

## МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА МІСЦЕ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННО ІНТОКСИКАЦІ ПРИ АЛКОГОЛЬНИХ ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА МІСЦЕ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННО ІНТОКСИКАЦІ ПРИ АЛКОГОЛЬНИХ ЦИРОЗАХ ПЕЧІНКИ – Алкогольні цирози печіни (АЦП) залишаються актуальною проблемою сьогодні, оскільки має важливе медико-соціальне значення. За даними світової та вітчизняної статистики, відзначається тенденція до зростання кількості хворих на алкогольний цироз печіни. Алкоголізм незмінно знаходиться в першій п'ятірці причин смертності у чоловіків як в Україні, так і в США. У механізмах прогресування АЦП відіграє важливу роль синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ).

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И МЕСТО СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ – Алкогольные циррозы печени (АЦП) остаются актуальной проблемой сегодня, поскольку имеет важное медико-социальное значение. Данные мировой и отечественной статистики отмечают тенденцию к увеличению количества больных алкогольным циррозом печени. Алкоголизм неизменно остается в первой пятёрке причин смертности у мужчин Украины и США. У механизмах прогрессирования АЦП важную роль играет синдром эндогенной интоксикации (ЭИ).

MECHANISM OF FORMATION AND PLACE OF SYNDROME ENDOGENIC INTOXICATION DURING ALCOHOLIC CIRRHOSIS OF LIVER – Alcoholic cirrhosis of liver (ALC) stay actually problem for today. From data of world and domestic statistic is marked tendency to growth of amount of patients by the alcoholic cirrhosis of liver. Alcoholism is in the first five's of reasons of death rate both in Ukraine and in the USA. In the mechanisms of progress ALC plays an important role syndrome of endogenous intoxication (EI).

**Ключові слова:** алкогольний цироз печіни, синдром ендогенної інтоксикації, ендотоксини.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, синдром эндогенной интоксикации, эндотоксин.

**Key words:** alcoholic cirrhosis of liver, syndrome of endogenous intoxication, endotoxins.

**ВСТУП** За останні 20 років згідно з даними ВООЗ спостерігається чітка тенденція до росту смертності населення від захворювань печіни. Частота АЦП серед усіх ЦП, за даними різних авторів різних країн, коливається від 40-50 % до 70-80 % [1, 3, 5, 9]. В Україні у 2002 році в структурі поширеності розладів психіки та поведінки внаслідок вживання психоактивних речовин хронічні алкогольні синдроми склали 1352,13 на 100 тис. населення (86,3 % від усієї групи), а середньоукраїнський показник смертності від алкогольного цирозу печіни (АЦП) – кінцевої ланки алкогольної хвороби печіни (АХП) – у 2001 році становив 4,5 проти 3,7 на 100 тис. населення у 2000 році [1]. Абсолютний показник у 2004 році (18063 смертей від ЦП) був найвищим за всю історію України [1]. Актуальність проблеми зумовлена мало- та безсимптомністю клініки, складністю діагностики на ранніх стадіях, відповідно низькою ефективністю лікувальних заходів та тяжкістю прогнозу даної патології [1, 3].

Доведено, що хронічне зловживання алкоголем зумовлює розвиток синдрому ЕІ. У хворих на АЦП підвищується проникність слизової оболонки тонкої

кишки до макромолекул бактеріальних токсинів. Останні активують печінкові макрофаги і сприяють вивільненню цитокінів [1]. Зростання ступеня ендотоксемії стимулює процеси фібротизації печіни, тим самим зумовлює прогресування печінкової патології, погіршує загальний стан пацієнтів, знижує ефективність лікувальних заходів.

Метою роботи є вивчення механізмів формування синдрому ЕІ, структури ендотоксинів, компенсаторних реакцій організму, ефективності препарату "Адаптол" при АЦП.

У природі ще не з'ясовані аналоги бактеріальних ендотоксинів, які б запускали в організмі людини каскад реакцій на усіх рівнях – від молекулярного і до рівня організму в цілому. Відомо, що ендотоксини є структурними компонентами клітинної стінки грамнегативних бактерій і виділяються тільки при їх лізисі. Основні біологічні властивості ендотоксинів характерні хімічно ізольованим ліпополісахаридам (ЛПС), тому в багатьох наукових дослідженнях терміни "ендотоксин" та "ліпополісахарид" розглядають як синоніми. Проте з точки зору хімічного складу на відміну від ендотоксинів ЛПС не містить білкового компоненту.

