токсичних уражень печінки [4–12, 14] або при відсутності ознак токсичного гепатиту [4].

Велике різноманітність часто використовуваних лікарських засобів, включаючи нестероїдні протизапальні препарати, гіпотензивні, антидіабетичні, гіполіпідемічні, психотропні, протисудорожні засоби, крім того, багато антибіотиків і інших протибактеріальних засобів, а також алкоголь, пестициди і інші ксенобіотики нерідко уражають не тільки гепатоцити, але і холангіоцити, що призводить до розвитку індукованої ксенобіотиками

холангіопатії і формуванню ВПХ [1–8, 10–14, 29–30, 36]. Описано прискорене розвиток ВПХ після токсичного впливу [32]. Холестатичні реакції, як правило, не відновлюються після припинення впливу препарату або іншого ксенобіотика, так як відновлення і регенерація холангіоцитів відбувається повільніше, ніж гепатоцитів, в зв'язі з чим відновлення секреторної і ексекреторної функції жовчі зазвичай відбувається пізніше, ніж інші функції гепатоцитів [1, 6, 13–16].

При впливі ксенобіотиків виділяють розвиток наступних клінічних форм ВПХ: 1) гострий, індукований лікарськими або іншими ксенобіотиками, внутрішній холестаз без гепатиту; 2) гострий холестаз з гепатитом; 3) гострий холестаз з ізольованим ураженням жовчних протоків і хронічна, індукована ксенобіотиками, холангіопатія [1, 2, 4, 9-11, 36].

В літературі відсутні чіткі критерії оцінки ступеня тяжкості ВПХ, які б адекватно характеризували ступінь вираженості порушень синтезу, секреції і відтоку жовчі. В якості можливого критерію оцінки тяжкості відзначається рівень білірубину в сировотці крові [25], в частині рівень некон'югованого білірубину [7]. Однак пізніше показано, що білірубін не є специфічним маркером холестазу взагалі і ВПХ в частині, підвищуючись при ферментопатіях, цитолізі, печінкової недостатності і ряду інших патологічних процесів, однак його підвищення може супроводжувати ВПХ [26, 27, 28]. Ряд авторів відносять білірубін до маркерів холестазу [2, 5, 25]. Відзначено, що ВПХ може не супроводжуватися гіпербілірубінемією [25–28]. Считается, що ступінь вираженості порушень синтезу, секреції і відтоку жовчі найбільш адекватно характеризує підвищений вміст жовчних кислот в крові [6, 26, 28–30, 36]. При цьому підвищення концентрації жовчних кислот в сировотці крові дозволяє оцінити взаємодію між всмоктуванням їх в кишечнику і захопленням в печінку і є найбільш характерним ознакою ВПХ. Відзначено, що найбільш високий рівень жовчних кислот в сировотці крові реє-

стрирується при ВПХ при вирусно-алкогольному гепатиті ($79,5 \pm 23,7$ мкмоль/л), несколько ниже их уровень при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, вирусных заболеваниях печени, лекарственном гепатите и др., тогда как у лиц с хроническими заболеваниями печени без синдрома ВПХ их уровень в сыворотке крови очень низкий (в среднем — $5,4 \pm 1,8$ мкмоль/л) [28, 36]. Авторы показали, что уровень желчных кислот в крови коррелирует с частотой выявления и интенсивностью желтухи, зудом кожи, слабостью, тяжестью в правом подреберье, а при вирусных заболеваниях печени и первичном билиарном циррозе — и с уровнем билирубина. Выявлена взаимосвязь уровней желчных кислот с уровнями ферментов холестаза — ЩФ, ГГТП, а также лейцинаминопептидазы (ЛАП) [28, 36]. Отмечено, что синдром ВПХ не только утяжеляет состояние больного и прогноз исхода заболевания, но и обуславливает необходимость значительного увеличения объемов лечения.

Цель исследования. Выявить частоту различных форм ВПХ у больных с токсическим поражением печени при острых и хронических интоксикациях пестицидами и оценить эффективность урсодезоксиоловой кислоты в комплексе лечения.

