

Эндотоксикоз при острых алкогольных психозах

СИДОРОВ П.И.

академик РАМН, д.м.н., профессор, ректор СГМУ, Архангельск

СОЛОВЬЕВ А.Г.

д.м.н., профессор, зав. каф. наркологии СГМУ, Архангельск

СЕНИЦКАЯ Е.Н.

к.б.н., нач. учебного управления СГМУ, Архангельск

При острых алкогольных психозах наблюдается изменение метаболического статуса организма, сопровождающееся развитием клинического синдрома эндогенной интоксикации, особенностями которого является линейная динамика изменения концентрации маркеров эндотоксикоза — среднемолекулярных веществ в биологических субстратах при галлюцинозе и волнообразная — при делирии. В процессе купирования психотического состояния при галлюцинозе наблюдались стабильное снижение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и моче и повышение — в эритроцитах, а также увеличение содержания олигопептидов в плазме и уменьшение — в моче. В случае соматически отягощенного делирия имел место повторный рост концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и эритроцитах к моменту окончания курса интенсивной терапии, что свидетельствует о большей глубине нарушений гомеостаза при данной патологии.

Введение

Алкоголизация населения, особенности клиники и патогенеза хронического алкоголизма (ХА) в настоящее время достигли уровня, представляющего реальную угрозу здоровью популяции [11]. В качестве факторов, определяющих напряженность алкогольной ситуации, называют высокий уровень потребления алкоголя, преобладание крепких напитков в общей структуре потребляемых алкогольных напитков, высокий уровень потребления суррогатов алкоголя домашнего изготовления и фальсификатов [22]. Объективным индикатором остроты эпидемиологической ситуации в отношении ХА является уровень острых алкогольных психозов (ОАП), частота которых за последние годы постоянно возрастает [28].

Этанол, а также дополнительные ингредиенты, содержащиеся в алкогольных напитках (пропил и октил-спирты, эфиры, альдегиды), будучи высокоактивными веществами, оказывают влияние на направление биохимических реакций, нарушая обмен веществ в организме и приводя к развитию множественной органной патологии с характерными клиническими и морфологическими проявлениями [6,19,21]. Алкоголь оказывает прямое или опосредованное патогенное влияние на организм через разнообразные механизмы [12], в том числе:

- прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях;
- ингибирующее влияние на иммунную систему;
- изменение функционирования ферментных систем организма;
- нарушение нейро-гуморальной регуляции.

Первичное повреждающее действие экзогенного токсина — этанола и других токсических продуктов, содержащихся в алкогольных напитках, — включает механизмы образования вторичных токсических веществ эндогенного происхождения, приводя к изменению гомеостаза и развитию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [3,24]. ЭИ (эндотоксикоз, аутоксикоз) представляет собой клиническое проявление различных патологических состояний, неоднородных по этиологии и тяжести, обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях токсических промежуточных и конечных продуктов обмена веществ и воздействием их на организм [1,20].

К причинам развития эндотоксикоза относят нарушения функционального состояния физиологических систем организма, предназначенных для связывания, инактивации и выведения как естественных метаболитов, так и патологических токсических продуктов. Снижение функциональной возможности печени, почек, легких и других органов детоксикации, нарушение функционирования системы связывания и транспорта веществ приводят к уменьшению элиминации продуктов метаболизма и накоплению их в крови [26,30].

Степень выраженности ЭИ соответствует уровню метаболических сдвигов в биохимических типовых реакциях повреждения и реакциях защиты, при которых на первый план выступают количественные и качественные изменения маркеров эндотоксикоза — веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов (ОП). Данные среднемолекулярные вещества объединяют различные по химической структуре компоненты, выделяемые из биологических субстратов больных в виде нескольких фракций с молекулярной массой 300—5000 дальтон [7,17,23].

