



## СИНДРОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

*Кузнецов П. Л., Борзунов В. М.*

ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России

*Кузнецов Павел Леонидович*

*E-mail:kupal@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы по механизмам развития синдрома эндогенной интоксикации. Даны различные определения синдрома эндогенной интоксикации, фазы патогенеза, основные механизмы его развития. Дана характеристика эндотоксических субстанций, их влияние на организм в целом и на органы детоксикации в частности. Показана основная роль печени в детоксикации организма и нарушение ее функций при поражении вирусами гепатитов. Описаны методы диагностики синдрома эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит; эндогенная интоксикация; патогенез.

### SUMMARY

This paper presents a review of the literature on the mechanisms of development the syndrome of endogenous intoxication. Given the different definitions the syndrome of endogenous intoxication, the phase of pathogenesis, the basic mechanisms of its development. The characteristic of endotoxic substances, their effects on the body as a whole and on the organs of detoxification, in particular. It is shown that the main role of the liver to detoxify the body and its functions in violation of the incidence of virus hepatitis. The methods of diagnosis of the syndrome of endogenous intoxication.

**Keywords:** viral hepatitis; endogenous intoxication and pathogenesis.

### ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях приоритетным направлением научных исследований является расшифровка патогенетических аспектов интоксикационного синдрома как универсального синдрома комплекса, выраженность которого выступает критерием тяжести заболевания и определяет его исход. Эндогенная интоксикация организма является звеном общего синдрома интоксикации, сопутствует многим заболеваниям и нередко является основной причиной смертельных исходов [1]. Наряду со специфическими чертами, присущими той или иной нозологической форме, заболевания, протекающие с синдромом эндотоксемии, имеют много общих биохимических и патофизиологических механизмов [2].

Определение синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) данное В. К. Гостищевым: «Синдром эндогенной интоксикации — это клинический комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленный накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов — продуктов естественного обмена в аномально высоких концентрациях, медиаторов воспаления, экзо- и эндотоксинов, продуктов клеточной и белковой деградации и др.». Таким образом, данный синдром рассматривается как полиэтиологичный и полипатогенетичный, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций (ЭТС) — избытка продуктов нормального или извращенного (патологического)

обмена веществ или клеточного реагирования [3]. Эндотоксикоз — сложный многофакторный аутокаталитический процесс, приобретающий с течением времени универсальный характер, зависящий от запустивших его механизмов. Повреждающими агентами становятся несбалансированно действующие биологически активные вещества, которые приобретают свойства ЭТС. Слагаемые синдрома: токсинемия, концентрация циркулирующих ЭТС, как поступивших из первичного очага, так и возникших вторично в результате повреждения тканей.

## ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Причины развития синдрома условно можно разделить на две группы. Прежде всего это деструктивные процессы, в результате которых в организме человека накапливается избыточное количество промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, которые вызывают токсичное действие на важнейшие системы жизнеобеспечения. Вторая группа — это нарушение функционального состояния физиологических систем организма, ответственных за связывание, инактивацию и элиминацию как естественных метаболитов, так и токсичных продуктов. Первичное повреждение указанных систем или срыв их адаптации и компенсации при любом патологическом процессе также приводит к возникновению СЭИ [3; 4].

Среди основных путей формирования СЭИ в организме выделяют такие:

1. Ретенционный — как следствие нарушения элиминации из организма человека конечных продуктов метаболизма низкомолекулярных соединений (размер молекул — менее 10 нм, молекулярная масса (ММ) — менее 500 дальтон); результат задержки конечных или промежуточных продуктов нормального обмена (углекислота при гиповентиляции, компоненты желчи при механической желтухе, продукты азотистого обмена при почечной недостаточности). Основным путем их элиминации является почечная фильтрация и экскреция.

2. Резорбтивный — как следствие массивного образования с последующей резорбцией в организме продуктов тканевого распада (токсины с ММ более 500 дальтон и размером молекул более 200 нм); поступление во внутреннюю среду организма продуктов распада тканей или содержимого кишечника, мочевого пузыря, раневой полости и т.п.

3. Обменный (продукционный) — как результат нарушения внутриклеточного гомеостаза и накопления в избытке вторичных метаболитов (размер молекул — более 10 нм, ММ — менее 500 дальтон); развивается вследствие нарушения тканевых обменных процессов с изменением состава тканевой

жидкости, лимфы и крови. Элиминация осуществляется печенью и через пищевой канал.