Материалы и методы. Изучена распространенность ВПХ и его отдельных клинических форм и вариантов течения у 236 больных-работников сельского хозяйства с острыми отравлениями пестицидами: 162 — гербицидами на основе аминной соли дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д), 60 — фосфорорганическими пестицидами (ФОП), 14 — синтетическими пиретроидами (СП) и 70 больных с хронической интоксикацией пестицидами (ХИП), обусловленной длительным профессиональным воздействием комплекса пестицидов. Распространенность ВПХ изучена как у больных с токсическим гепатитом, который диагностировался при обязательном наличии цитолитического синдрома с повышением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), реже с одновременным повышением аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), так и у больных без токсического гепатита, у которых наблюдалось повыше-

ние в крови уровня хотя бы одного из ферментов холестаза (ЩФ, ГГТП) или желчных кислот, а также их сочетание. В качестве контроля обследовано 30 практически здоровых работников сельского хозяйства, которые в процессе работы не контактировали с пестицидами и другими токсическими веществами. Все случаи острых отравлений пестицидами развились у работников сельского хозяйства вследствие грубых нарушений гигиенических регламентов их использования. Возраст больных с острым отравлением пестицидами колебался от 28 до 58 лет (средний — $38,2 \pm 0,9$ лет); больных с ХИП — от 32 до 57 лет (средний — $48,3 \pm 0,6$). Средний возраст контрольной группы — $37,8 \pm 2,2$ лет.

Объектом данного исследования были токсические поражения гепатобилиарной системы у работников сельского хозяйства с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами. **Предметом** — синдром ВПХ, его клинические формы и варианты течения с усовершенствованием методов диагностики и лечения.

При обследовании больных, как и в предыдущей работе [9], использовали общеклинические методы: осмотр, опрос, изучение медицинской документации (данных амбулаторной карты, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, акта о несчастном случае на производстве, а также данных 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 АЛТ, АСТ, ЩФ, 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 [37, 38]. Учитывая, что у экспериментальных животных интоксикация

ФОС, гербицидами на основе 2,4-Д и СП сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, оценивали состояние окислительного стресса по уровню малонового диальдегида (МДА) в крови по его взаимодействию с тиобарбитуровой кислотой [38]. Для оценки выраженности метаболического эндотоксикоза определяли содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) на волне 254 нм и 280 нм [39].

Статистическую обработку проводили с использованием методов параметрической статистики по стандартным программам с учетом основных принципов применения статистических методов в клинических исследованиях [40]. Все обследования выполнены с согласия пациентов с выдерживанием этических норм.

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных больных с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами в клинической картине преобладали неврологические нарушения: токсическая энцефалопатия, астено – вегетативный синдром, реже – в сочетании с вегетативно – сенсорной полинейропатией конечностей (о чем сообщалось в предыдущем исследовании) [9]. На фоне неврологических нарушений нередко диагностировалось токсическое поражение печени (согласно МКБ – 10), которое при острых отравле-

ниях фиксировалось как острая токсическая гепатопатия, а при хронических – хронический токсический гепатит. Все больные с токсическим поражением печени предъявляли жалобы на ноющие боли или чувство дискомфорта в правом подреберье, горечь во рту, периодическую тошноту. У больных с острым или хроническим токсическим гепатитом повышались в сыворотке крови уровни АЛТ, реже АСТ, ГГТП преимущественно в первые дни после отравления, реже – через 2-3 недели или 1-2 месяца.

При остром отравлении гербицидами на основе 2,4 –Д токсическое поражение печени выявлено у 58 из 162 обследованных (35,8%); при остром отравлении ФОС – у 32 из 62 (51,6%); при остром отравлении СП – у 9 из 14 (64,2 %). Наиболее часто хронический токсический гепатит выявлялся при хронической интоксикации пестицидами – у 59 из 70 больных (84,2 %). (рис. 2).

