

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ У ДЕТЕЙ

УДК 616.36—002.2—053.2/5:577.3

Поступила 28.03.2011 г.



И.В. Садовникова, д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Представлены современные данные о механизмах эндогенной интоксикации при хронических заболеваниях печени в детском возрасте, характере взаимоотношений компонентов эндотоксикоза и функциональной системы детоксикации, нарушениях детоксицирующей функции печени. Установлены различные механизмы формирования эндогенной интоксикации (в зависимости от этиологии заболеваний печени) и особенности метаболической защиты в детском возрасте.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, токсические гепатиты, метаболическая защита.

English

Clinical manifestations of endogenous intoxication and the mechanisms of metabolic protection of the body in chronic hepatitis in children

I.V. Sadovnikova, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Hospital Pediatrics

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

There have been presented modern knowledge of the mechanisms of endogenous intoxication in chronic hepatic diseases in children, the character of relations of the components of endotoxycosis and functional system of detoxication, the disorders of detoxicating hepatic function. There have been stated various mechanisms of endogenous intoxication depending on the etiology of hepatic diseases and the characteristic of metabolic protection of childhood.

Key words: chronic viral hepatitis, toxic hepatitis, metabolic protection.

Согласно современным представлениям, соотношение клинических проявлений и патогенетической основы заболевания уподобляется айсбергу, вершина которого возвышается над поверхностью водораздела в виде клинической манифестации, а основная масса метаболических и структурных преобразований, представляющих его патогенетическую основу, располагается под водой [1—5]. В этом свете развитие эндогенной интоксикации организма следует рассматривать как результат воздействия патогенетических детерминант нозологических форм поражения печени.

Выделяют следующие механизмы возникновения эндогенной интоксикации: 1) продукционный, или обменный, обусловленный избыточной продукцией эндогенных токсических субстанций (разлитой перитонит, острый панкреатит, острая пневмония); 2) резорбционный, когда происходит резорбция токсических веществ из ограниченного очага инфекции, распада тканей (кишечная непроходимость, флегмоны мягких тканей, абсцессы и т.д.) [6]; 3) реперфузионный, при котором в

системный кровоток поступают вещества, накопившиеся в длительно ишемизированных тканях, а также выделившиеся из клеток этих тканей при их повреждении активным кислородом и избытком свободных радикалов на фоне несостоятельности антиоксидантной защиты (шок, реперфузионный синдром, операции с применением аппарата искусственного кровообращения и т.д.); 4) ретенционный, при котором накопление эндогенных токсических продуктов происходит в результате нарушения их выведения естественными органами детоксикации (острая почечная и печеночная недостаточность); 5) инфекционный, который возникает в результате поступления микроорганизмов, продуктов их обмена и распада из очага инвазивной инфекции или путем транслокации из извращенно контаминированного желудочно-кишечного тракта.

В формировании эндотоксикоза могут участвовать несколько механизмов образования токсических субстанций и накопления их во внутренней среде организма. Основным поставщиком патогенных токсинов

Для контактов: Садовникова Ирина Вячеславовна, тел. моб. +7 951-901-20-85; e-mail: irina_rux@mail.ru.

является катаболизм белков. Ими становятся перекисные соединения, образующиеся вследствие недостаточности функционирования антиоксидантной системы [7]. Не меньшее патогенное значение имеют продукты превращения жиров и так называемые физиологически активные вещества (аденил-нуклеотиды, гистамин, серотонин, кинины, цитокины), выделяющиеся в значительных количествах при повреждении тканей и клеток, а также бактериальные токсины.

В связи с этим представляет интерес определение компенсаторных возможностей функциональной системы детоксикации (ФСД) при разных формах гепатитов и стадий развития компенсаторных проявлений метаболизма.

Характер взаимоотношений компонентов эндогенной интоксикации и функциональной системы детоксикации определяет направленность развития эндотоксикоза. На стадии компенсации система детоксикации полностью нейтрализует токсическую нагрузку, на стадии напряжения скорость наработки токсических субстанций совпадает с максимальными ее возможностями, на стадии субкомпенсации наработка токсических субстанций определенно превышает возможности функциональной системы детоксикации. И, наконец, на стадии декомпенсации развивается ее несостоятельность и появляются жизнеугрожающие метаболические и функциональные нарушения.

