

ЭНДОТОКСИНЕМИЯ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

Член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Н. В. Харченко,
доц. Н. Д. Опанасюк, проф. Г. А. Анохина, канд. мед. наук В. В. Харченко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика

Приведены механизмы развития эндотоксинемии при циррозе печени, перечислены биологические эффекты эндотоксина, определены ключевые моменты поражения кишечника при циррозе печени, рассмотрены основные принципы лечения больных циррозом печени с эндотоксинемией: коррекция воспалительного процесса в кишечнике, коррекция кишечной микрофлоры, восстановление нарушенных метаболических функций печени.

ЕНДОТОКСИНЕМІЯ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ: МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ШЛЯХИ КОРЕКЦІЇ

Член-корреспондент Національної академії
медичних наук Н. В. Харченко,
доц. Н. Д. Опанасюк, проф. Г. А. Анохіна,
канд. мед. наук В. В. Харченко

Приведено механізми розвитку ендотоксинемії при цирозі печінки, зазначено біологічні ефекти ендотоксину, визначено ключові моменти ураження кишечника при цирозі печінки, розглянуті основні принципи лікування хворих на цироз печінки з ендотоксинемією: корекція запального процесу в кишечнику, корекція кишечної мікрофлори, відновлення порушених метаболічних функцій печінки.

ENDOTOXINEMIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS – MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND METHODS OF MANAGEMENT

N. V. Kharchenko, N. D. Opanasyuk,
G. A. Anokhina, V. V. Kharchenko

The article is focusing on the mechanisms of development of endotoxemia in patients with liver cirrhosis. The authors enumerated biological effects of endotoxin, defined the key moments of guts damage in this category of patients, stated the main principles of treatment of patients with liver cirrhosis and endotoxemia: correction of inflammatory processes in guts, correction of intestinal microflora, restoration of disturbed metabolic liver function.

Кишечник является местом обитания изменяющегося и разнообразного сообщества бактерий, отделенных от внутренних сред одним слоем эпителиальных клеток. Взаимодействие между нормальной микрофлорой и организмом хозяина происходит в основном на поверхности слизистых оболочек, и самой большой из них по площади является слизистая кишечника.

Нормальную кишечную микрофлору рассматривают как биологический комплекс, который колонизирует просвет кишечного тракта, а также поверхность слизистой оболочки кишки, обволакивая кишечную стенку своеобразной микропленкой. В норме микрофлора толстой и прямой кишки на 90–98% состоит из анаэробных бактерий (бифидобактерий и бактероидов), которые составляют главную флору (резидентную, аутохтонную). Сопутствующую, факультативную флору представляют кишечные палочки, стрептококки, лактобациллы, энтерококки. К остаточной флоре относятся стафилококки, протей, грибы [10, 11].

Нормальная микрофлора кишечника оказывает многогранное влияние на состояние иммунной

защиты человека: повышает фагоцитарную активность, усиливает пролиферацию лимфоцитов, а также их активность, активизирует приобретенный гуморальный иммунитет. Бактерии, заселяющие толстую кишку, активно участвуют в реализации иммунологических защитных механизмов. При поступлении в организм токсических веществ или антигенных компонентов энтероциты путем определенных активирующих сигналов стимулируют экспрессию генов, отвечающих за транскрипцию и трансляцию молекул цитокинов, происходит выброс факторов роста, необходимых для стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток поврежденного участка слизистой оболочки. Нормальная микрофлора кишечника выделяет антибиотикоподобные вещества, подавляющие размножение патогенных микроорганизмов, поддерживает кислую среду слизистой оболочки, создавая неблагоприятные условия для патогенной микрофлоры. Пристеночный слой, состоящий из бактерий, слизи и иммуноглобулинов, защищает слизистую оболочку кишки от физической и химической агрессии, бактериальных токсинов

и паразитов [9]. Реализация иммуномодулирующего эффекта микрофлоры обеспечивается ее влиянием на дифференцирование Т-супрессоров, расположенных в пейеровых бляшках кишечника. К важным иммуномодулирующим эффектам кишечной микрофлоры относится также стимуляция местного иммунитета за счет повышения продукции секреторного иммуноглобулина А [5].

Все эти микроорганизмы существуют в определенных соотношениях и в нормальных условиях функционирования и взаимодействия оказывают положительное воздействие. Однако при нарушении качественного и количественного состава микробиоценоза кишечника вследствие размножения условно-патогенных бактерий в количестве, превышающем норму, развивается синдром избыточного бактериального роста.