Повышение уровней биохимических показателей ВПХ (ЩФ, ЖК, ГГТП и билирубина) наблюдалось у больных с интоксикациями пестицидами как с синдромом токсического гепатита, так и у больных с интоксикациями без синдрома токсического гепатита (табл. 1). Чаше проявлялось одновременное повышение уровней ЩФ и ЖК, реже их повышенный уро-

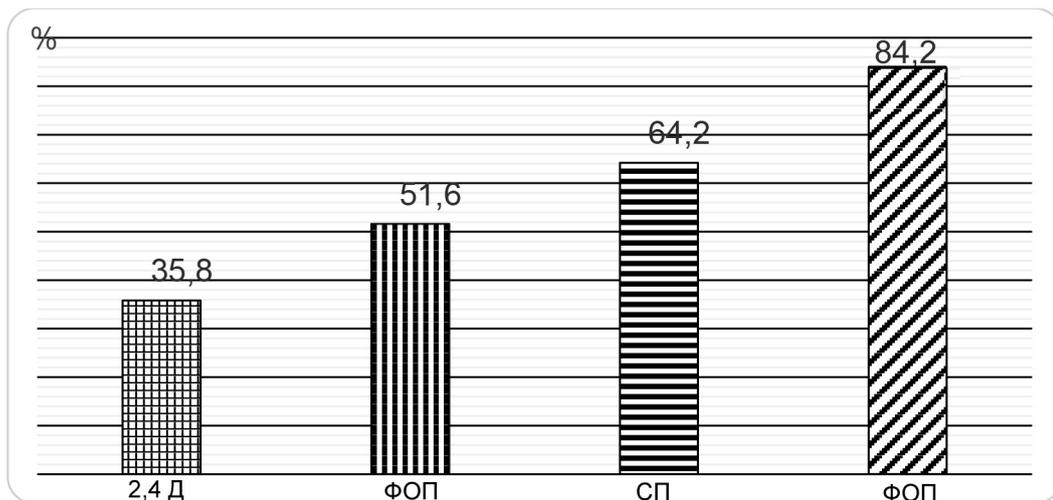


Рис. 2. Частота выявления токсического поражения печени у больных с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами.

Обозначения: 2,4-Д – дихлорфеноксиуксусная кислота;

ФОП – фосфорорганические пестициды;

СП – синтетические пиретроиды; ХИП – хроническая интоксикация пестицидами.

Частота виявлення синдрому внутріпечіночного холестаза (ВПХ) при острих і хронічних інтоксикаціях пестицидами

Групи обстежених хворих	Хворі з синдромом токсичного гепатиту			Хворі без синдрому токсичного гепатиту		
	Кількість обстежених хворих	ВПХ		Кількість обстежених хворих	ВПХ	
		абс.	%		абс.	%
Острове отруєння гербицидами на основі 2,4-Д	58	10	17,3	104	16	15,4
Острове отруєння фосфорорганічними пестицидами	32	7	21,9	30	6	20,0
Острове отруєння синтетичними піретроїдами	9	3	22,2	5	2	20,0
Хронічна інтоксикація пестицидами	59	16	27,1	11	3	27,3

вень поєднувався з підвищенням ГГТП або білірубину. У хворих з острим отруєнням гербицидами на основі 2,4-Д ВПХ виявлено у 10 з 58 хворих з токсичним гепатитом (17,3 %) і в 15,4 % випадків у хворих з отруєнням 2,4-Д без острого токсичного гепатиту. Почти з однаковою частотою ВПХ виявлено як у хворих з гепатитом, так і без гепатиту при острих отруєннях ФОП, СП і хронічних інтоксикаціях пестицидами (табл.1), досягаючий 27% випадків при ХІП. Однак слід відзначити, що у хворих з гепатитом відзначалося в більшості випадків одночасне підвищення рівнів ЩФ, ЖК і ГГТП, тоді як у хворих без ознак гепатиту в 60 – 70% випадків спостерігалося підвищення рівнів лише ЩФ, що більше свідчить про каналікулярну форму ВПХ, так як переважає ЩФ в печінці виробляють каналікулярні холангіоцити [4]. В 30–40% випадків у хворих без ознак гепатиту підвищений рівень ЩФ або одночасне підвищення рівня ЩФ і ЖК поєднувалися з підвищенням рівня ГГТП і лише в окремих випадках – з підвищенням рівня загального білірубину. Середній рівень біохімічних показників ВПХ у

хворих без ознак токсичного гепатиту майже в 1,5–2 рази був нижче, ніж у хворих з токсичним гепатитом (табл. 2).