ВНиСММ представляют собой в основном продукты небелковой природы: креатинин, мочевины, мочевая кислота, олигосахара, альдегиды, билирубин, аминокислоты, этанол и другие [2,9]. В группе ОП выявлено более 30 регуляторных пептидов, являющихся тканевыми гормонами и участвующих в поддержании гомеостаза и регуляции процессов жизнедеятельности, среди них окситоцин, вазопрессин, эндорфины, энкефалины, ангиотензин [34]. Значительно большую, но недостаточно изученную группу составляют нерегуляторные пептиды, основным источником образования которых считается патологическая белковая деградация. При нарушении метаболизма вследствие воздействия химических, иммунологических и других патологических факторов в организме образуются продукты неограниченного внутриклеточного и внеклеточного протеолиза — ОП, часть из которых обладает высокой функциональной активностью и при соответствующих условиях может играть определенную роль в патогенезе различных заболеваний [30,31].

Соединения, относящиеся к группе среднемолекулярных веществ, характеризуются не только химическим разнообразием, но и неоднородной биологической активностью [4,33]. Они обладают иммунодепрессивным эф-

фектом [10,13,35], влияют на процессы тканевого дыхания, подавляя способность аккумулировать и трансформировать энергию, взаимодействуют с компонентами гомеостаза [32], изменяют проницаемость мембран и мембранный транспорт, подавляют активность ряда ферментов [5], оказывают цитотоксическое действие [27].

Развитие ЭИ, независимо от этиологического фактора, носит универсальный фазовый характер [14,16], характеризуемый различным распределением ВНиСММ в биологических субстратах:

1-я стадия — компенсации — отличается незначительным повышением уровня ВНиСММ в плазме при неизменных параметрах в эритроцитах и большом содержании в моче. На данной стадии не наблюдается выраженных клинических проявлений интоксикации. Несмотря на повышенное содержание низко- и средномолекулярных веществ в плазме, происходит компенсация их увеличения за счет органов естественной детоксикации.

2-я стадия — накопления токсинов — отличается высокими значениями ВНиСММ в плазме, эритроцитах и моче. Эта стадия соответствует усилению процессов интоксикации.

3-я стадия — временной декомпенсации — характеризуется значительным повышением концентрации ВНиСММ в плазме при низком их содержании в эритроцитах и моче. Это свидетельствует об усилении процессов интоксикации организма при недостаточной детоксикационной функции.

4-я стадия — необратимой декомпенсации систем и органов детоксикации — проявляется дальнейшим ростом содержания ВНиСММ в плазме, причем качественный состав их представлен, в основном, веществами каталитического происхождения, резким снижением их уровня в эритроцитах и моче. Происходит поступление токсинов внутрь клеток, при этом наступает полная дезинтеграция систем детоксикации и организма в целом.

Несмотря на то, что пул ВНиСММ и ОП качественно разнообразен, имеются компоненты, биологическое действие которых может вызвать общие при различных заболеваниях симптомокомплексы, которые и объединяются в синдром ЭИ [8].

Целью данной работы явилось выявление показателей эндотоксикоза у наркологических больных в состоянии ОАП для объективизации критериев алкоголюбусловленных изменений гомеостаза организма.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стали 50 мужчин, больных ХА II стадии по классификации А.А.Портнова и И.Н. Пятницкой [25] в возрасте от 23 до 57 лет (средний возраст $40,3 \pm 1,22$ лет) со стажем злоупотребления алкоголем от 12 лет и более. Срок со дня прекращения многодневного (от 3—4 сут. до 2 недель и более) приема алкоголя до момента госпитализации составил 2—3 сут. Все больные находились на стационарном лечении в наркологическом отделении в условиях стандартного режима дня. В 1-ю группу обследуемых (36 чел.) вошли больные с диагнозом *острый алкогольный галлюциноз*, во 2-ю (14 чел.) — *острый алкогольный делирий*. Контрольную группу составили 16 соматически и психически здоровых лиц мужского пола — доноров аналогичных возрастных категорий, у которых ана-

мнестически и клинически были исключены ХА и употребление спиртных напитков в течение последних 2 недель. Обследование лиц 1-й и 2-й групп осуществлялось в момент поступления в стационар — на высоте ОАП и в дальнейшем — на протяжении первой недели госпитализации: на 3—4-е сут. (к среднему времени купирования психотического состояния) и на 6—7-е сут. (ко времени завершения проведения курса интенсивной терапии); лиц контрольной группы — однократно.