Синдром избыточного бактериального роста наряду с иммунодепрессией, изменением проницаемости кишечной стенки участвует в механизме развития инфекционных осложнений при циррозе печени (Riordan), связанных с бактериальной транслокацией, т. е. пассажем микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, в систему воротной вены и поступлением их в печень [14]. В то же время было показано, что в развитии бактериальной транслокации, способствующей появлению инфекционных осложнений, важную роль играет фактор бактериальной вирулентности. Существуют микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации, вероятно, в связи с их лучшей способностью к адгезии к кишечному эпителию. Прежде всего, они представлены грамотрицательными бактериями: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки [9]. Повышение проницаемости кишечного барьера значительно повышает риск развития бактериальной транслокации, при этом бактерии проникают через разобщенные межклеточные контакты, что носит название *парацеллюлярной миграции*.

Эндотоксин — это липополисахарид, который является облигатным компонентом наружной клеточной мембраны грамотрицательных бактерий. В физиологических условиях эндотоксин, выделяющийся при самообновлении пула кишечной палочки, является облигатным стимулом для формирования иммунной системы и гомеостаза организма.

Дистальные отделы кишечника являются естественным резервуаром грамотрицательных микроорганизмов и их эндотоксина. В норме, учитывая барьерную функцию кишечника, в кровоток проникает относительно небольшое количество эндотоксина, которое в системе воротной вены связывается с клетками Купфера, макрофагами,

эритроцитами, а также с липопротеинами и другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах. Провоспалительные факторы в норме являются компонентом защитной реакции иммунной системы. Однако при их чрезмерной продукции они становятся причиной повреждения клеток, органов и систем организма.

Преодолевая физиологический барьер, эндотоксин вступает во взаимодействие с клетками макрофагально-моноцитарной системы, активируя их и индуцируя выделение цитокинов, среди которых ведущее место принадлежит фактору некроза опухолей (ФНО), интерлейкину-1, интерлейкину-6, интерлейкину-10, фосфолипидному фактору активации тромбоцитов, лейкотриенам, простагландинам.

Эндотоксин оказывает такие биологические эффекты, как:

- активация лейкоцитов и макрофагов;
- стимуляция продукции эндогенного пирогена, интерферонов, интерлейкинов, туморнекротизирующего фактора, антагониста глюкокортикоидов и других медиаторов;
- активация синтеза белков острой фазы, в т. ч. С-реактивного, амилоидного белка;
- митогенный эффект;
- активация миелопоэза;
- поликлональная активация В-лимфоцитов;
- подавление тканевого дыхания;
- развитие гиперлипидемии;
- активация системы комплемента;
- активация тромбоцитов и факторов свертывания крови;
- гибель клеток;
- снижение продукции эндотелиальными клетками вазодиллятора NO и повышение секреции вазоконстриктора эндотелина 1.

Нарушение барьерной функции кишечной стенки и механизмов нейтрализации эндотоксина приводит к системной эндотоксинемии кишечного происхождения. Ее развитию способствуют стресс, интоксикация, снижение неспецифической резистентности организма, а также повреждение слизистой оболочки кишечника, воспалительные заболевания и интоксикации, при которых увеличивается общее количество грамотрицательных бактерий, особенно в тонкой кишке, где слизистая более ранима и проницаема для эндотоксина.

Липополисахарид может связываться с различными клетками макроорганизма, что обусловлено сродством его фрагмента (липина А) с биологическими мембранами клеток. Он может непосредственно взаимодействовать с липидными компонентами мембран, встраиваться в мембраны и тем самым нарушать их функции.

Рассматривая механизм действия эндотоксина, следует отметить, что первичными мишенями для него являются моноциты, макрофаги, клетки Купфера, полиморфноядерные лейкоциты, клетки

эндотелия и др. Первичный ответ заключается в том, что, попадая в системный кровоток, эндотоксин индуцирует выброс этими клетками цитокинов-медиаторов его действия.

Взаимодействуя с различными клетками макроорганизма, цитокины усиливают фагоцитоз, вызывают дегрануляцию базофилов и макрофагов, что сопровождается оксидантным стрессом, увеличением выработки супероксидных радикалов, гидролаз и вызывают глубокие дистрофически-деструктивные изменения на тканевом и клеточном уровнях [13].