4. Инфекционный — как результат действия в организме токсичных агентов инфекционной природы, включающими молекулы до 200 нм с ММ до 500 дальтон [4].

По современным представлениям [5; 6] различают пять фаз развития эндогенной интоксикации, заключающиеся в перераспределении между биологическими средами веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ). В первой (латентной) фазе наблюдается повышение ВН и СММ в эритроцитах без значительного роста их концентрации в плазме. Происходит элиминация поступающих токсинов из очага интоксикации. Во второй фазе концентрация ВН и СММ в эритроцитах значительно возрастает при умеренном повышении их концентрации в плазме. Это фаза накопления токсических продуктов, при которой их образование превышает элиминацию. В третьей фазе (полного насыщения) имеет место максимальная концентрация ВН и СММ в эритроцитах; параллельно происходит повышение токсических веществ в плазме. Четвертая фаза характеризуется нарастанием количества ВН и СММ в плазме, причем в эритроцитах из-за нарушения проницаемости мембраны их концентрация снижается. Это фаза необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации. В пятую терминальную фазу происходит поступление продуктов катаболизма внутриклеточно, уменьшаются концентрация ВН и СММ в эритроцитах и в плазме [7].

Можно провести параллели с классификацией фаз СЭИ, предложенной М. Я. Малаховой (1991), согласно которой в патогенезе СЭИ выделяют 5 последовательно сменяющих друг друга фаз: I — компенсаторно-приспособительная фаза; II — фаза неполной компенсации; III — фаза обратимой декомпенсации систем детоксикации; IV — фаза нестойкости систем гомеостаза и необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации; V — фаза полной дезинтеграции систем и органов детоксикации или терминальная [8; 9].

## ЭНДОТОКСИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ

В развитии острого эндотоксикоза одновременно или последовательно могут участвовать несколько механизмов образования ЭТС и накопления их во внутренней среде организма. Выделяют три основных биохимических механизма развития эндотоксикоза:

1. активация тканевого протеолиза;
2. активация процессов свободнорадикального окисления;
3. действие бактериальных токсинов.

Активация протеолиза — гидролитического распада белков, осуществляемого тканевыми протеазами (катепсинами), представляет один из наиболее общих молекулярных механизмов повреждения тканей в условиях патологии [10]. МСМ (молекулы средней массы — от 500 до 5000 а.е.м.) — вещества, преимущественно пептидной природы, образующиеся в тканях в результате протеолитического распада белков и вызывающие состояние интоксикации в организме. Токсический эффект МСМ обусловлен суммарным влиянием всех входящих в их состав соединений вследствие развития эффектов потенцирования и синергизма. Активации протеолиза препятствуют антипротеазы — вещества белковой природы, образующие комплексы с протеазами, в составе которых последние утрачивают свою активность, к ним относят ингибиторы сериновых протеаз альфа-1-АТ, альфа-1-антихимотрипсин и альфа-2-МГ [11; 12].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) представляет один из путей утилизации кислорода в клетке [13]. Основным субстратом в реакциях ПОЛ выступают ненасыщенные жирнокислотные остатки липидов биологических мембран [14]. Продукты ПОЛ — органические пероксиды и гидропероксиды, являются неустойчивыми и высоко реакционноспособными соединениями, обладающими выраженными токсическими свойствами [15].

В развитии эндотоксикоза большая роль отводится токсинам микроорганизмов, представляющим продукты жизнедеятельности микробных клеток [16]. Интоксикация обычно наступает в результате действия циркулирующих в крови токсических веществ; циркуляция в крови эндогенных ядов чаще обозначается как токсемия, а циркуляция токсинов — как токсинемия. Описано и выделено в относительно чистом виде около 80 микробных токсинов [17]. По происхождению токсины микроорганизмов подразделяют на три класса: 1) экзотоксины — продукты, выделяемые микроорганизмами наружу в ходе жизнедеятельности; 2) эндотоксины — вещества прочно связанные со стromой микробных клеток и освобождающиеся только после гибели микробной популяции; 3) мезотоксины — токсические вещества, непрочно связанные со стromой микробной клетки и в определенных условиях выделяющиеся в окружающую среду при сохранении жизнеспособности клетки. По функциональной активности выделяют мембранотоксины, способные лизировать мембраны клеток (лейкоцидины, гемолизины, фосфолипаза А<sub>2</sub>), цитотоксины, функциональные блокаторы (нейро- и энтеротоксины), эксфолиатины — эритрогенины (обнаруживаются в стафилококках и стрептококках, обладают пирогенным действием, вызывают слущивание поверхностных слоев эпителия кожи), модуляторы реакций клеток на эндогенные медиаторы [16].