ЛПС, як складний комплекс біополімерів, поєднує у собі три різні області: гідрофільну (О-специфічні антигенні одиниці), центрального ядра (R-core) та ліпідного комплексу. Основними компонентами макромолекулярного комплексу ендотоксинів є полісахариди, ліпіди та пептиди. Активний токсичний центр представлений ліпідом А (рис. 1).

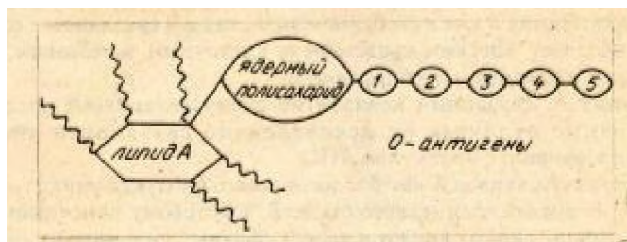


Рисунок 1. Структура бактеріального ліпополісахариду.

Полісахариди відіграють важливу роль у серологічній специфічності бактерій, індукують розвиток гіперчутливості організму при повторній дії. Відмічено, що гіперчутливість до ендотоксинів зумовлена синтезом їх кишковою флорою та надходженням у внутрішнє середовище через кишковий бар'єр при дисфункціях кишечника. Пептиди підвищують імуногенність ендотоксинів. Отже, ендотоксини володіють подвійною токсичністю: первинна зумовлена безпосереднім впливом, вторинна – гіперчутливістю, яка, напевно, має імунну природу. Ліпід А є тропним до гуморальних та клітинних мішеней з розвитком низки негативних для організму реакцій.

Факторами захисту організму від ендотоксинів, які виділяються кишковою мікрофлорою є: неушкоджений епітеліальний покрив із щільними міжепітеліальними зв'язками, постійна секреція слизу, евакуаційна функція, місцеві захисні фактори: соляна кислота, кишкові ензими та функціонує лімфоретикулярна тканина.

Іншим, не менш важливим фактором зміни бар'єрної функції кишечника, є зміни регіонарного кровообігу. Проте ендотоксини можуть потрапляти в кров не тільки через воротну вену, але й шляхом лімфатично циркулює у грудну протоку і далі у порожнисту вену.

Під ендогенною інтоксикацією (EI) розуміють поліетіологічний та поліпатогенетичний синдром, який характеризується накопиченням в тканинах та біологічних рідинах ендотоксинів або ендогенних токсичних субстанцій (ЕТС) – надлишку продуктів нормального чи спотвореного обміну речовин [2]. EI являє собою складний багатокомпонентний процес, що включає:

- джерело токсинів, яке забезпечує утворення ЕТС;
- біологічні бар'єри;

- механізми транспортування ендотоксинів до клітин-мішеней;
- механізми депонування, нейтралізації продуктів;
- ефektorні відповіді на інтоксикацію у вигляді вторинно токсично агресії, коли EI значною мірою втрачає свою специфічність.

Сучасні уявлення про природу й механізми EI вказують на те, що це складний багатоступінчастий, здатен до прогресування патологічний процес. Характерним для нього є фазовий перебіг – від початково токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу, як типового патологічного процесу різної тяжкості. Ендотоксемія призводить до пошкодження гепатоцитів аж до некрозу. Це зумовлено фіксацією ендотоксину на специфічних рецепторах мембрани гепатоцита, наступним зв'язуванням комплексу та гепатоцитолізом. Інший механізм полягає у активації ендотоксином клітин Купфера та індукції у них агресивності по відношенню до гепатоцитів. Важливу роль у пошкодженні печінки відіграють і системні гемодинамічні зміни, які властиві ендотоксикозу, супроводжуються застоєм крові у гепатопортальному басейні (рис. 2).