Вторичной мишенью для эндотоксина является эндотелий сосудов (система микроциркуляции). Вторичный ответ заключается в возникновении «медиаторного хаоса»: снижении продукции вазодилататора NO и повышении секреции вазоконстриктора эндотелина 1.

Поражение кишечника при циррозе печени связано со следующими ключевыми моментами: дефицитом желчных кислот в кишечнике вследствие печеночно-клеточной недостаточности и/или холестаза, развитием портальной гипертензионной энтеро- и колонопатии, нарушением нормального состава кишечной микрофлоры. При циррозе печени имеют место функциональные и структурные изменения кишечной стенки, что проявляется в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий. Отек слизистой оболочки кишечника, связанный с портальной энтеропатией, ведет к ее гипоксии, в последующем к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках эпителия и повреждению слизистой. Наряду с этим нарушается образование биопленки из муцина и IgA.

Результаты микробиологических исследований у больных циррозом печени свидетельствуют о резком снижении у них колонизационной резистентности и наличии связи между микробиологическими нарушениями и тяжестью течения цирроза печени. У данной категории больных часто отмечается уменьшение общего количества анаэробных бактерий, рост числа клостридий, клебсиелл, протей, псевдомонад и уменьшение бифидобактерий в толстой кишке. При этом указанные изменения сопровождаются усиленным ростом микроорганизмов в тонкой кишке, что сопровождается повышением микробной продукции аммиака, триптофана, метаболитов метионина, тирамина, фенилаланина, летучих жирных кислот и развитием портосистемной энцефалопатии [1].

В экспериментальном исследовании на модели эндотоксинового поражения печени у крыс было показано, что под влиянием эндотоксина кишечной микрофлоры развивались выраженные дисциркуляторные изменения, жировая и гидropическая дистрофия гепатоцитов с признаками токсического поражения их ядер, при этом сохранялась повышенная гиперпластическая активность

синусоидальных клеток, связанная с влиянием эндотоксина. Эти изменения были следствием как прямого токсического действия эндотоксина, так и окислительного стресса, мощным индуктором которого является эндотоксин [2].

Патологические процессы, дополнительно развивающиеся при циррозе печени на фоне избыточного бактериального роста в кишечнике, включают неалкогольную жировую дистрофию гепатоцитов, внутриклеточный интралобулярный холестаз, печеночно-клеточную дисфункцию (конкурентная неконъюгированная гипербилирубинемия), воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта [12].

На фоне избыточного бактериального роста в кишечнике у больных циррозом печени происходит накопление аммиака, коротко- и среднецепочечных жирных кислот, фенолов, меркаптанов. Аммиак в значительной мере является продуктом гидролиза белка и мочевины интестинальной микрофлорой, меркаптаны образуются при бактериальном гидролизе серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистина), фенолы являются производными тирозина и фенилаланина, а коротко- и среднецепочечные жирные кислоты образуются из пищевых жиров под действием кишечных бактерий. Все эти вещества обладают выраженной нейротоксичностью и наряду с аминокислотным дисбалансом и изменением функции нейротрансмиттеров определяют тяжелое течение печеночной энцефалопатии [3, 8]. Одним из важных патогенетических механизмов печеночной энцефалопатии является гипераммониемия, которая может носить функциональный характер, в основе которого лежит снижение активности оргитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также объясняться механическими причинами вследствие портосистемного шунтирования крови. Повышение уровня аммиака в крови приводит к его проникновению через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, где он вызывает нейротоксический эффект. Аммиак может также усиливать нейротоксический эффект меркаптанов и короткоцепочечных жирных кислот, концентрация которых при циррозе повышена.

Принципы лечения больных циррозом печени с эндотоксинемией включают: коррекцию воспалительного процесса в кишечнике, коррекцию кишечной микрофлоры, восстановление нарушенных метаболических функций печени.

В комплексе лечебных мероприятий при циррозе печени используется базисная терапия, направленная на уменьшение отрицательных воздействий на печень, снижение темпов фиброгенеза. Она включает соблюдение диеты и режима питания, исключение приема алкоголя, гепатотоксических препаратов и других вредных факторов.

Учитывая важную роль эндотоксинемии в клиническом течении и прогрессировании цирроза

печени, большое значение придается устранению избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также синдромов мальабсорбции и мальдигестии. Поскольку основная масса эндотоксинов образуется в кишечнике, важным является наличие у данной категории больных регулярного стула и устранение запоров. С этой целью пищевой рацион больных обогащается пищевыми волокнами, которые содержатся в овощах и фруктах, важным является также то, что белки, содержащиеся в растительных продуктах, вызывают меньшую аммониемию, чем мясо. Поскольку мясные продукты способствуют быстрому повышению уровня содержания аммиака в сыворотке крови, их следует ограничить.