Современные классификации подразделяют токсины по механизму воздействия, по размерам

частиц, по воздействию на организм. Выделяют группы эндотоксинов: 1) вещества нормального метаболизма в нефизиологических концентрациях (мочевина, лактат, пируват, глюкоза, креатинин, билирубин и др.); 2) продукты нарушенного метаболизма (альдегиды, кетоны, спирты, карбоновые кислоты); 3) иммунологически чужеродные вещества (глико- и липопротеиды, фосфолипиды); 4) ферменты и медиаторы воспаления, в том числе цитокины, биогенные амины, простагландины, лейкотриены, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы адгезии; 5) продукты деградации белков и превращения аминокислот (фенол, крезол, индол, скатол, путресцин, кадаверин); 6) токсины микроорганизмов [18].

По размерам частиц выделяют: 1) низкомолекулярные (размер частиц менее 500 дальтон) — вода, ионы калия натрия, креатинин, мочевина; 2) средние (размер частиц 500–5000 дальтон) — большинство биологически активных веществ, которым отводят основную роль в интоксикации при большинстве заболеваний (гормоны, серотонин, витамин В<sub>12</sub>, продукты деградации фибрина); 3) крупномолекулярные (до десятков тысяч дальтон) — белки и липопротеиды; 4) сверхвысокомолекулярные (млн. дальтон) — белковые соединения, такие как ЦИК, растворимые комплексы фибрин-момномеров, криоглобулины, криофибриноген, играющие большую роль в патогенезе иммунокомплексных васкулитов и ДВС-синдрома [19].

По воздействию на организм, вызывающие: 1) нарушение органов и систем на уровне макроорганизма (вода); 2) нарушение функционирования и метаболизма клетки (калий, натрий, билирубин, аммиак, дигоксин); 3) гибель клеток (нефро-, гепато-, нейро- и ототоксические вещества); 4) нарушение микроциркуляции и гомеостаза (эндотоксины бактерий, продукты деградации фибрина, фибрин-мономерные комплексы, криофибриноген); 5) нарушение проницаемости сосудов (ЦИК, серотонин).

Эндогенные токсины способны проявлять разрушительное действие на клеточные структуры и на метаболизм в них. Это влияние распространяется и на клетки, удаленные от участка первичного выделения токсина. Массивное поступление токсичных продуктов из первичных очагов поражения и их гуморальное перераспределение с током лимфы и крови в органах и тканях организма определяют генерализацию эндотоксикоза [8; 20; 21].

## СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА

Состояние естественной детоксикации объединяет три взаимосвязанные системы: монооксигеназную, иммунную, выделительную. Деятельность монооксигеназной системы микросомального окисления и иммунитета сопряжены и функционально скоординированы для обеспечения распознавания токсинов с последующей их сорбцией и экскрецией печенью, почками, кожей, легкими,

селезенкой, пищеварительным трактом. При этом различия монооксигеназной и иммунной систем определяются распознаванием токсинов-мишеней: микросомальная система метаболизирует свободные ксенобиотики и низкомолекулярные вещества, а прерогативой иммунной системы (макрофагально-лимфоцитарного комплекса) является распознавание и нейтрализация соединений, конъюгированных с макромолекулярным носителем. Нарушение взаимосвязи между монооксигеназной и иммунной системами определяет несоответствие скорости образования и устранения как патологических, так и физиологических продуктов метаболизма в жидкостных секторах и тканях. Следовательно, ЭИ развивается или как результат разбалансировки составляющих систему детоксикации, или при несостоятельности одного из звеньев, или одновременно всех ее составляющих [18].