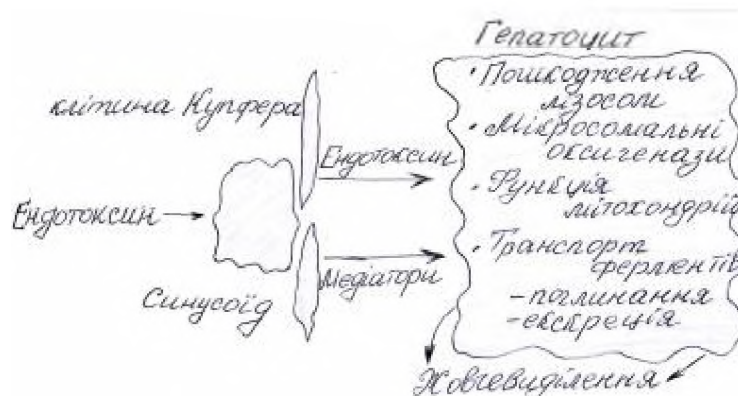


Рисунок 2. Взаємодія ендотоксинів з гепатоцитами.

Хоча EI поліетіологічна, можна виділити наступні первинні механізми розвитку:

1. Продукційний (обмінний), зумовлений надмірним утворенням ендотоксинів.
2. Резорбційний, коли проходить резорбція токсинів із вогнища інфекції.
3. Реперфузійний, при потрапленні у системний кровотік ЕТС із тривало ішемізованих тканин.
4. Ретенційний, при якому накопичення ЕТС проходить внаслідок порушення їх виділення органами детоксикації.
5. Інфекційний, в результаті потраплення мікроорганізмів, продуктів їх обміну, розпаду із джерел інфекції або шляхом транслокації х контамінованого шлунково-кишкового тракту.

У розвитку ендотоксикозу можуть брати участь послідовно чи одночасно декілька механізмів утворення ЕТС.

Для АЦП притаманний продукційний та поєднання його з інфекційним механізмом.

Ендогенна інтоксикація може бути спричинена токсичними продуктами, що утворюються в організмі при гострих чи хронічних соматичних захворюваннях,

інфекціях. До ендотоксинів, які накопичуються в організмі та зумовлюють EI, відносять хімічні речовини різної природи: продукти катаболізму амінокислот, жирів (γ-оксимасляна кислота, ацетальдегід), активні білки, серотонін. Джерелами ендотоксемії можуть бути продукти нормального обміну речовин у високих концентраціях (лактат, білірубін, креатинін, сечовина), речовини спотвореного обміну у високих концентраціях (аміак, альдегіди), антигени. Вищезгадані хімічні речовини утворюються під впливом етанолу в організмі та в процесі прогресування АЦП.

На початкових етапах патогістологічного процесу формується комплекс патохімічних зрушень, які інспірують зміни внутрішньоклітинного гомеостазу та гомеостатичних зв'язків між клітинами органів та тканин. Отанні і стають біохімічною основою формування ендотоксикозу. Генералізація цього процесу відбувається внаслідок масивного надходження токсичних продуктів з первинних вогнищ ураження і гуморального перерозподілу їх, головним чином з течією лімфи і крові, в органах і тканинах організму. Долаючи опір мембранних та транскapілярних бар'єрних механізмів, токсини пошкоджують переважно на нейроендокринному рівні регу-

ляторні системи організму. Функція останніх залежить від морфофункціонального стану нервово та імунно систем, напруженості адаптивних нейрогормональних структур, активності мембранопротекторних механізмів, рівня чутливості та толерантності тканин до впливу тих чи інших токсичних агентів [1, 2]. Власне, від ефективності й ресурсів антитоксичних механізмів як на рівні органів та тканин, так і всього організму залежить від формування ЕІ. При достатньому рівні адаптивних механізмів організм у стані протистояти натиску токсичного впливу. У разі функціонально неспроможності антитоксичних та регуляторних систем в організмі наростає вміст ендогенних продуктів. Внаслідок порушення захисних механізмів цей процес із місцевого трансформується у загальний. Його інтенсифікація на фоні глибоких порушень структури і функції імунно системи призводить до декомпенсації регуляторних систем і зниження резистентності організму.