В профилактике нарушения роста микрофлоры важным является создание условий, благоприятных для нормальной микрофлоры, но препятствующих развитию патогенных микроорганизмов. Таким действием обладают пребиотики — частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи, которые путем избирательной стимуляции роста и/или метаболизма одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстой кишке, приводят к нормализации их соотношения. К пребиотикам относятся дисахариды, олигосахариды, пищевые волокна, необходимые для нормальной жизнедеятельности кишечной микрофлоры.

Представителем данной группы препаратов является синтетический дисахарид лактулоза. Поступая в толстую кишку в неизменном виде, лактулоза выступает в качестве субстрата для бифидо- и лактобактерий, подвергаясь расщеплению их дисахаридазами и стимулируя их рост, при этом подавляется рост протеолитических и уролитических микроорганизмов (бактероидов, клостридий, энтеробактерий и др.) [4, 6]. Изменяя состав кишечной микрофлоры, лактулоза способствует снижению образования короткоцепочечных жирных кислот, а также многих бактериальных токсинов. В результате микробного гидролиза лактулозы в толстой кишке образуются органические кислоты, которые способствуют снижению внутрикишечного рН и, следовательно, стимуляции кишечной моторики, а также повышению осмотического давления кишечного содержимого, разжижению и увеличению объема химуса, усилению перистальтики кишки и устранению запоров. Лактулоза способствует связыванию свободного аммиака в кишке и выведению его из организма. К препаратам лактулозы относятся «дуфалак», «нормазе» и препарат отечественного производства «лактувит». При циррозе печени лактувит применяется в дозе 30–50 мл 3 раза в сутки (до 190 мл). Действующее вещество этого препарата связывает продукты распада белка (свободный аммиак и другие токсины), уменьшает их образование за счет снижения кишечного рН и угнетения роста бактерий-аммониепродуцентов.

С целью увеличения обезвреживания аммиака в печени используется — орнитин-аспартат Геп-

Мерц в дозе 18 г в сутки per os или внутривенно 20 мл в сутки. Геп-Мерц — единственный гепатопротектор-детоксикант, оказывающий прямое действие на основной механизм обезвреживания аммиака (орнитиновый цикл). Кроме этого, Геп-Мерц действует на сам гепатоцит, уменьшая дистрофические изменения в нем и повышая устойчивость к действию повреждающих факторов. Геп-Мерц — единственный препарат, который позволяет купировать симптоматику печеночной энцефалопатии при обеспечении адекватной белковой нагрузки.

Пробиотики — это препараты, созданные на основе живых микроорганизмов. Они содержат структурные компоненты клеток нормальной микрофлоры или ее метаболиты, стимулируют рост и активность бифидо- и лактобактерий — представителей нормальной микрофлоры. К современным пробиотикам предъявляется ряд требований: они должны быть непатогенными и нетоксичными, оказывать благотворное влияние на макроорганизм, состоять из живых клеток, выживать в кишечнике, сохранять стабильность состава и жизнедеятельность флоры на протяжении всего срока хранения, быть хорошо идентифицируемыми, иметь генетический паспорт и обладать генетической стабильностью, обладать антагонизмом к патогенам и условным патогенам, не угнетать нормальную микрофлору человека, быть безопасными [8]. Для стабилизации нормальной микрофлоры назначают пробиотики, являющиеся стимуляторами сапрофитной микрофлоры (бифидумбактерин, бифиформ-комплекс, бактисубтил, симбитер, лацидофил, лациум, лактобактерин, линекс, йогурт, энтерол, нормагут, энтерожермина и др.). Требованиям, предъявляемым к пробиотикам, полностью соответствует лацидофил, каждая капсула которого содержит 2 млрд лиофилизированных бактерий *Lactobacillus rhamnosus* R0011 (95%) и *Lactobacillus acidophilus* R0052 (5%). Способность данного пробиотика эффективно подавлять рост патогенной микрофлоры, в частности *Clostridium difficile*, а также его безопасность, что подтверждается использованием в детском возрасте [7, 8], делает возможным применение лацидофила при эндотоксинемии на фоне прогрессирующих хронических заболеваний печени, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом в кишечнике.

