

© Ф.Э.Нурбоев, Б.З.Джумаев, Д.Б.Рахматова, М.М.Саидова, Ш.С.Кодирова

УДК 616.36-008.6./811.6 : 612.128./357.6.7

Ф.Э.Нурбоев, Б.З.Джумаев, Д.Б.Рахматова, М.М.Саидова, Ш.С.Кодирова

РОЛЬ ЭНДОТОКСЕМИИ В РАЗВИТИИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА **Бухарский Государственный медицинский институт (г. Бухара)**

Работа выполнена в соответствии с планом НИР БухГосМИ по теме «Оценка гормонального и биохимического статуса у больных с патологией внутренних органов», гос. регистрация № 01200010454.

Вступление. Известно, что печень испытывает воздействие разнообразных токсических агентов, приводящих к расстройствам в системе макро- и микроциркуляции. При этом наблюдается усиление процессов катаболизма и/или нарушение метаболизма, что в конечном итоге способствует развитию обструктивного холестатического синдрома (ОХС). В данной ситуации выделить какой-либо из вариантов гибели гепатоцитов - апоптоз или некроз - как единственный механизм не представляется возможным, а можно лишь говорить о преимущественном характере одного из них [1, 2].

Полиморфизм клинической картины развития ОХС затрудняет объективизацию степени тяжести состояния больных и выборе индивидуальной тактики лечения. Общепринятые лабораторно-диагностические тесты часто недостаточны для объективной оценки состояния больных, эффективности проводимого лечения и прогноза течения заболевания. В данном случае оценка степени эндогенной интоксикации (ЭИ) позволяет повысить чувствительность диагностики ОХС [3, 9, 10].

Установлено, что ЭИ усиливает апоптоз гепатоцитов и тем самым способствует их гибели. В связи с этим актуальным является исследование влияния различных форм ЭИ на ОХС [1, 2, 8].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке ЭИ у больных с внутрипеченочным холестазом (ВПХ).

Объект и методы исследования. Вначале был проведен ретроспективный анализ более 5000 историй болезни у больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Затем были отобраны и изучены в проспективном плане 70 пациенток от 32 до 61 года. У 72% больных была выявлена желчнокаменная болезнь.

Критериями включения в основную группу были фаза реактивации заболевания, выявление HBsAg, анти- HBsAg, обнаружение ДНК вируса гепатита В с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Критериями исключения явились: 1) сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе); 2) сахарный диабет; 3) бронхиальная астма; 4) почечная патология; 5) онкологические заболевания; 6) беременность.

Группу контроля составили 22 практически здоровых лица, сопоставимых по полу и возрасту, не имевших в анамнезе вирусных гепатитов.

Уровень молекул средней массы (МСМ) изучали по Н.И.Габриэлян (1984) в ультрафиолетовом диапазоне волн в режиме непрерывного сканирования от 220 до 300 нм. Активность прооксидантной системы оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) (И.Д.Стальная и соавт., 1997). Общую активность ферментов - аспаратаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), глутаматдегидрогеназы (ГлДГ) определяли на автоматическом анализаторе «HOSPITAX» (ФРГ) с помощью набора реактивов фирмы «HUMAN» (ФРГ).

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003.

Результаты исследований и их обсуждение. В патогенезе ХЗП ведущую роль играют сочетанные сдвиги в различных системах организма. Одним из важных маркеров ОХС является оценка динамики гормонального статуса. У больных показано 2,3-кратное возрастание уровня эстрадиола в крови по сравнению с контрольной группой - $112,1 \pm 9,31$ нмоль/л $49,1 \pm 4,45$ нмоль/л соответственно.

Известно, что транспорт липидов из плазмы крови в печень осуществляется через рецепторы мембран гепатоцитов из синусоидальных клеток печени. Эстрогены, в том числе и эстрадиол, активируют рецепторы гепатоцитов для холестерина из липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), результатом чего является увеличение содержания холестерина в печени и пузырной желчи из-за повышения уровня эстрогенов, в данном случае эстрадиола, приводящих к снижению синтеза желчных кислот (ЖК) в печени. Следовательно, повышенный уровень эстрадиола у обследованных лиц с ХЗП, вероятно, обуславливает изменение соотношения холестерина и ЖК в желчи, приводя к увеличению содержания свободного холестерина, выделяемого с желчью, и образованию насыщенной и перенасыщенной холестерином желчи [4, 6].

