

УДК 616.36-004-099

ДОМАШЕНКО О.Н., МАКСИМЦЕВА Н.В., ПАНИЕВА Д.С., ПОПОВА Д.М.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Центральная городская клиническая больница № 1, г. Донецк

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме. Существует взаимосвязь между инфекцией и выраженностью эндотоксинемии у больных циррозом печени (ЦП). Бактериальный или вирусный агент, проникая в организм больного ЦП, запускает каскад иммуноферментных реакций, в результате которых высвобождаются цитокины, которые, в свою очередь, приводят к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывая эндотоксинемии и оксидативный стресс. Для выявления закономерностей между наличием инфекции и степенью эндотоксинемии у пациентов с циррозом печени больные методом кластерного анализа были разделены на 2 группы. Исследовались уровни аммиака, лактатдегидрогеназы, среднемолекулярных пептидов, холинэстеразы, лактата, малонового диальдегида, каталазы, восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы. Показатели ПОЛ, окислительного стресса, эндотоксинемии повышены в группе больных с высоким риском развития инфекции (2-я группа), что доказывает существенную взаимосвязь между инфекцией и ПОЛ, окислительным стрессом и эндотоксинемией у больных ЦП. Необходимо дальнейшее исследование с целью выявления более четких закономерностей. Своевременное обследование больных и выявление признаков эндотоксинемии позволяет предупредить развитие инфекционных осложнений ЦП и увеличить показатели выживаемости. Однако выявленные закономерности требуют дальнейшего исследования.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, эндотоксинемия, цирроз печени.

Введение

В литературе описывается взаимосвязь между инфекцией и выраженностью эндотоксинемии у больных циррозом печени (ЦП) [1, 2]. Бактериальный или вирусный агент, проникая в организм больного ЦП, запускает каскад иммуноферментных реакций, в результате которых высвобождаются цитокины, которые, в свою очередь, приводят к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывая эндотоксинемии и оксидативный стресс. Бактериальный агент может проникать извне либо транслоцироваться через кишечную стенку. Таким образом, бактериальная транслокация у больных ЦП приводит к хронической латентной инфекции и истощению иммунной системы с формированием порочного круга и развитием иммунодефицита на фоне хронической эндотоксинемии. Однако окончательно взаимосвязь между ПОЛ, эндотоксинемией, оксидативным стрессом и инфекцией у больных ЦП не доказана [3].

Цель исследования: изучение показателей эндотоксинемии и оксидативного стресса у больных циррозом печени с различными рисками развития инфекции.

Материалы и методы

Нами было обследовано 10 больных, которые находились на стационарном лечении в инфекционном отделении ЦГКБ № 1 г. Донецка с диагнозом ЦП в исходе хронического вирусного гепатита С

(6 пациентов), хронического сочетанного вирусного гепатита (В + С) (2 пациента) и хронического токсического (алкогольного) гепатита (2 пациента) класса В или С по шкале Чайлда — Пью в возрасте от 38 до 63 лет: мужчин — 8, женщин — 2. Диагноз ЦП был установлен на основе клинико-лабораторных данных и результатов ультразвукового исследования. Для выявления эндотоксинемии у больных ЦП были определены уровни аммиака, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), среднемолекулярных пептидов (СМП), холинэстеразы, лактата, малонового диальдегида (МДА), каталазы, восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы. Больные были разделены на 2 группы. Критериями разделения послужили маркеры острой фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин согласно данным предсказательной значимости белков острой фазы воспаления у больных ЦП с инфекцией и без нее [4]. В 1-ю группу включены пациенты с ЦП, у которых риск развития инфекционных осложнений был ми-

Адрес для переписки с авторами:

Домашенко О.М.
E-mail: o_domashenko@mail.ru

© Домашенко О.Н., Максимцева Н.В., Паниева Д.С.,
Попова Д.М., 2015

© «Актуальная инфектология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

нимальный, во 2-ю группу — больные с ЦП, у которых риск развития инфекции был очень велик, в зависимости от показателей прокальцитонина и С-реактивного белка ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$). При статистической обработке данных использовались методы описательной статистики, корреляционный анализ. Различия в величине средних двух выборок определяли при помощи t-критерия, использовали кластерный анализ для разделения пациентов на несколько групп.