Жизнедеятельность микроорганизмов, обитающих в кишечнике, обеспечивается за счет питательных веществ, поступающих из верхних отделов пищеварительного тракта, не переваренных ферментами и не всосавшихся в тонкой кишке. Ферментные препараты способствуют устранению синдрома мальдигестии, уменьшению избыточного бактериального роста в кишечнике и снижению явлений эндотоксинемии. Для устранения синдрома мальдигестии используются пангрол 10000,

пангрол 25000 (микротаблетки в капсулах, которые растворяются в кислой среде, при этом каждая микротаблетка покрыта кислотоустойчивой оболочкой), а также панзинорм, панцитрат, креон и др.

Положительное влияние на состояние печени оказывают препараты расторопши пятнистой, в частности гепатопротектор легалон, в состав которого входит оригинальный высокоочищенный силимарин, что повышает его биодоступность. Препарат улучшает клеточный метаболизм, препятствует деструкции клеточных мембран, оказывает антиоксидантное действие за счет связывания

свободных радикалов в тканях печени, обладает антифибротическим и противовоспалительным действием. Назначается в дозе 140 мг 3 раза в сутки в течение 3-х месяцев с переходом на поддерживающую дозу 70 мг 3 раза в сутки еще 3-4 месяца.

С целью гепатопротекции применяются также препараты эссенциальных фосфолипидов (энерлив, эссенциале, ливенциале и др.), метаболические препараты (гептрал, антраль, тиотриазолин).

Таким образом, эндотоксинемия при циррозе печени является серьезным осложнением, требующим комплексного подхода к лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина Г. А., Харченко Н. В. Роль микрофлоры кишечника в норме и при патологии / Г. А. Анохина, Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2007. — №7(1). — С. 12–14.
2. Бабанин А. А. Морфологическая оценка свободнорадикальных процессов при эндотоксиновом поражении печени / А. А. Бабанин, А. Н. Захарова, Т. В. Семенова [и др.] // Морфология. — 2009. — Т. 111. — № 2. — С. 5–11.
3. Губергриц Н. Б. Печеночная энцефалопатия: алгоритмы диагностики, оценки тяжести и лечения / Н. Б. Губергриц // Здоров'я України. — 2006. — № 18 (151). — С. 60–61.
4. Емельянов С. И., Котлукова Т. В. Применение лактулозы в хирургической практике / С. И. Емельянов, Т. В. Котлукова // Фарматека. — 2003. — № 15. — С. 1–5.
5. Звягинцева Т. Д. Иммуитет, дисбиоз, Энтерожермина. По итогам III Украинской гастроэнтерологической недели (24–25 сентября, Киев) / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. — 2009. — № 19. — С. 67.
6. Конн Г. О., Либерталл М. М. Синдромы печеночной комы и лактулоза / Г. О. Конн, М. М. Либерталл // И.: Медицина, 1983. — 516 с.
7. Майданник В. Г. Ефективність та безпечність застосування лацідофілу у дітей з антибіотико-асоційованою діареєю, що пов'язана з *Clostridium difficile* / В. Г. Майданник, М. В. Хайтович, Л. М. Боярська [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 3. — С. 53–57.
8. Надинская М. Ю. Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии / М. Ю. Надинская // Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. — 2001. — С. 16–23.
9. Федосьина Е. А., Жаркова М. С., Маевская М. В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е. А. Федосьина, М. С. Жаркова, М. В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2009. — № 6. — С. 73–81.
10. Христинич Т. Н. Кишечная микрофлора: роль в клиническом течении ряда заболеваний внутренних органов / Т. Н. Христинич // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 304. — С. 20–25.
11. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1998. — Т. 7, №1. — С. 61–65.
12. Яковенко А. В., Яковенко Э. П. Цирроз печени: вопросы терапии / А. В. Яковенко, Э. П. Яковенко // Consilium-medicum. — 2006. — Т. 8, № 7. — С. 20–24.
13. Harris H. W., Brady S. E., Rapp J. H. Hepatic endosomal trafficking of lipoprotein-bound endotoxin in rats / H. W. Harris, S. E. Brady, J. H. Rapp // J. Surg. Res. — 2002. — Vol. 106. — P. 188–195.
14. Wiest R., Garsia-Tsao G. Bacterial translocation in cirrhosis / R. Wiest, G. Garsia-Tsao // Hepatology. — 2005. — Vol. 41, № 3. — P. 422–433.