Найвищий середній рівень ЩФ відзначався при ВПХ у хворих з токсичним гепатитом при острому отруєнні ФОП ($238,4 \pm 5,2$ ед.л) і хронічних інтоксикаціях пестицидами ($224,6 \pm 4,2$ ед.л), як і середній рівень ЖК – $62,6 \pm 4,2$ і $68,3 \pm 4,2$ мкмоль/л відповідно, що свідчить про те, що формування ВПХ викликане ураженням як гепатоцитів, так і каналікулярних холангіоцитів.

Встановлено, що у хворих, у яких цитолітичний синдром, що характеризується наявністю гепатиту, поєднувався з ВПХ, відзначався вищий рівень окислювального стресу. Так, рівень малонового діальдегіду у хворих з отруєнням ФОС в поєднанні з даними синдромами був в середньому $8,36 \pm 0,26$ мкмоль/л (у осіб контрольної групи – $2,22 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p < 0,05$), тоді як при цитолітичному синдромі без ВПХ його рівень становив в середньому $5,13 \pm 0,36$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При хронічній інтоксикації пестицидами середній рівень малонового діальдегіду у хворих в поєднанні з ВПХ і токсично-

Таблиця 2

Биохимические показатели внутрипечёночного холестаза (ВПХ) у больных с интоксикациями пестицидами

Группы обследованных	ВПХ у больных с токсическим гепатитом					ВПХ у больных без токсического гепатита				
	Число больных	Показатели ВПХ				Число больных	Показатели ВПХ			
		ЩФ (ед./л)	ЖК (мкмоль/л)	ГГТП (моль.час.л)	БР (мкмоль/л)		ЩФ (ед./л)	ЖК (мкмоль/л)	ГГТП (моль.час.л)	БР (мкмоль/л)
Контрольная группа	10	82,2±4,6	5,2±0,2	4,8±0,2	12,4±0,6	30	82,2±4,6	5,2±0,2	4,8±0,2	12,4±0,6
Острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д	8	186,8±5,4*	32,3±4,2*	28,4±4,8*	32,3±4,2*	16	122,3±5,2*	26,3±4,4*	8,2±4,2	18,3±4,8
Острое отравление фосфорорганическими пестицидами	7	238,4±5,2*	62,6±4,2*	48,8±5,9*	42,6±6,2*	6	206,4±6,4*	36,9±6,4*	33,4±6,8*	28,6±7,4*
Острое отравление синтетическим пиретроидами	3	176,7±8,2*	34,4±8,1*	28,8±8,6	28,4±9,9	2	108,2±11,6	28,6±9,9	10,6±9,8	18,0±10,2
Хроническая интоксикация пестицидами	16	224,6±4,2*	68,3±4,2*	64,8±4,2*	36,4±4,1*	3	203,6±8,9*	34,6±8,2*	36,2±8,1*	34,3±12,9*

Примечание: * – разница статистически достоверна в сравнении с контролем (p<0,05); ЩФ – щелочная фосфатаза; ЖК – желчные кислоты; ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; БР – общий билирубин.

го гепатита составил $7,24 \pm 0,28$ мкмоль/л, тогда как при цитолитическом синдроме без ВПХ – $5,44 \pm 0,29$ мкмоль/л (p<0,05). Аналогичная закономерность выявлена и при оценке эндотоксикоза. У больных с токсическим гепатитом с ВПХ уровень СМП был существенно выше, чем при гепатите без ВПХ. Так, у больных с отравлением ФОС и ХИП с ВПХ и гепатитом средний уровень СМП на волне 254 нм составил $0,288 \pm 0,03$ и $0,286 \pm 0,03$ соответственно, а на волне 280 нм – $0,296 \pm 0,04$ и $0,326 \pm 0,02$ соответственно, тогда как у больных с гепатитом без ВПХ показатели эндотоксикоза были существенно ниже.