Элиминация эндогенных токсинов происходит так: газообразные вещества выделяются через легкие; гидрофильные низко- и среднемолекулярные вещества — удаляются почками, через кожу, ЖКТ в виде растворов; гидрофобные низко- и среднемолекулярные вещества — транспортируются белками и/или клетками крови в печень и легкие, где и биотрансформируются при участии монооксигеназной системы или претерпевают изменения в реакциях связывания с последующим удалением через почки, кожу, ЖКТ; либо связываются с белками плазмы крови, приобретают свойства гаптенов и поглощаются клетками иммунной системы; высокомолекулярные соединения — транспортируются по лимфатическим сосудам, элиминируются моноцитарно-макрофагальной системой (до 80% макрофагов организма находится в печени) [3].

При достаточном уровне функционирования защитных механизмов организм способен противостоять натиску токсического влияния. При этих условиях клиническая манифестация СЭИ отсутствует, хоть и не отрицается возможность существования скрытого или транзиторного эндотоксикоза. В случае функциональной несостоятельности защитных антитоксинных и регуляторных систем в организме нарастает содержание эндогенных токсинов, что на фоне глубоких нарушений структуры и функции иммунной системы приводит к снижению резистентности организма. По степени выраженности СЭИ можно судить о тяжести основного заболевания и прогнозировать его течение [22–24].

### **РОЛЬ ПЕЧЕНИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

В клинической практике СЭИ рассматривают как клинический симптомокомплекс, возникающий при острой или хронической недостаточности

функции системы естественной детоксикации организма. Учитывая, что ведущей функцией печени является детоксикационная, естественно предположить, что развитие патологии органа приводит к накоплению в организме ЭТС, способствуя запуску механизмов эндотоксиновой агрессии [25; 26]. Помимо этого токсины, попадающие в кровь из любого очага воспаления, могут оказывать повреждающее действие на ткань печени (И. И. Сиротко и соавт., 1998). В частности, у больных с тяжелым и средне-тяжелым течением пневмонии выявляются признаки реактивного процесса в печени, проявляющегося гипоальбуминемией и повышением гамма-глобулинов, возрастанием активности щелочной фосфатазы и трансаминаз в крови. Изменения со стороны печени могут способствовать затяжному течению пневмонии и требуют коррекции уже в ранний период заболевания [27].

Следствием печеночной недостаточности является развитие гипопроотеинемии, которая также может способствовать развитию воспаления в легких за счет активации ПОЛ. Подобное заключение основывается на результатах экспериментального исследования С. J. Huang и М. L. Fwu (1993), изучавших содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов в легких у крыс с белковой недостаточностью. Между неспецифическими воспалительными заболеваниями легких и нарушением детоксицирующей функции печени существует двусторонняя связь [28; 29].

Выраженная эндогенная интоксикация, как правило, сопровождается хроническими заболеваниями печени, почек, поджелудочной железы, ожоговый токсикоз, перитонит, острую кишечную непроходимость, сепсис, обширные травмы, гинекологические болезни и т.д. [30]. Для большинства этих состояний характерны: гипербилирубинемия, гиперглобулинемия, нарушение синтеза белков, аминокислот за счет нарушения синтетической, дезинтоксикационной функции печени; при накоплении продуктов азотистого метаболизма (креатинина, мочевой кислоты), происходящем при блокаде функции почек; при перитоните, ожоговой болезни, гнилостных процессах преобладают полиамины (биогенные амины — кадаверин, путресцин), являющиеся продуктами биодegradации белков [31].

Получены данные о большой продолжительности метаболических нарушений у больных острым вирусным гепатитом В. Так, изменение показателей альбуминовых тестов (снижение эффективной концентрации альбумина (ЭКА) и резерва связывания альбумина (РСА)) и малонового диальдегида (повышение МДА) фиксировалось в период разгара заболевания и совпадало с клиническими проявлениями, не возвращалось к нормальным, даже у пациентов в периоде реконвалесценции

при отсутствии клинических симптомов. Была показана большая выраженность ЭИ, медленная, а иногда и отрицательная ее динамика, установленная у больных вирусным гепатитом В с предшествующими видами патологии: дегенеративными заболеваниями, признаками снижения реактивности организма, токсическими воздействиями, нарушениями экскреторной функции пищеварительной системы [32; 16].