Одним из механизмов метаболической защиты организма от патогенного воздействия токсикантов является усиление детоксицирующей функции печени, направленной на биотрансформацию чужеродных соединений, включая лекарственные вещества, и участвующей в метаболизме многих физиологически активных эндогенных субстратов [8].

Установлено, что детоксикация ксенобиотиков реализуется посредством двух фаз биотрансформации. Первая из них осуществляется монооксигеназной системой печени, центральное место в которой занимает цитохром P-450, «встроенный» в эндоплазматический ретикулум гепатоцитов [9]. Микросомальное гидроксилирование липофильных субстратов, протекающее в мембранах эндоплазматического ретикула, обеспечивает биотрансформацию гидрофобных веществ до полярных водорастворимых метаболитов, выводимых почками. Чрезвычайно важна роль второй фазы биотрансформации ксенобиотиков — фазы конъюгации, в ходе которой образуются парные соединения в результате взаимодействия токсических веществ экзогенного и эндогенного происхождения с некоторыми аминокислотами. Образующиеся вещества становятся растворимыми и легче выводятся из организма. В детоксикации задействованы и процессы транссульфирования, в результате которых токсический цианид превращается в нетоксический тиоцианид. Превращению в менее активные и легко выводимые из организма формы подвергаются и высокоактивные гормоны. Примером детоксикации вредных для организма веществ эндогенного происхождения становится синтез мочевины, нейтрализующей агрессивное действие аммиака. В процессе его реализации патогенные метаболиты,

сформировавшиеся под действием микросомальных оксигеназ, вступают в реакции конъюгации с образованием фармакологически неактивных продуктов, легко экскретирующихся из организма. Одним из важнейших ферментов, катализирующих реакции конъюгации, является глутатион-S-трансфераза.

Динамика ферментативной активности систем детоксикации позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания и корректировать терапевтическую тактику [10]. Ослабление детоксицирующей функции при хроническом гепатите проявляется замедлением первой фазы биотрансформации ксенобиотиков, недостаточной активацией второй и дисбалансом между ними с преобладанием нарушений первой фазы над нарушениями второй. Важная роль в биотрансформации ксенобиотиков отводится индукции (появлению) специальных ферментных систем. Их синтез осуществляется в микросомах гепатоцитов. Относятся они к оксидазам со смешанной функцией (НАД-Н-цитохром-редуктаза).

Метаболическую защиту постоянства внутренней среды (структурную составляющую гомеостаза) от соматических мутаций и от экзогенных патогенетических факторов обеспечивает иммунная система [11, 12]. Ее компоненты осуществляют контроль за генетическим постоянством клеточного состава. Мутационный процесс порождает в организме человека миллионы аномальных клеток и клоны клеток, которые становятся чужими для организма. Мутации структурных генов приводят к синтезу белков, аминокислотная последовательность которых отличается от генетической последовательности, характерной для каждого индивида. Осуществляя их распознавание и элиминацию, структурные звенья иммунной системы поддерживают генетический гомеостаз в пределах конкретного организма, формируя иммунный ответ против антигена. При возникновении нового антигена появляется клон иммунных клеток, способный к отторжению мутантных клеток и элиминации (удалению) их из организма.

По механизму реализации иммунных реакций различают гуморальный и клеточный иммунитет (иммунитет памяти и толерантности), по направленности — аутоиммунный, антиинфекционный, трансплантационный, противоопухолевый иммунитет; по происхождению — приобретенный, врожденный, пассивный [13].

Развитие иммунного ответа во времени представлено последовательной сменой нескольких процессов [14]: узнавание рецепторами клеток доиммунного воспаления (развитие доиммунного воспаления) → представление главного комплекса гистосовместимости с пептидами, Т-лимфоцитами (узнавание поврежденного «чужого») → развитие иммунного ответа (пролиферация лимфоцитов и продукция ими противовоспалительных цитокинов или эффекторных молекул) → миграция иммунных лимфоцитов в ткани, пораженные патогеном, с развитием иммунного воспаления, деструкции этих тканей.