Токсичні продукти проникають у незмінені, відносно інтактні клітини, викликаючи в них порушення метаболізму. Це супроводжується масивним вивільненням внутрішньоклітинних біологічно активних речовин переважно вазоактивного спрямування. Розподіл останніх у тканинах на фоні некерованого збільшення в організмі токсичних метаболітів здатний відіграти

фатальну роль тригерного механізму в загальній генералізації патологічного процесу. При цьому глибокі розлади регуляції провідних функцій організму ведуть до пошкодження біологічних бар'єрів, всмоктування з шлунково-кишкового тракту неперетравлених, практично не змінених продуктів. Все це в кінцевому результаті різко погіршує загальний стан організму і веде до його значно дезінтеграції.

Отже, розвиток синдрому ЕІ в основному відбувається за законами аутокаталітичного процесу, зумовлений чисельними взаємопов'язаними хибними патогенетичними колами, спричиняє прогресування АЦП.

Виходячи з механізмів формування синдрому ЕІ, виправданим є застосування препарату "Адаптол" з антиоксидантними, адаптогенними властивостями, також як мембраностабілізатора.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 45 пацієнтів на алкогольний цироз печінки, рандомізованих за статтю та віком, які знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ТМКЛ № 2 у 2009 р.

Середній вік хворих становив ( $57 \pm 4,2$ ) роки, серед осіб чоловічої статі ( $52 \pm 5,1$ ) роки, жіночої – ( $59 \pm 6,3$ ) роки (рис. 3, 4).

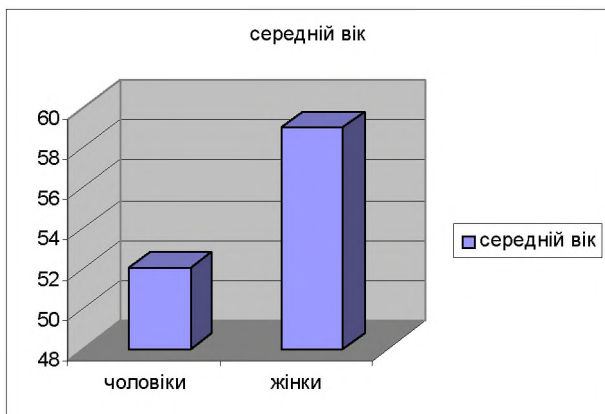


Рисунок 3. Розподіл хворих за віком.

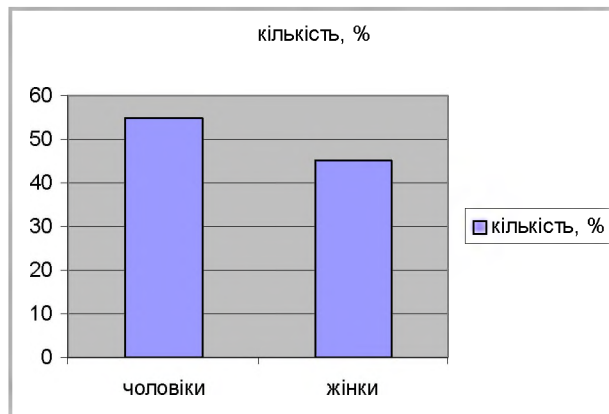


Рисунок 4. Розподіл хворих за статтю.

У загальній популяції чоловіки становили близько 60 %, жінки – 40 %.

Діагноз поставлено, керуючись класифікацією Міжнародно робочої групи і Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994) та МКХ-10. Враховуючи клініко-анамнестичні та лабораторно-інструментальні дані щодо виявлення стигм хронічно алкогольно інтоксикації діагностований ЦП алкогольно етіології, та виставлено стадію компенсації за Чайлдом-П'ю. У групі жінок переважила стадія субкомпенсації (клас В за Чайлдом-П'ю), тоді як у чоловічій групі – стадія декомпенсації захворювання (клас С за Чайлдом-П'ю) (рис. 5).

Для діагностики синдрому ЕІ використали показники, які охоплюють всі ланки синдрому, а саме: СМП – показник стадії ендотоксемії, формалізовані інтегративні показники (ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові) – стадії ендотоксикозу, ЦІК як показник вторинно імунно супресії при даному синдромі.