Результаты исследования

Результаты проведенных исследований представлены в табл. 1.

Проведенные исследования свидетельствуют о повышении уровня аммиака, лактата, малонового диальдегида в крови у больных двух исследуемых групп ($p_1 < 0,001$). Отмечено снижение показателя глутатионпероксидазы во 2-й группе больных в сравнении со здоровыми лицами и больными без риска инфекционных осложнений ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,05$). Средние значения таких маркеров эндотоксинемии, как аммиак, ЛДГ, лактат и МДА, превышают верхнюю границу нормы у больных 2-й группы ($p_1 < 0,001$), при этом средний уровень малонового диальдегида превосходит нормальные значения более чем в 3 раза ($p_1 < 0,001$). Кроме того, у пациентов с высоким риском развития инфекции отмечено резкое снижение уровня холин-

эстеразы ($p_1 < 0,001$), что свидетельствует о нарушении защитных механизмов. При этом значения холинэстеразы и глутатионпероксидазы, которые являются защитными ферментами организма, выше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ($p_2 < 0,05$), что является подтверждением того, что больные с инфекционными осложнениями более подвержены воздействию эндотоксигенов.

Среднее значение восстановленного глутатиона имеет выраженную тенденцию к повышению у больных с высоким риском развития инфекции (2-я группа), однако различие статистически недостоверно ($p_2 > 0,05$). Данный фермент является нуклеофильным агентом и активным восстановителем, который защищает клетку от свободных радикалов. Отношение восстановленный/окисленный глутатион внутри клетки является важнейшим параметром, который показывает уровень внутриклеточной токсичности (уровень окислительного стресса).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ЦП с высоким риском развития инфекции развивается окислительный стресс.

Выводы

1. При воздействии инфекционного агента на организм больного ЦП активируются процессы свободно-радикального окисления, что приводит к накоплению токсических веществ, которые относят к эндотоксинам.

Таблица 1. Показатели эндотоксинемии и оксидативного стресса у больных циррозом печени

Показатели	Первая группа (n = 6)		Вторая группа (n = 4)		Показатели у здоровых лиц, M ± m
	M ± m	p_1, p_2	M ± m	p_1, p_2	
Аммиак (мкмоль/л)	75,90 ± 2,44	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	56,0 ± 4,4	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	31,00 ± 2,81
ЛДГ (ЕД/л)	197,40 ± 1,09	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	248,5 ± 19,9	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	180,0 ± 1,3
СМП (г/л)	1,57 ± 1,90	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	2,18 ± 0,05	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	0,8 ± 0,5
Лактат (мкмоль/л)	3,07 ± 2,30	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	3,3 ± 1,4	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1,35 ± 0,61
МДА (мкмоль/л)	35,93 ± 23,90	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	5,20 ± 1,18	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1,50 ± 0,75
Каталаза (мккат/л)	52,56 ± 0,70	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	58,5 ± 35,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	74,50 ± 1,37
Восстановленный глутатион (мкмоль/л)	1508,38 ± 0,91	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1666,5 ± 359,9	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1650,00 ± 1,26
Холинэстераза (ЕД/л)	3096,59 ± 0,30	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	2055,0 ± 254,1	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	9551,00 ± 2,05
Глутатионпероксидаза (Мм/мин · л)	23,39 ± 1,25	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	10,850 ± 0,349	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	18,70 ± 1,32
Прокальцитонин (μг/л)	0,103 ± 0,200	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1,605 ± 3,210	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,50 ± 0,16
СРБ (мг/л)	5,81 ± 2,30	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	34,80 ± 13,92	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	2,5 ± 0,5

Примечания: p_1 — показатель достоверности по отношению к показателям у здоровых лиц; p_2 — показатель достоверности по отношению к предыдущей группе.

2. Повышение в сыворотке содержания продуктов ПОЛ, а также активности ферментов детоксикации активных форм кислорода является неспецифическим тестом эндотоксикоза.