Забор крови проводился натощак, из локтевой вены самотеком не менее 5 мл, в присутствии гепарина. Моча собиралась непосредственно перед забором крови.

Выраженность эндотоксикоза определяли по содержанию ВНиСММ и ОП в плазме, эритроцитах и моче по методике Н.И.Габриэлян [7] в модификации М.Я.Малаховой [15,18]. Крупномолекулярные белки осаждали 15%-ным раствором трихлоруксусной кислоты. Регистрация спектра поглощения исследуемого раствора проводилась в зоне ультрафиолета в диапазоне 226—310 нм на спектрофотометре фирмы Hitachi.

Для увеличения информативности результатов были введены расчетные коэффициенты: — коэффициент расщепления (K_1), равный отношению концентрации ВНиСММ в плазме крови к их содержанию в эритроцитах ($K_1 = \text{ВНиСММ}_{\text{пл}} / \text{ВНиСММ}_{\text{эр}}$); величина катаболического пула (КП), равная сумме экстинкций в интервале длин волн от 238 нм до 258 нм, умноженной на шаг волны ($\text{КП} = (E_{238} + E_{242} + E_{246} + \dots + E_{258}) \cdot 4$).

Определение биохимических показателей проводилось стандартными методами: исследование ферментативной активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), определение концентрации креатинина, мочевины и общего билирубина в сыворотке крови — на лабораторном анализаторе COBAS-Mira-Plus (Австрия); определение концентрации альбуминов — на денситометре Cormay DS-2 (Польша) наборами Cormay Gel (Франция). Количество эритроцитов определяли на гематоанализаторе Picoscale (Венгрия).

Оценку достоверности различий проводили с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости 95%.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования свидетельствуют, что при ОАП наблюдаются качественные и количественные изменения показателей эндотоксикоза, зависящие от стадии развития наркологического заболевания и формы психоза. Анализ характера спектрограмм больных ХА в динамике ОАП в условиях стандартной детоксикационной терапии позволил выявить ряд отличительных особенностей изучаемых параметров по сравнению с контрольной группой. Так, при галлюцинозе наблюдалось смещение спектральных кривых плазмы крови на длину волны 226—234 нм без выраженных изменений высоты стояния максимума кривой во все сроки обследования (рис.1). Это свидетельствует об увеличении содержания в плазме веществ катаболического происхождения, особенно на высоте психотического состояния, и постепенном их снижении в процессе проведения детоксикации. Профиль спектрограмм эритроцитов в динамике заболевания характеризовался увеличением высоты стояния максимума от достоверно сниженных значений экстинкций в 1-е сут. обследования ($p < 0,01$) до достоверно повышенных значений оптической плотности на 6—7-е сут. ($p < 0,01$), что можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма

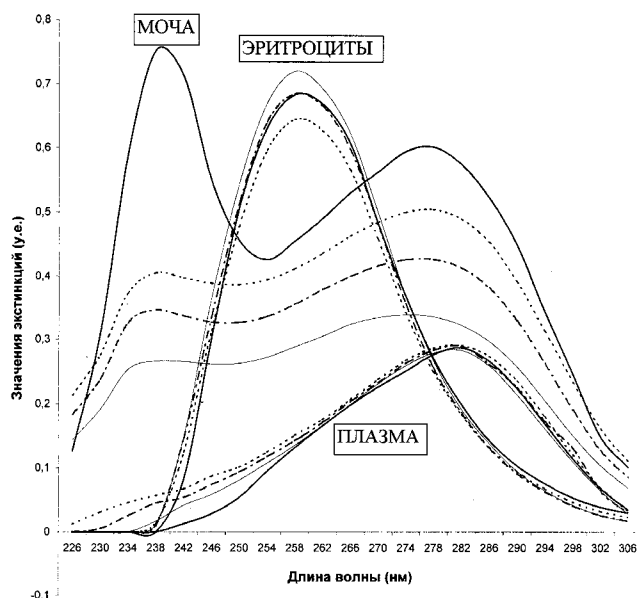


Рис.1. Усредненные спектрограммы плазмы, эритроцитов и мочи больных алкоголизмом в динамике острого алкогольного галлюциноза и лиц контрольной группы

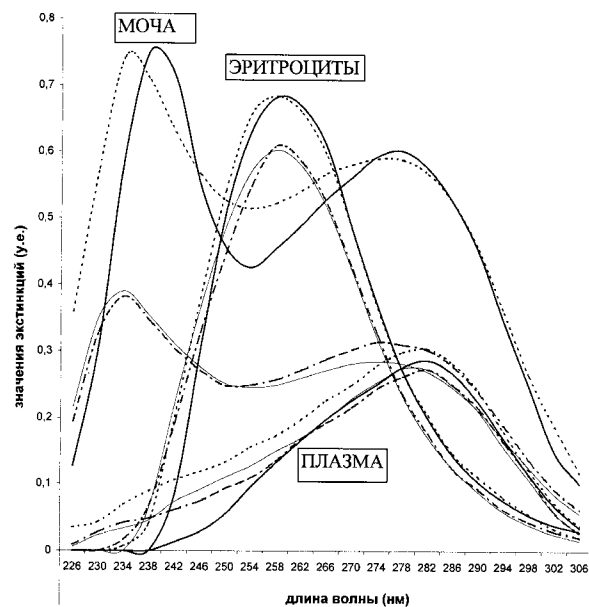


Рис.2. Усредненные спектрограммы плазмы, эритроцитов и мочи больных алкоголизмом в динамике острого алкогольного делирия и лиц контрольной группы

снижения содержания токсических компонентов в плазме крови вследствие их адсорбции гликокаликсом эритроцитов. Спектрограммы мочи отличались сглаживанием пиков с достоверным ($p < 0,001$) снижением средних значений оптической плотности на протяжении всего диапазона длин волн во все сроки обследования.

Спектрограммы плазмы крови больных с алкогольным делирием, в отличие от контрольной группы и лиц с галлюцинозом, характеризовались увеличением высоты стояния максимума, особенно в 1-е сут. госпитализации, а также смещением спектральных кривых в зону КП и более высокими значениями оптической плотности в указанном интервале длин волн на протяжении всего срока обследования, что свидетельствует о явно выраженных катаболических процессах при данной форме соматически отягощенного алкогольного психоза (рис.2). Спектрограммы эритроцитов отличались смещением сопряжения

кривой с осью абсцисс также в направлении зоны КП. Средние значения высоты стояния максимума эритроцитарной кривой в 1-е сут. госпитализации соответствовали значениям контрольной группы, а в последующем были достоверно снижены ($p < 0,01$), что можно рассматривать как результат истощения компенсаторных механизмов по связыванию эндогенных токсинов при делирии. Анализ спектрограмм мочи выявил, в первую очередь, смещение пиков кривой во все сроки обследования и снижение средних значений экстинкций в динамике психоза, что можно объяснить неполным выведением ВНиСММ почками и, как следствие, задержкой их в плазме.