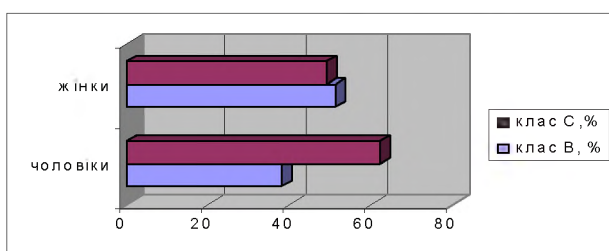


Рисунок 5. Розподіл хворих за стадіями компенсації процесу (класами за Чайлдом-П'ю).

Всіх хворих розділили на дві групи залежно від лікувального комплексу.

Перша (I) – група порівняння (30 пацієнтів) отримали загальноприйнятту терапію згідно з протоколами лікування: дієтичне харчування (дієта № 5), препарати розторопші по 2 таблетки 3 рази на добу, дезінтоксикаційну терапію (0,9 % розчин натрію хлориду 200,0),

сечогінні та ферменти за показаннями, вітаміни групи В протягом 2 тижнів.

Друга (II) – група основна (15 пацієнтів) отримали базисну терапію. Додатково адаптол у дозі 500 мг двічі на день протягом 14 днів.

Група контролю становила 20 практично здорових осіб (ПЗО).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ** Рівень досліджуваних показників у обох групах до лікування достовірно не відрізнявся ( $p < 0,05$ ), дані представлені у табл. 1.

**Таблиця 1. Показники синдрому EI у групах до лікування**

Показник (M±m)	Група	
	АЦП, n=45	ПЗО, n=20
ЛПІ	1,89±0,15*	0,680±0,13
ІЗЛК	2,90±0,26*	1,9±0,3
СМП, ум. одн	582,44±20,78*	334,12±2,46
ЦІК, ум. одн	407,63±21,92*	60,90±1,54

Примітка. 1.\* – різниця між показниками в АЦП та ПЗО групах статистично достовірна,  $p < 0,05$ .

Аналіз таблиці показав достовірні зміни показників синдрому EI, порівняно з групою контролю. Рівень показників СМП, ІЗЛК, ЛПІ був у 1,7, 1,5 та 2,8 раза відповідно збільшений, ніж у пацієнтів ПЗО ( $p < 0,05$ ). Це

свідчить про глибокі зміни синдрому EI, який має місце при АЦП та поглиблює розлади у механізмах розвитку даного захворювання. Рівня ЦІК перевищував контроль у 67 разів ( $p < 0,05$ ), свідчить про розвиток значного дисбалансу та вторинно імунно супресії при АЦП.

Проведений кореляційний зв'язок між показниками інтенсивності синдрому EI та основними маркерами цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів у хворих на АЦП. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом СМП, ІЗЛК, ЛПІ, ЦІК у крові та рівнем білірубінемі ( $r = 0,528$ ;  $r = 0,481$ ;  $r = 0,503$ ;  $r = 0,475$ ;  $p < 0,05$ ); активністю АЛТ ( $r = 0,413$ ;  $r = 0,401$ ;  $r = 0,460$ ;  $r = 0,457$ ;  $p < 0,05$ ); активністю АСТ ( $r = 0,642$ ;  $r = 0,625$ ;  $r = 0,539$ ;  $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ); активністю ЛФ ( $r = 0,402$ ;  $r = 0,598$ ;  $r = 0,603$ ;  $r = 0,666$ ,  $p < 0,05$ ). Це свідчить про вплив синдрому EI на прогресування АЦП та розвиток фатальних ускладнень АЦП – кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, печінково-клітинно недостатності.

Отримані дані свідчать про необхідність включення у комплекс лікувальних заходів препарату з імуномодулюючими, антиоксидантними, адаптогенними властивостями, як "Адаптол".

Внаслідок отриманого курсу терапії відмічено позитивну динаміку в обох лікувальних групах. Проте у осіб з друго (основно) групи відмічено достовірне покращання показників синдрому EI порівняно з першою (порівняльною) (рис. 6, 7).