3. Показатели ПОЛ, окислительного стресса, эндотоксинемии повышены в группе больных с высоким риском развития инфекции (2-я группа), что доказывает существенную взаимосвязь между инфекцией и ПОЛ, окислительным стрессом и эндотоксинемией у больных ЦП.

4. Необходимо дальнейшее исследование с целью выявления более четких закономерностей. Своевременное обследование больных и выявление признаков эндотоксинемии позволяет предупредить развитие инфекционных осложнений ЦП и увеличить показатели выживаемости.

Домашенко О.М., Максимцева Н.В.,
Панієва Д.С., Попова Д.М.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького
Центральна міська клінічна лікарня № 1, м. Донецьк

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Резюме. Існує взаємозв'язок між інфекцією і вираженістю ендотоксинемії у хворих на цироз печінки (ЦП). Бактеріальний або вірусний агент, проникаючи в організм хворого на ЦП, запускає каскад імунферментних реакцій, внаслідок яких вивільняються цитокіни, які, в свою чергу, призводять до активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), викликаючи ендотоксинемію і оксидативний стрес. Для виявлення закономірностей між наявністю інфекції та ступенем ендотоксинемії у пацієнтів з цирозом печінки хворі були розділені на 2 групи методом кластерного аналізу. Досліджували рівні аміаку, лактатдегідрогенази, середньомолекулярних пептидів, холінестерази, лактату, малонового діальдегіду, каталази, відновленого глутатіону, глутатіонпероксидази. Показники ПОЛ, окислювального стресу, ендотоксинемії підвищені у групі хворих із високим ризиком розвитку інфекції (2-га група), що доводить суттєвий взаємозв'язок між інфекцією і ПОЛ, окислювальним стресом і ендотоксинемією у хворих на ЦП. Необхідно подальше дослідження з метою виявлення більш чітких закономірностей. Своєчасне обстеження хворих і виявлення ознак ендотоксинемії дозволяє попередити розвиток інфекційних ускладнень ЦП і збільшити показники виживання. Однак виявлені закономірності потребують подальшого дослідження.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, ендотоксинемія, цироз печінки.

Список литературы

1. *Acute-on-chronic liver failure* / R. Jalan, P. Gines, J.C. Olson, R.P. Mookerjee, R. Morean, G.G. Tsao, V.A.P.S. Kamath // *EASL Journal of hepatology*. — 2012.

2. *Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of Asian Pasific Association for study of the liver* / S.K. Sarin, A.K.J.A. Almeida, Y.K. Chawla // *Sheung Tat Fan*. Received: 17 June 2008/Accepted: 26 September 2008.

3. *Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications* / P. Bellot, R. Frances, J. Such // *Official journal of the international association for the study of the liver*. Received 12 April 2012 / Accepted 27 August 2012.

4. Papp M. et al. // *Liver Int.* — 2012 Apr. — № 32(4). — P. 603-1.

Получено 11.01.15 ■

Domashenko O.N., Maksimtseva N.V.,
Panijeva D.S., Popova D.M.
Donetsk National Medical University named after M. Horkyi
Central City Clinical Hospital № 1, Donetsk, Ukraine

ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Summary. There is a relationship between infection and the severity of endotoxemia in patients with liver cirrhosis (LC). Bacterial or viral or agent, penetrating the body of a patient with LC, triggers a cascade of immune-enzymatic reactions resulting in the release of cytokines, which in turn lead to the activation of lipid peroxidation (LP) causing endotoxemia and oxidative stress. To identify patterns between the presence of infection and the degree of endotoxemia in patients with liver cirrhosis, they were divided into 2 groups using the method of cluster analysis. We investigated the levels of ammonia, lactate dehydrogenase, medium molecular weight peptides, cholinesterase, lactate, malondialdehyde, catalase, reduced glutathione, glutathione peroxidase. Parameters of LP, oxidative stress, endotoxemia increased in patients at high risk of infection (group 2), which proves the essential correlation between infection and LP, oxidative stress and endotoxemia in patients with LC. Further research is needed to identify more precise patterns. Timely examination of patients and identifying signs of endotoxemia can prevent the development of infectious complications of LC and increase survival rates. However, the identified patterns require further study.

Key words: lipid peroxidation, endotoxinemia, liver cirrhosis.