В исследовании А. Р. Умеровой у больных хроническими гепатитами (ХГ) и циррозом печени (ЦП) наблюдалось достоверное повышение величины ЦИК по сравнению с нормой. Показатель МСМ у больных ХГ и ЦП также был значительно повышен по сравнению с нормой, что свидетельствует о высокой частоте встречаемости СЭИ при хронической патологии печени. Показана роль плазменного фибронектина — гликопротеида, ведущей функцией которого в организме является опсоническая, то есть удаление из кровотока различных микрочастиц, включая микробные липополисахариды, иммунные комплексы и др. Достоверно уменьшение его количества в плазме крови при ХГ в 41% случаев, а при ЦП — в 64%. Регуляторные белки (РБ) представляют собой совокупный продукт катаболического распада клеточных рецепторов самой различной специфичности и являются универсальными эндогенными токсинами. Между уровнями РБ и ЦИК корреляционная связь носила прямой характер: с нарастанием содержания РБ увеличивалось и количество ЦИК, особенно у больных ЦП класса С. Зависимость между уровнями РБ и сывороточного альбумина, напротив, имела обратный характер: с ростом титров РБ концентрация альбумина снижалась. Подобная отрицательная корреляционная зависимость также в максимальной степени наблюдалась у больных ЦП класса С. Таким образом, определение плазменного фибронектина, РБ в сыворотке крови может быть использовано в клинической практике в качестве чувствительного маркера синдрома эндогенной интоксикации при ХГ и ЦП [33].

В настоящее время установлена прямая зависимость между уровнем эндотоксемии и расстройствами гемодинамики при ЦП [34]. Выявлено, что бактериемия наиболее часто встречается у больных с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) [35]. Развивающаяся в результате перемещения бактерий через слизистую оболочку кишечника эндотоксемия прямо или опосредованно через цитокиновый каскад стимулирует индуцибельную синтазу оксида азота эндотелия сосудов, увеличивая его продукцию [36]. Эндотоксемия, играет важную роль в генезе гипердинамического циркуляторного статуса, ухудшая функции печени и нарушая гемостаз у больных ЦП, может быть критическим фактором риска кровотечений из ВРВП. Доказана прямая корреляционная зависимость между уровнем эндотоксемии и риском развития кровотечений из ВРВП у больных ЦП [37].

## ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ситуация с лабораторной оценкой степени тяжести эндогенной интоксикации двоякая. С одной стороны, арсенал используемых методов достаточно широк. С другой стороны, получаемые с помощью различных методов данные трудно сопоставимы. Многие из предложенных методов лишь косвенно отражают уровень интоксикации. Большинство биологических методов не могут выполняться в условиях клинико-диагностических лабораторий. Поэтому проблема разработки достаточно простых и приемлемых в условиях большинства лечебно-профилактических учреждений методов количественной оценки степени тяжести эндотоксикоза является на сегодняшний день весьма актуальной [27].

Оценка степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации СЭИ строится на клинических и лабораторных данных. Последние включают в себя следующие группы исследований:

1. Гематологические: НСТ-тест (отражает активацию пероксидазных систем нейтрофилов); лизосомально-катионный тест (определение катионных белков гранулоцитов); дегенеративные изменения лейкоцитов (токсигенная зернистость, включения Князькова — Деле, зерна Амато, гиперсегментация ядер и др.); угнетение миграции и спонтанный лизис лейкоцитов; гемолитическая устойчивость эритроцитов; способность к транспорту веществ низкой и средней молекулярной массы.

2. Биохимические и биофизические: вещества СММ в биологических жидкостях и олигопептические фракции; компоненты ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС); хемилюминесценция биологических жидкостей и гомогенатов; электронный парамагнитный резонанс; определение углеводов в выдыхаемом воздухе; компоненты медиаторов воспаления (биогенные амины, калликреин-кининовая система, простагландины).

3. Микробиологические и иммунологические: бактериальные токсины (лимулюс-тест — определение бактериальных липополисахаридов, иммунологические методы выявления бактериальных антигенов); определение концентрации растворимой фракции рецепторов макрофагов CD14; определение провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, интерфероны и др.) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.), цитокинов, выделяемых Т-хелперами первого (ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ ) и второго типа (ИЛ-4) иммуноферментным методом в сыворотке крови, в культуре мононуклеарных клеток, в секретах организма; динамика микрофлоры ротовой полости, зева и кожи; определение компонентов комплемента; интегральная оценка выраженности иммуносупрессии.

4. Расчетные критерии: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ); ядерный индекс интоксикации (ЯИИ) [38]; гематологический индекс интоксикации (ГИИ); клинические и лабораторные индексы (Марчука, Шугаева, Габриэлян, Малаховой, Гринева и др.).

5. Биологическое тестирование (оценка критического состояния по шкале SOFA) [2].