С целью оптимизации лечения ВПХ у больных с интоксикациями пестицидами как с признаками токсического гепатита, так и у больных с ВПХ без токсического гепатита в комплексную детоксикационную терапию наряду с углеродной энтеросорбцией, инфузиями реосорб-лакта, антидотной терапией при отравлении ФОП, включали инфузии урсодезоксихолевой кислоты в дозе 13–15 мг/кг/сут. в течение 2–3 недель, учитывая что урсодезокси-холиевая кислота обладает желчегонным, дезинтоксигирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим, противовоспалительным и антифиброгенным действием. Установлено, что у больных с ВПХ без токсического гепатита применение урсодезоксихолевой кислоты способствовало нормализации показателей холестаза уже через 2–3 недели, тогда как у больных с ВПХ и токсическим гепатитом отмечалось лишь снижение уровней показателей холестаза. В связи с этим продолжалось длительное назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в течение 1–2 месяцев, что способствовало исчезновению или значительному снижению выраженности ВПХ. Если уровни ГГТП и билирубина восстанавливались при ВПХ через 2–3 недели, то уровни ЩФ и ЖК у больных этой группы – значи-

тельно позже — через 1–2 місяця, а в окремих випадках — через 6–12 місяців.

Таким образом, при острих и хронических интоксикациях пестицидами как при токсическом гепатите, так и без гепатита в 20–30 % случаев формируется синдром внутрипечёночного холестаза, характеризующийся преимущественно повышением уровней ЩФ и ЖК. У больных с ВПХ наблюдается более выраженный окислительный стресс и эндотоксикоз. Применение инфузий урсодезоксихолевой кислоты в комплексе детоксикационной терапии

способствует быстрому регрессу холестаза у больных без токсического гепатита. Сочетанные формы токсического гепатита и ВПХ требуют длительного применения урсофалька, так как регресс ВПХ у больных этой группы наблюдается лишь через 6–12 месяцев.