В настоящее время доказано, что эстрогены могут повышать проницаемость кишечного барьера и тем самым способствовать повышению всасывания кишечных эндотоксинов, которые, в свою очередь, индуцируют цитокиноопосредованное повреждение печени. Такая деструкция печени сопровождается выбросом в кровеносное русло обломков мембран гепатоцитов, ферментов и различных полипептидов. На основании размеров поли- и олигопептидов МСМ могут сильно варьировать и, естественно, улавливаться при различных длинах волн. Иначе МСМ называют продуктами ЭИ. У обследованных нами пациенток с ХЗП отмечено

достоверное повышение средне-молекулярных пептидов (СМП) - СМП E254 в 1,7 и СМП E280 в 1,4 раза, входящих в состав МСМ, что свидетельствует о возрастании ЭИ в организме и увеличении в плазме крови пептидов различной массы (**табл.**).

По данным авторов, деструкция печени, индуцированная ФНО- α и наблюдаемая в результате прямого действия ЭИ, сопровождается гибелью гепатоцитов и развитием холестаза [5-7].

Биохимические изменения, обнаруживаемые в печени, можно охарактеризовать как цитолиз, результатом которого являются высокие значения уровня АСТ, в 19 раз превосходящих уровень таковых показателей контрольной группы (**табл.**). У больных с ВПХ также было выявлено нарушение перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так, например, было отмечено возрастание концентрации МДА (**табл.**).

Обнаруженный нами патологический процесс в гепатоцитах печени сопровождается ВПХ, который в общем виде представляет собой нарушение синтеза, секреции и оттока желчи на уровне желчных канальцев и на фоне ЭИ [6, 8]. При этом одновременно происходит усиление апоптоза гепатоцитов, деструкция и дегенерация желчных капилляров и выход энзимов в плазму крови. В данном случае достоверно возрастает активность ГГТ - в 4 раза ($P < 0,001$). Аналогичная динамика наблюдается и в отношении ЩФ, активность которой в плазме крови повышается в 3 раза по сравнению с группой здоровых лиц. Причиной тому является близлежащая локализация исследуемых ферментов - ГГТ и ЩФ - на мембране эпителий желчевыводящих протоков. Следовательно, при деструкции мембран активность ГГТ и ЩФ в кровотоке повышается параллельным образом и в приблизительно одинаковой степени (**табл.**).

Таблица

Показатели ЭИ и ферментных систем у больных ВПХ

Показатели	Здоровые лица (n=22)	Больные ВПХ (n=70)	P*
СМП E254 (усл. ед)	0,21 ± 0,04	0,37 ± 0,05	>0,05
СМП E280 (усл. ед)	0,32 ± 0,03	0,41 ± 0,06	>0,05
Аспартатаминотрансфераза (АСТ) (МЕ/л)	16,8 ± 0,57	312,0 ± 9,32	<0,001
Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) (МЕ/л)	54,1 ± 3,93	203,9 ± 8,52	<0,001
Щелочная фосфатаза (ЩФ) (МЕ/л)	56,5 ± 2,84	197,9 ± 7,68	<0,001
Глутаматдегидрогеназа (ГлДГ) (мМоль/час/л)	15,4 ± 0,73	36,4 ± 3,47	<0,001
Малоновый диальдегид (МДА) (нМоль/мл)	1,03 ± 0,26	1,74 ± 0,35	>0,05

Примечание: *р - достоверность между показателями.

Вовлечение в патологический процесс митохондрий гепатоцитов сопровождается увеличением концентрации ГлДГ в крови у больных с ВПХ. ЭИ и цитокиновая атака на гепатоциты печени при ВПХ индуцирует «кислородный взрыв» клетки, который ассоциируется нарастанием пула МСМ на фоне повышения функционирования перекисного окисления липидов и истощения антиоксидантной защиты [5-8].

Выводы.

1. У больных с ВПХ выявлено повышение эстрадиола в крови. Изменение продукции этого гормона влияет на жировой обмен в печени у больных с данной патологией.

2. У больных с ВПХ отмечено достоверное повышение продуктов ЭИ, а именно МСМ – СМП E254 и СМП E280.

3. У больных с ВПХ происходит накопление продукта ПОЛ - МДА, который идет параллельно с увеличением концентрации МСМ как маркеров ЭИ и нарушением в функционировании других биохимических показателей, что является неблагоприятным прогностическим критерием у пациентов с данной патологией.

Перспективы дальнейших исследований.