В то же время, по мнению М. Я. Малаховой (1995) [39], все методы лабораторной диагностики интоксикации можно разделить на специфические, условно специфические и неспецифические.

1. Специфические позволяют выявить действие токсических агентов, вызывающих синдром интоксикации: выделение токсического агента; метод биотестирования; реакция клапанного аппарата лимфатического сосуда брыжейки кишки; парамецийный тест; тетрахименовый тест; тест с семенным материалом быка; лимулис-тест; биомикроскопия конъюнктивы глаза; подвижность ядер буккального эпителия в электрическом поле.

2. Условно специфические позволяют выявить интоксикацию на клетках крови — эритроцитах и лейкоцитах: угнетение миграции лейкоцитов; фрагментация ядра лейкоцитов; реакция везикулообразования; реакция спонтанного лизиса лейкоцитов; НСТ-тест; катионно-лизосомальный тест; лейкоцитарный индекс интоксикации; токсикогенная зернистость нейтрофилов; тест осмотической резистентности эритроцитов; тест на способность эритроцитов сорбировать метиленовый синий; тест токсической зернистости эритроцитов; оценка ВН и СММ и олигопептидов эритроцитов по М. Я. Малаховой.

3. Неспецифические отражают либо воспалительную реакцию организма, либо изменения метаболизма: показатель лабораторный (Марчук и др.); индекс интоксикации: Гринева и др., М. Я. Малаховой и др.; МСМ по Н. И. Габриэлян; олигопептиды по М. Глинскому; олигопептиды по Лоури; регистрация сверхмедленных колебаний потенциалов в милливольтовом секундном и декасекундном диапазонах; уровень мочевины в биологических жидкостях; уровень плазменного фибронектина и церулоплазмينا [3; 39].

Для оценки гидрофильного компонента токсичности определяется в сыворотке крови уровень малонового диальдегида, являющегося одним из результирующих показателей состояния прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме. Состояние антиоксидантной защиты оценивают по активности каталазы плазмы (Кпл) и эритроцитов (Кэр) и супероксиддисмутазы [40]. О гидрофильном компоненте токсичности судят по накоплению в крови МСМ. Их токсическое действие связано с разъединяющим влиянием на процессы окислительного фосфорилирования, с изменениями проницаемости клеточных мембран и мембранного транспорта, с мембранодеструктивным действием,

которое предопределяет активацию процессов ПОЛ [41]. Кроме этого, МСМ способствуют гемолизу эритроцитов, тормозят утилизацию глюкозы в них, снижают синтез глобина и синтез ДНК в эритроблестах [42].

Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивают, определяя связывающую способность сывороточного альбумина. Установлено, что альбумин способен обратимо связывать жирные кислоты, ионы металлов, многие метаболиты, экзотоксичные (в основном гидрофобные и амфифильные) вещества. Наиболее прочно с центрами связывания альбумина взаимодействуют неэстерифицированные жирные кислоты и билирубин. Связывая лиганды, он обеспечивает их транспортировку в системы детоксикации (печень, почки). Наличие альбумина в крови в пределах физиологической нормы (45–55% от общего белка) далеко не всегда отражает полноценность его транспортной функции. Его связывающие центры могут быть блокированы токсичными лигандами, в связи с чем транспортная емкость резко снижается. Наиболее совершенными методиками по оценке блокирования и связывания метаболитами и токсичными лигандами центров связывания альбумина являются методики с использованием флюоресцирующих зондов [43].

С целью объективизации оценки СЭИ предлагается использовать так называемый интегральный индекс интоксикации, рассчитываемый с помощью методов многомерной статистики на основе определения комплекса биохимических, гемореологических, биофизических и оптико-поляризационных показателей, объединенных в понятие «эндотоксиграмма» [3; 44].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение подчеркнем особенности синдрома эндогенной интоксикации при вирусных гепатитах:

1. Вирусы гепатитов вызывают за счет прямого или иммуноопосредованного повреждающего действия цитолиз гепатоцитов, что является основополагающим механизмом патогенеза, формирующим синдром эндогенной интоксикации.

2. Патологический процесс приводит к нарушению многих функций печени, особенно белоксинтезирующей, что сопровождается снижением как синтеза альбумина, так и его неспецифической дезинтоксикационной и транспортной функции.