Роль избирательной дисфункции или полиморфизма ядерных рецепторов и их сигнальных путей, или нарушения экспрессии различных транспортных белков в формировании ВПХ при интоксикациях пестицидами требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Assis D.N. Human drug hepatotoxicity: a contemporary clinical perspective / D.N. Assis, V.J. Navarro // *Opin Drug Metab Toxicol*. May – 2009. – № 5(5). 463–73.
2. Manmeet S., Drug induced cholestasis / S. Manmeet, M.D.Padda, M. Sancher // *Hepatology*. – 2011. – № 53, (4). – P. 1377–1387.
3. Chitturi S. Hepatotoxicity of commonly used drugs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs / J. George, S. Chitturi // *Semin Liver Dis*. – 2002. – № 22. – P. 169–83.
4. Padda M.S. Drug induced cholestasis / M.S. Padda, M. Sancher, A.J. Akhtar // *Hepatology*. – 2011. – № 53,4. – P. 1377–1387.
5. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки / Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко – К.: «Поліум», 2016. – 288 с.
6. McDonnel M.E. Drug-related hepatotoxicity / M.E. McDonnel, L.E. Braverman, K.P. Patel et al. – 2006. – №354. – P. 2191–2193.
7. Keppler D. The Roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in Conjugated Hyperbilirubinemia / D. Keppler. // *Drug. Metab. Dispos.* – 2014. – 42. – P. 561–565.
8. Яковенко Э.П. Роль гептрала в лечении хронических заболеваний печени с наличием внутрипеченочного холестаза / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко и др. // *Гепатология*. – 2003. – №4. – С.31–35.
9. Бубало Н.Н. Поражение гепатобилиарной системы, окислительный стресс и дифференцированное применение антиоксидантов у больных при острых и хронических интоксикациях пестицидами / Н.Н. Бубало, Г.М. Балан // *Соврем. пробл. токсикологии*. 2017. – № 4. – С. 45–55.
10. Geubel A.P. Drug and toxin-induced bile duct disorders. / A.P. Geubel, C.L. Sempoux // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2000. – 15. – P. 1232 – 8.
11. Lewis J.H. Drug-induced liver disease. / J.H. Lewis, A.P. Geubel // *Med CLIN North Am.* – 2000. – 84. – P. 1275–311.
12. Bjornsson E. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. / E. Bjornsson, S. Ismael, A. Kilander // *Scand J Gastroenterol*. – 2003. – № 38. – P. 86 – 94.
13. Geubel A.P. Bile duct disorders. / A.P. Geubel, C. Sempoux, J. Rahier // *Clin Liver Dis*. – 2003.–№ 7(2). –P. 295–309.
14. Desmet V.J. Destructive intrahepatic bile duct diseases. / V.J. Desmet // *Recentiprog Med*. – 1990. – № 81(6). – P. 392–8.
15. Trainer M. Molecular pathogenesis of cholestasis. / M. Trainer, P.J. Meier, J.L. Boyer // *N Engl J Med*. – 1998. – № 339. – P.1217–1227.
16. Pauli-Magnus C. Hepatobiliary transporters and drug-induced cholestasis. / C. Pauli-Magnus, P.J. Meier // *Hepatology*. – 2006. – № 44(4). –P. 778–87.
17. DeLeve L.D. Mechanisms of drug-induced liver disease. / L.D. DeLeve, N. Kaplowitz // *GastroenterolClin North Am*. – 1995. – №24. –P. 787–810.
18. Liu Z.X. Immune-mediated drug-induced liver disease. / Z.X. Liu, N. Kaplowitz // *Clin Liver Dis*. –2002. – № 6. – P. 755–74.
19. Stieger B. Role of the bile Salt export pump, BSEP, in acquired forms of cholestasis. / B. Stieger // *Drug Metab Rev*. – 2009. – № 23. – P. 24–28.
20. Bohan A. Mechanisms of hepatic transport of drugs: implications for cholestatic drug reactions. / A. Bohan, J.L. Boyer // *Semin Liver Dis*. – 2002. – № 22. – P. 123–36.
21. Bjornsson E. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. / E. Bjornsson, R. Olsson // *Hepatology*. – 2005. – № 42(2). – P. 481–189.
22. Nuclear receptor-mediated transcriptional regulation in Phase I, II, and III xenobiotic metabolizing system / K. Nakata, Y. Tanaka [et. al.] // *Drug MetabPharmacokin*. – 2006. – V. 21(6) – P. 437–457.
23. Балан Г.М. Ядерные рецепторы – ключевые регуляторы биотрансформации ксенобиотиков. Часть I. Прегнановый и андростановый рецепторы в процессах метаболизма и элиминации пестицидов и других ксенобиотиков / Г.М. Балан, Н.Н. Бубало, И.В. Лепёшкин, В.А. Бубало// *Совр. пробл. токсикологии*. 2015. – №4 (72). – С. 11–23.
24. Балан Г.М. Ядерные рецепторы – ключевые регуляторы биотрансформации ксенобиотиков. Часть II. Ядерные ксено- и гормональные рецепторы: структура, номенклатура и роль в метаболизме и гомеостазе / Г.М. Балан, Н.Н. Бубало, И.В. Лепёшкин, В.А. Бубало // *Совр. пробл. токсикологии*. 2016. – № 1 (73). – С. 24–43.
25. Блюгер А.Ф. Практическая гепатология / А.Ф. Блюгер, И.Н. Новицкий // Рига: Звайгзне; 1984.
26. Подымова С.Д. Внутрипечёночный холестаз: патогенез и лечение адеметионином / С.Д. Подымова // *Клин.фармакол. и тер*. – 2006. –№ 15, (2). – С. 67–70.