Проведенный нами количественный анализ содержания ВНиСММ в биологических субстратах также выявил различия показателей в зависимости от состояния больных алкоголизмом (табл.1). В динамике алкогольного галлюциноза наблюдалось стабильное понижение концент-

Таблица 1

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (у.е.) в плазме крови, эритроцитах и моче и величина катаболического пула больных алкоголизмом в динамике острых психозов ($M \pm m$)

Группы обследованных	Сутки набл.	Катаболический пул	Плазма	Эритроциты	Моча
Контрольная группа (n=16)		$1,29 \pm 0,14$	$10,42 \pm 0,36$	$20,98 \pm 0,31$	$38,17 \pm 1,65$
Больные ХА в состоянии галлюциноза (n=36)	1	$2,35 \pm 0,24^{***}$	$12,35 \pm 0,53^{**}$	$19,97 \pm 0,68$	$31,06 \pm 2,91^*$
	3—4	$2,11 \pm 0,19^{***}$	$11,56 \pm 0,44^*$	$20,78 \pm 0,48$	$26,45 \pm 2,82^{***}$
	6—7	$1,76 \pm 0,18$	$10,79 \pm 0,47$	$21,95 \pm 0,56$	$21,16 \pm 1,98^{***}$
Больные ХА в состоянии делирия (n=14)	1	$3,10 \pm 0,24^{***\wedge}$	$13,64 \pm 0,66^{***}$	$22,12 \pm 0,19^{***\wedge\wedge}$	$41,92 \pm 5,24$
	3—4	$2,08 \pm 0,19^{***}$	$11,14 \pm 0,72$	$19,38 \pm 0,66^*$	$21,92 \pm 3,64^{***}$
	6—7	$2,38 \pm 0,18^{***\wedge}$	$11,44 \pm 0,45$	$19,57 \pm 1,05^{\wedge}$	$20,72 \pm 1,43^{***}$

Примечание. Различия достоверны по сравнению с контролем при: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$
по сравнению с первыми сутками наблюдения при: — $p < 0,05$, — $p < 0,01$, — $p < 0,001$
различия между делирием и галлюцинозом при: - $p < 0,05$, - $p < 0,01$

Таблица 2

Содержание олигопептидов (г/л) в плазме крови, эритроцитах и моче больных алкоголизмом в динамике острых психозов и (M±m)

Группы обследованных	Сутки набл.	Плазма	Эритроциты	Моча
Контрольная группа (n=16)		0,38±0,01	0,63±0,02	3,81±0,19
Больные ХА в состоянии галлюциноза (n=36)	1	0,46±0,03*	0,59±0,04	4,91±0,32**
	3—4	0,48±0,02***	0,58±0,03	4,13±0,31
	6—7	0,48±0,03**	0,66±0,04	3,57±0,36
Больные ХА в состоянии делирия (n=14)	1	0,48±0,06	0,51±0,05**	4,56±0,45
	3—4	0,40±0,05	0,54±0,06	4,01±0,30
	6—7	0,40±0,03 ^	0,63±0,05	3,23±0,14*

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

рации исследуемых соединений в плазме крови от достоверно повышенных значений в момент госпитализации до значений, близких к контролю ко времени завершения курса интенсивной терапии, увеличение в динамике заболевания содержания низко- и среднемолекулярных веществ в эритроцитах и устойчивое их снижение в моче. При делирии изменения показателей эндогенной интоксикации в плазме крови и эритроцитах носили волнообразный характер: отмечалось достоверное повышенное содержание ВНиСММ на высоте психоза, некоторое снижение показателей к среднему времени купирования психотического состояния и затем незначительный повторный рост к моменту окончания курса интенсивной терапии. Содержание данных веществ в моче стабильно снижалось в течение всего срока обследования.

О глубине нарушений гомеостаза можно судить по соотношению содержания анаболического и катаболического пула среднемолекулярных веществ в плазме крови. Увеличение их содержания при ОАП происходило, в первую очередь, вследствие нарастания доли веществ катаболического происхождения, о чем свидетельствует наличие сильных корреляционных связей между уровнем ВНиСММ в плазме и величиной КП.