3. Активация перекисного окисления липидов приводит к накоплению свободных радикалов, что усиливает эндотоксикоз.

4. Иммунный дисбаланс, проявляющийся при вирусных гепатитах как количественной, так и качественной дисфункцией иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов иммунитета,

приводит к активации жизнедеятельности эндогенной флоры и увеличению продуктов ее метаболизма, что ведет к увеличению нагрузки на системы детоксикации организма.

5. Дополнительное повреждающее действие на клеточные мембраны, органы и системы организма оказывают образующиеся эндогенные токсические субстанции, в том числе на основной орган детоксикационной системы — печень.

6. Лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации регистрируются на фоне и по окончании острого патологического процесса, при хроническом течении вирусных гепатитов без клинических проявлений и при формировании цирроза печени, что подтверждает масштабность и глубину изменений печени как главного органа и регулятора детоксикационной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Павелкина, В. Ф. Динамика показателей эндогенной интоксикации у больных повторными ангинами / В. Ф. Павелкина, С. В. Щипакина, С. Г. Пак, А. А. Еровиченков // Врач. — 2008. — № 11. — С. 64–66.
2. Беляков, Н. А. Критерии и диагностика эндогенной интоксикации / Н. А. Беляков, М. Я. Малахова // Эндогенная интоксикация. — СПб., 1994. — С. 60–62.
3. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методы, рекомендации / под ред. проф. И. П. Корякиной // В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов, В. В. Щекотов, А. П. Шекотова. — Пермь, 2005. — 22 с.
4. Применение эфферентных методов терапии при критических состояниях: методические рекомендации / В. И. Черный, Р. И. Новикова, В. С. Костенко, Е. К. Шраменко, Л. В. Логвиненко. — Донецк: Изд-во ДонГМУ им. А. М. Горького, 2007. — 24 с.
5. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М.: Медицина, 2002. — 568 с.
6. Эндоинтоксикация организма человека: методологические и методические аспекты: учебное пособие / Н. А. Добротина, Т. В. Копытова. — Нижний Новгород: Изд-во Нижегородского гос. ун-та им. Н. И. Лобачевского, 2004. — С. 72.
7. Садовникова, И. В. Клинико-патогенетические аспекты терапии хронических вирусных гепатитов у детей / И. В. Садовникова // Мат. выездного пленума правления НоГР «Новые горизонты в гастроэнтерологии». — Новосибирск, 2004. — С. 203.
8. Малахова, М. Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М. Я. Малахова // Эфферентная тер. — 2000. — Т. 6, № 4. — С. 3–14.
9. Корякина, Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Научно-практич. ревматол. — 2001. — № 1. — С. 23–33.
10. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии. — Киев: Здоровье, 1988. — 220 с.
11. Koeppel, M. C. Proteolytic enzymes and their inhibitors / M. C. Koeppel, J. Sayag // Allerg. Immunol. Paris. — 1993. — Vol. 25, No. 7. — P. 286–288.
12. Van Steenberghe, W. Alpha 1-antitrypsin deficiency: an overview / W. Van Steenberghe // Acta. Clin. Belg. — 1993. — Vol. 48, No. 3. — P. 171–189.
13. Скулачев, В. П. Кислород в живой клетке: добро и зло / В. П. Скулачев // Соросовский образоват. журн. — 1996. — № 3. — С. 4–10.
14. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестн. РАМН. — 1998. — № 7. — С. 43–51.
15. Halliwell, B. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance / B. Halliwell, S. Chirico // Amer. J. Clin. Nutr. — 1993. — Vol. 57, No. 5. — P. 715–725.
16. Пак, С. Г. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии / С. Г. Пак, О. Ф. Беляя, В. А. Малов и др. // Журн. инфектол. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 9–17.
17. Vojic, I. The significance of endotoxins in clinical medicine / I. Vojic // Vojnosanit. Pregl. — 1993. — Vol. 50, No. 6. — P. 596–602.
18. Шано, В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2011. — № 1 (25). — С. 35–41.
19. Карякина, Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е. В. Карякина, С. В. Белова // Клин. лабор. диагностика. — 2004. — № 3. — С. 3–8.