Исследования в данном направлении будут продолжены и углублены. Намечается детальное изучение механизмов ПОЛ и антиоксидантной защиты в динамике лечения при данной патологии. Планируется разработка методов лечения больных с ВПХ, снижение ЭИ и повышение роли антиоксидантных механизмов у больных с указанной патологией.

Список литературы

- Ардин Л.И. Апоптоз и патология печени / Л.И. Ардин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. - 1998. - № 2(8). - С. 6-11.
- Давыдов В.Г. Молекулярные механизмы апоптоза и некроза гепатоцитов / В.Г. Давыдов, С.В. Бойчук [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. - 2006. - № 5. - С. 11-18.
- Данченко Е.О. Влияние препаратов желчных кислот на биосинтез ДНК, апоптоз и некроз гепатоцитов *in vitro* / Е.О. Данченко // Вопр. мед. хим. - 2001. - № 2(47). - С.236-242.
- Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. - 1998. - № 5. - С. 13-17.
- Ивашкин В.Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопрокт. - 2002. - № 1. - С. 4-9.

6. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей (2-е изд.) / В.Т. Ивашкин. – М.: Изд. Дом. «М-Вести», 2005. – 230 с.
7. Лушников Е.Ф. Гибель клетки апоптоза / Е.Ф. Лушников, А.Ю. Абросимов. – М.: Медицина, 2001. – 192 с.
8. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина / Ш. Шерлок, Дж. Дули. - М.: ГЭОТАР Медицина, 2002. – 864 с.
9. Attili A.F. Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids / A.F. Attili, M. Angelino [et al.] // Med.Hypothesis. – 1986. - № 1(19). – P. 57-69.
10. Benz C. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes / C. Benz, A. Stiebe // J.Hepatol. – 1998. - № 1(28). – P. 99-106.

УДК 616.36-008.6./811.6 : 612.128./357.6.7

РОЛЬ ЕНДОТОКСЕМІЇ У РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ

Нурбоев Ф.Е., Джумаев Б.З., Рахматова Д.Б., Саїдова М. М., Кодирова Ш.С.

Резюме. У статті досліджується вплив ендогенної інтоксикації (ЕІ) на біохімічні показники печінки у 70 хворих на внутрішньопечінковий холестаза (ВПХ). У хворих на ВПХ виявлено підвищення естрадіолу в крові, продуктів ЕІ. У хворих на ВПХ виявлено накопичення малонового діальдегіду, який йде паралельно зі збільшенням концентрації молекул середньої маси як маркерів ЕІ, зміна продукції інших ферментних систем.

Ключові слова: ендогенна інтоксикація, внутрішньопечінковий холестаза, малоновий діальдегід, естрадіол, молекули середньої маси, ферменти.

УДК 616.36-008.6./811.6 : 612.128./357.6.7

РОЛЬ ЕНДОТОКСЕМІЇ В РАЗВИТТІ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА

Нурбоев Ф.Е., Джумаев Б.З., Рахматова Д.Б., Саїдова М.М., Кодирова Ш.С.

Резюме. В статье исследуется влияние эндогенной интоксикации (ЭИ) на биохимические показатели печени у 70 больных с внутриспеченочным холестазом (ВПХ). У больных с ВПХ выявлено повышение эстрадиола в крови, продуктов ЭИ. У больных с ВПХ выявлено накопление малонового диальдегида, который идет параллельно с увеличением концентрации молекул средней массы как маркеров ЭИ, изменение продукции других ферментных систем.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, внутриспеченочный холестаза, малоновый диальдегид, эстрадиол, молекулы средней массы, ферменты.

UDC 616.36-008.6./811.6 : 612.128./357.6.7

The Role Of Endotoxemia In The Development Of Intrahepatic Cholestasis

Nurboev F.E., Jumaev B.Z., Rahmatova D.B., Saidova M.M., Kodirova Sh.S.

Summary. The article examines the effect of endogenous intoxication (EI) at biochemical indicators of liver in 70 patients with intrahepatic cholestasis (ITCh). In patients with ITCh showed improvement of estradiol in the blood, products of EI. In patients with ITCh revealed the accumulation of malon dialdehyde, which runs parallel with an increase in the average weight of the molecules as markers of EI, changing the products of other enzyme systems.

Key words: endogenous intoxication, intrahepatic cholestasis, malon dialdehyde, estradiol, the average weight of the molecules, enzymes.

Стаття надійшла 15.09.2011 р.