В динамике развития ОАП снижение уровня ВНиСММ в плазме сочеталось с изменением их содержа-

ния в эритроцитах. Как известно, эритроциты являются одними из основных компонентов системы связывания и транспорта токсических соединений, адсорбируя на своей поверхности эндогенные токсины. Нами были выявлены изменения гематологических показателей больных ХА, проявляющиеся в достоверном снижении ($p<0,001$) по сравнению с контролем количества эритроцитов до $3,72\pm0,1$ ($10^{12}/л$) при галлюцинозе и $3,58\pm0,24$ ($10^{12}/л$) при делирии. Участие эритроцитов в связывании токсических соединений подтверждается наличием отрицательных корреляционных связей между их количеством и содержанием ВНиСММ в плазме. О снижении адсорбционных возможностей эритроцитов при ХА свидетельствует достоверное (от $p<0,01$ до $p<0,001$) повышение значения коэффициента распределения на высоте ОАП. В динамике галлюциноза его значение постепенно снижалось, достигая к 6—7-м сут. контрольных показателей, а при делирии изменения носили волнообразный характер.

Проведенный сравнительный анализ ОП-составляющей выявил количественные различия показателей в зависимости от состояния больных (табл. 2). В динамике галлюциноза наблюдались достоверное — по сравнению с контролем — повышение концентрации ОП в плазме; тенденция к увеличению их содержания в эритроцитах и снижению в моче. В процессе разрешения алкогольного

Таблица 3

Биохимические показатели крови больных алкоголизмом в динамике острых психозов (M±m)

Группы обследованных	Сутки набл.	Альбумины (г/л)	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (ммоль/л)	Билирубин общий (ммоль/л)
Контрольная группа (n=16)		47,66±0,49	5,76±0,32	0,075±0,004	15,08±0,71
Больные ХА в состоянии галлюциноза (n=36)	1	47,25±1,63	5,54±0,29	0,078±0,004	21,45±1,42 ***
	3—4	45,25±1,10 *	5,23±0,9	0,077±0,004	14,22±0,34
	6—7	44,60±0,80 ***	4,67±0,27 **	0,074±0,003	13,64±0,30
Больные ХА в состоянии делирия (n=14)	1	44,96±1,22 *	4,68±0,34 *	0,081±0,005	28,49±3,64 ***
	3—4	41,69±1,57 ***	4,40±0,20 ***	0,074±0,004	18,96±2,62
	6—7	45,04±0,76 **	4,54±0,57 **	0,073±0,005	13,57±0,24 *

Примечание. Обозначения как в табл. 1.

делирия были выявлены понижение содержания ОП в плазме, достоверно низкие показатели в эритроцитах на высоте психотического состояния с тенденцией к последующему росту и динамичное снижение показателей в моче.

В результате анализа полученных нами данных можно утверждать, что для эндотоксикоза, развивающегося при ХА, характерен следующий комплекс изменений: достоверное по отношению к контрольной группе повышение содержания ВНиСММ в плазме крови; достоверное снижение в динамике заболевания содержания данных веществ в моче; увеличение величины КП; повышение концентрации ОП в плазме, повышение значения коэффициента распределения.

Выявленный комплекс алкогольобусловленных изменений показателей эндогенной интоксикации объективно отражает тяжесть состояния больных, что подтверждается проведенными нами биохимическими исследованиями (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о наличии при ОАП гипоальбуминемии, гиперферментемии АСТ и АЛТ, преходящей гипербилирубинемии, выраженность которых коррелировала с рассмотренными динамическими изменениями показателей эндогенной интоксикации. В то же время такие широко используемые для диагностики эндотоксикоза биохимические показатели, как содержание мочевины и креатинина, оставаясь в пределах условной нормы, не соответствовали выявленной нами степени изменения содержания маркеров эндотоксикоза в биологических субстратах.