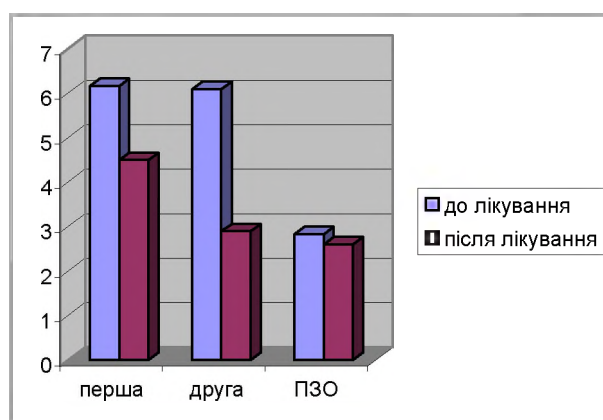
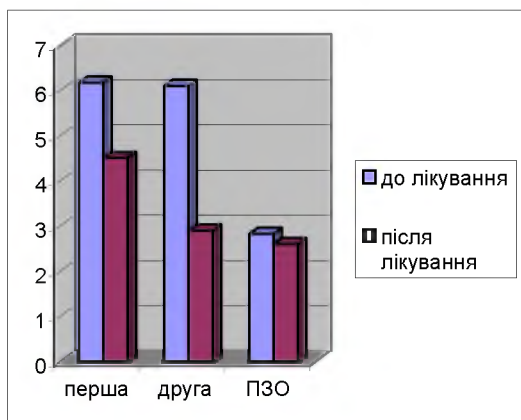


Рисунок 6. Динаміка змін ІЗЛК, ЛПІ у групах до та після лікування.

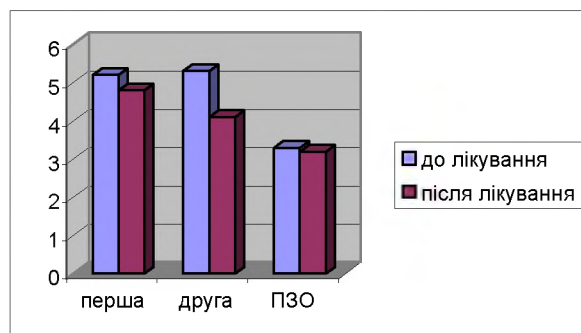
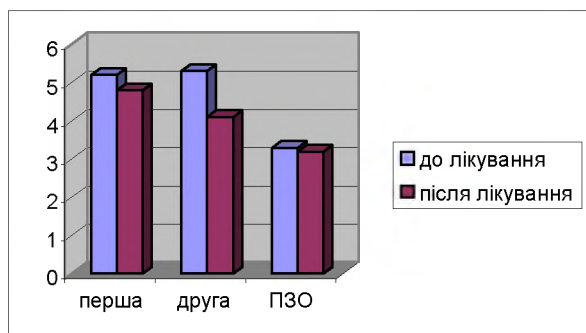


Рисунок 7. Динаміка змін СМП, ЦІК у групах до та після лікування.

**ВИСНОВОК** 1. У даній статті розкриті причини, фактори розвитку, механізми формування синдрому ЕІ в цілому та при АЦП.

2. Показано, що даний синдром поглиблює механізми розвитку ЦП алкогольно етіологі, зумовлює прогресування захворювання, як наслідок розвиток фатальних ускладнень АЦП – кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, печінково-клітинно недостатності.

3. Доведено ефективність препарату “Адаптол” при АЦП, який має позитивний вплив на синдром ЕІ та запобігає розвитку ускладнень АЦП.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: Клинические очерки / Под ред. Н.Б. Губергриц, Н.В. Харченко. – Киев, 2009. – 180 с.

2. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Демьяненко В.В. и др. Исследовательские приемы эндогенной интоксикации организма.

Методические рекомендации МЗ Украины. – К., 1998. – С.1-31.

3. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6 (32). – С. 4-9.

4. Быкова А.А. Иммунные и аутоиммунные эффекты этанола / А.А. Быкова, Н.С. Сединина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – № 6. – С. 60-63.

5. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М., 2005. – 536 с.

6. Василенко В.Х. Алкоголизм и пищеварительный тракт // Клини. мед. – 1986. – Т. 64, № 6. – С. 122-128.

7. Громашевская Л.Л. “Средние молекулы” как один из показателей метаболической интоксикации в организме / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.

8. Farren C.K., Tipton K.F. Trait markers for alcoholism: clinical utility // Alcohol and alcoholism. – 1999. – Vol. 34, № 5. – P. 649-665.

9. Iredale J.P. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments // Br. Med. J. – 2003. – Vol. 327, № 7407. – P. 143-147.

Отримано 28.12.09.