27. Флеркемайер В. Холестатические заболевания печени / В. Флеркемайер. – Практическое руководство. Dr. Falk PharmaWmbH; Фрайбург. – 2006.
28. Голованова Е.В. Диагностика внутрипечёночного холестаза при хронических заболеваниях печени / Е.В. Голованова, А.В. Петраков // Тер. архив. – 2011. – №2. – С. 33–39.
29. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули / пер. с англ. М.: ГЭО ТАР – Медицина; – 1999.
30. Boyer J.L. Advancing the biology of cholestatic liver disease. / J.L. Boyer // Hepatology. – 2001. – № 33, (3). – P. 42–48.
31. Dietrich C.G. Role of MRP2 and GSH in intrahepatic cycling of toxins. / C.G. Dietrich, R. Ottenhoff, D.R. de Waart // Toxicology. – 2001. – № 167. – P. 73–81.
32. Bataille L. Delayed and prolonged cholestatic hepatitis with ductopenia after long-term ciprofloxacin therapy for Crohn's disease. / L. Bataille, J. Rahier, A. Geubel // J. Hepatol. Nov. – 2002. – № 37(5). – P. 696–9.
33. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. / А.О. Буеверов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №6. – С. 460–463.
34. Маев И.В. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с алкогольным циррозом печени / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – №4. – С. 43–48.
35. Ивашкин В.Т. Антифибротическая терапия: настоящее и будущее. / В.Т.Ивашкин, А.О. Буеверов. – М.: М – Вести; 2011. – 112 с.
36. Голованова Е.В. Внутрипечёночный холестаз / Е.В. Голованова. – М.: Медпрактика – М. – 2011. – 148 с.
37. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. / В.С. Камышников. – М.: «Медпрессинформ», 2009. – 320 с.
38. Унифицированные биохимические методы обследования больных: Метод. рекомендации / под ред. Л.Л. Громашевской. – К.: МЗ Украины. 1990. – 64 с.
39. 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
40. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион. 2002. – 160 с.

СИНДРОМ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМИ І ХРОНІЧНИМИ ІНТОКСИКАЦІЯМИ 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. Вивчити частоту поширення і особливості перебігу синдрому внутрішньопечінкового холестаза (ВПХ) у хворих з токсичним ураженням печінки за гострих і хронічних інтоксикацій пестицидами та обґрунтувати раціональні методи діагностики і лікування.

Матеріали і методи. Проведено аналіз частоти поширення та виявлено особливості перебігу в гострій і віддалений періоди синдрому ВПХ у 238 хворих з гострими отруєннями пестицидами: 162 – гербіцидами на основі 2,4-дихлорфеноксиуксусної кислоти (2,4-Д), 62 – фосфорорганічними пестицидами (ФОП), 14 – синтетичними пиретроїдами (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 гербіцидами на основі 2,4-Д, у 51,6% випадків – при отруєннях ФОП, в 64,2% випадків – при отруєннях СП і в 84,2% випадків – при ХІП. Синдром ВПХ виявлено в 22,8% випадків у хворих з інтоксикаціями пестицидами на тлі токсичного гепатиту і в 18,0% випадків – без ознак гепатиту. Встановлено терапевтичну ефективність урсодезоксихолевой кислоти при включенні її до комплексної терапії хворих з ВПХ при інтоксикаціях пестицидами.

Ключові слова: пестициди, гострі та хронічні інтоксикації, токсичний гепатит, синдром внутрішньопечінкового холестаза, урсодезоксихолева кислота.

SYNDROME OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC INTOXICATION WITH PESTICIDES

N. Bubalo, G. Balan

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

ABSTRACT. Objective. To study the incidence and peculiarities of intrahepatic cholestasis (IHC) syndrome in patients with toxic liver damage in acute and chronic intoxications with pesticides and to substantiate rational methods of diagnosis and treatment.

Material and methods. The incidence has been analysed with the description of IHC syndrome peculiarities in acute and remote periods in 238 patients with acute poisoning with pesticides : 162 – herbicides based on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D), 62 – phosphororganic pesticides (POP), 14 – synthetic pyrethroids (SP) and 70 – with chronic intoxication with pesticides (CIP). Clinical-instrumental, biochemical and statistical methods of the study have been used.

Results and conclusions. Along with neurological disorders, the toxic liver damage was observed in 35.8 % of cases of acute poisoning with 2,4-D-based herbicides, in 51,6 % of cases – with POP poisoning, in 64,2 % of cases – with SP poisoning and in 84,2 % of cases – with CIP. IHC syndrome was detected in 22.8 % of cases in patients with pesticide intoxication against toxic hepatitis and in 18.0 % of cases – without signs of hepatitis. The therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid has been established when it is included in the combined therapy of patients with IHC upon intoxication with pesticides.

Key words: pesticides, acute and chronic intoxications, toxic hepatitis, intrahepatic cholestasis syndrome, ursodeoxycholic acid.

Надійшла до редакції 19.03.2018 р.