Зарегистрировано несколько критических периодов состояния иммунной системы, когда преимущественно гуморальное звено испытывает функциональный дисбаланс (период новорожденности, первое полугодие,

первый год жизни, 4—6-й год и подростковый период). С возрастом наступает прогрессивное угнетение всех звеньев иммунной системы, что в значительной степени предопределяется гормональным дисбалансом. При этом более подвержено изменениям Т-звено иммунной системы человека, что обусловлено возрастной эволюцией вилочковой железы с подавлением тимусзависимого звена иммунитета.

В ходе проведенных нами исследований установлено, что клиническое течение воспалительных поражений печени определяется интенсификацией процессов липопероксидации с нарушением перекисного гомеостаза в результате снижения метаболической защиты у больных детей, что приводит к развитию эндогенной интоксикации; она приобретает системный характер вследствие поступления токсикантов из очага поражения в кровеносное русло и выражается клинически в виде проявлений астено-вегетативного, диспептического, болевого синдромов и гепатомегалии, функционально — повышением веществ низкой и средней молекулярной массы в крови и моче [15, 16].

Развитие эндотоксикоза под действием продуктивно-реперфузионного механизма приобретает системный характер при лекарственном гепатите, при отравлении грибами и механической травме печени; при хронических вирусных гепатитах и токсических гепатитах, индуцированных укусами ядовитых змей, ожоговой травмой и асфиксией новорожденных.

Метаболическая защита детского организма ослаблена разбалансированностью I и II фаз биотрансформации ксенобиотиков, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов, изменением физико-химических свойств в системе гемостаза. Увеличение содержания гамма-глобулинов, циркулирующих иммунных комплексов при хронических вирусных гепатитах отражает аутосенсбилизацию под воздействием продуктов липопероксидации.

Литература

1. *Ильянкова А.А., Крель П.Е.* Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений НСУ-инфекции. РЖГГК 2001; 3: 11.
2. *Рослый И.М., Абрамов С.В.* Особенности биохимической адаптации при вирусных гепатитах. Эпид инф бол 2004; 4: 45—48.
3. *Хазанов А.И.* Изменения и уточнения клинических оценок в дифференциальной диагностике желтух. РЖГГК 2004; 2: 22.
4. *Stephen A. Harrison.* Повышение активности печеночных ферментов и жировая дистрофия печени. J Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009; 2(3): 232—235.
5. *Подымова С.Д., Садовникова И.В.* Патогенетические основы лекарственного гепатита у детей, вызванного приемом депакина. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2009; 8: 30—35.
6. *Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В.* Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях разных локализаций. Анест и реан 2005; 6: 25—29.
7. *Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ельков А.Н.* Современные подходы к изучению патогенеза эндогенной интоксикации при острых экзогенных отравлениях. Анест и реан 2005; 6: 19—25.
8. *Dean M. Robinson, Lesley L. Scott, Grey L. Plosker.* Entecavir. A review of its use in chronic hepatitis B. Drugs 2006; 66(12): 1605—1622.
9. *Митрикова Л.Ц., Климова Е.А., Ющук Н.Д.* Растворимый антиген в сыворотке крови больных острыми гепатитами С. Эпид инф бол 2004; 3: 34—36.
10. *Johnston S.D. et al.* A comparison of antibodies to tissue transglutaminase with conventional serological tests in diagnosis of coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15(9): 1001—1004.
11. *Mazzarella G. et al.* An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in in vitro cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients. Gut 2003; 52: 57—62.
12. *Wang C., Deubner H., Shuhart M. et al.* High prevalence of significant fibrosis in patients with immunotolerance to chronic hepatitis B infection. Hepatology 2005; 42: 573A.
13. *Fasano A.* Systemic autoimmune disorders in celiac disease. Current Opinion in Gastroenterology 2006; 22(6): 674—679.
14. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. М: Мир; 2000; 582 с.
15. *Садовникова И.В.* Синдром эндогенной интоксикации в детском возрасте. Гепатология 2003; 5: 21—24.
16. *Садовникова И.В.* Коррекция процессов детоксикации при хронических гепатитах у детей. Нижегородский мед журнал 2006; 8: 77—81.