20. Прохоров, Д. В. Молекулы средней массы — маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой / Д. В. Прохоров, О. А. Притуло // Дерматовенерол., косметол., сексопатол. — 2001. — № 1 (4). — С. 95–97.
21. Химкина, Л. Н. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции / Л. Н. Химкина, Н. А. Добротина, Т. В. Копытова // Вестн. дерматол. и венерол. — 2001. — № 5. — С. 40–43.
22. Marshall, J. Multiple Organ Dysfunction Score: descriptor of a complex clinical outcome / J. Marshall, D. Cook, N. Christou // Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 23, No. 10. — P. 1638–1651.
23. Sibai, B. M. Immunological Aspects of Preeclampsia / B. M. Sibai // Clin. Obstet. and Gynecol. — 1991. — Vol. 34, No. 1. — P. 27–34.
24. Ветров, В. В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике / В. В. Ветров // Эфферентная тер. — 2001. — № 1. — С. 4–9.
25. Ерюхин, И. А. Эндоотоксикоз как проблема клинической хирургии / И. А. Ерюхин, О. С. Наеомкин, В. Л. Шамков // Хирургия. — 2001. — № 3. — С. 23–26.
26. Синдром эндогенной интоксикации / Н. В. Леонтьева, М. В. Белоцерковский. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1998. — 48 с.
27. Биохимия эндоотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких / Е. А. Бородин, Е. В. Егоршина, В. П. Самсонов. — Благовещенск: АГМА, 2003. — 129 с.
28. Huang, C. J. Degree of protein deficiency affects the extent of the depression of the antioxidative enzyme activities and the enhancement of tissue lipid peroxidation in rats / C. J. Huang, M. L. Fwu // J. Nutr. — 1993. — No. 123. — P. 803–810.
29. Shin, S. J. Enhanced oxidative damage induced by total body irradiation in mice fed a low protein diet / S. J. Shin, K. Yamada, A. Sugisawa et al. // Int. J. Radiation Biol. — 2002. — Vol. 78, No. 5. — P. 425–432.
30. Дорохин, К. М. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К. М. Дорохин, В. В. Спас // Анестезиол. и реаниматол. — 1994. — № 1. — С. 56–60.
31. Дин, Р. Процессы распада в клетке. — М.: Мир, 1981. — 120 с.
32. Хохлова, Н. И. Критерии оценки эндогенной интоксикации у больных острым вирусным гепатитом В / Н. И. Хохлова, Н. П. Толконская, Н. М. Лапицкая и др. // Клин. лабор. диагностика. — 2007. — № 8. — С. 35–38.
33. Умерова, А. Р. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени. Патогенез, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Р. Умерова. — Астрахань, 2010. — 36 с.
34. Гарбузенко, Д. В. Патологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2010. — № 6. — С. 11–20.
35. Гарбузенко, Д. В. Роль микрофлоры кишечника в развитии осложнений портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Клин. мед. — 2007. — № 8. — С. 15–19.
36. Vallance, P. Hypothesis: induction of nitric oxide synthase in the vasculature underlies the hyperdynamic circulation of cirrhosis / P. Vallance, S. Moncada // Lancet. — 1991. — Vol. 337. — P. 776–778.
37. Микуров, А. А. Сравнительный анализ уровня эндотоксинемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией / А. А. Микуров, Д. В. Гарбузенко // Фундам. исслед. — 2011. — № 6. — С. 126–128.
38. Дацтянян, Г. А. Клиническая гематология. — Киев, 1978. — 230 с.
39. Малахова, М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методич. рекомендации. — СПб., 1995. — 33 с.
40. Парфенова, Г. А. Средние молекулы — маркер эндогенной интоксикации / Г. А. Парфенова, И. Ф. Черныдыва, В. К. Ситина // Врач. дело. — 1987. — № 4. — С. 72–77.
41. Габриэлян, Н. И. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, О. А. Савостьянова // Анестезиол. и реаниматол. — 1985. — № 1. — С. 36–38.
42. Чаленко, В. В. Возможные причины повышения концентрации молекул средней массы при патологии / В. В. Чаленко // Пат. физиол. — 1991. — № 4. — С. 13–14.
43. Федоровский, Н. М. Непрямая электрохимическая детоксикация: пособие для последипломной подготовки врачей. — М.: Медицина, 2004. — 144 с.
44. Кузнецов, Н. Н. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях у детей раннего возраста. Новые диагностические и прогностические возможности / Н. Н. Кузнецов, Е. В. Девакин, В. М. Егоров // Анест. и реаниматол. — 1996. — № 6. — С. 21–24.