Выводы

Полученные данные позволяют утверждать, что особенностями развития ЭИ при ОАП является линейная динамика изменения основных показателей эндотоксикоза (содержания ВНиСММ в плазме крови и эритроцитах, величины КП, коэффициента распределения, концентрации альбуминов) при галлюцинозе и волнообразная (с максимальными отклонениями к моменту купирования психотического состояния) в случае соматически отягощенного делирия. Изменение комплекса показателей метаболического статуса организма: содержание ВНиСММ и ОП в плазме крови, эритроцитах и моче больных ХА является более ранним критерием развития эндотоксикоза по сравнению с отклонениями традиционных биохимических показателей (активности индикаторных ферментов — АСТ и АЛТ, уровня альбуминов сыворотки крови и содержания конечных продуктов метаболизма — мочевины, общего билирубина, креатинина) вследствие "запаздывания" изменения последних.

Список литературы

- Белокуров Ю.Н., Майоров М.И., Флегонтов Б.В. и др. Структура эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости и пути ее коррекции. // Вест. хирургии. — 1991. — № 5. — С. 83—85.
- Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В. Прогнозирование течения эндогенной интоксикации в неотложной хирургии. // Вест. хирургии. — 1991. — № 6. — С. 3—7.
- Беляков Н.А. Эндогенные интоксикации и лимфатическая система // Эфферентная терапия. — 1998. — Том 4. — № 2. — С. 11—16.
- Беляков Н.А., Владыка А.С., Малахова М.Я. и др. Концентрация в крови и биологическая активность молекул средней массы при критических состояниях. // Анестезиология и реаниматология. — 1987. — № 3. — С. 41—44.
- Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П. и др. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. // Анестезиология и реаниматология. — 1987. — № 2. — С. 37—41.
- Высокогорский В.Е., Купор В.Г., Груздева К.Н. и др. Активность ферментов эритроцитов в диагностике алкоголизма этанолом. Метаболические, морфогистохимические и психо-социальные аспекты алкоголизма. — Омск, 1991. — С. 50—53.
- Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клин. медицина. — 1981. — № 10. — С. 38—42.
- Галактионов С.Г., Николайчик В.В., Цейтлин В.М. и др. "Средние молекулы" — эндотоксины пептидной природы // Хим.-фарм. журн. — 1983. — № 11. — С. 1286—1288.
- Гисак С.Н., Сидельникова В.И., Лифшиц В.М. и др. Модификация метода определения среднемoleкулярных пептидов и его использование в детской хирургии // Хирургия. — 1998. — № 12. — С. 53—54.
- Гудим В.И., Сигалла П.И. Клиническое значение средних молекул в патогенезе нефрогенной анемии // Тер. архив. — 1983. — № 6. — С. 78—82.
- Ишеков Н.С. Клинико-физиологические особенности соматогенеза хронического алкоголизма на Европейском Севере: Автореф. дис. д.м.н. — Архангельск, 1999. — С. 3—5.
- Кирпич И.А., Шельгин К.В. Систематизация проявлений патогенного влияния алкогольной интоксикации. // Бюллетень СГМУ. — 2000. — № 2. — С. 45—46.
- Кислый Н.Д., Самгина Т.С., Макаров Н.Н. Динамика факторов неспецифической резистентности у больных хроническим алкоголизмом // Вестник РУДН. Сер. Терапия. — 1999. — № 1. — С. 52—54.
- Копытова Т.В., Добротина Н.А., Химкина Л.Н. и др. Лабораторная диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 1. — С. 14—16.
- Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1. — № 2. — С. 61—64.
- Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. — 2000. — Т. 6. — № 4. — С. 3—14.
- Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Оценка эндогенной интоксикации у населения, проживающего в различных экологических условиях севера и северо-запада России // Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4. — № 2. — С. 50—55.
- Малахова М.Я., Соломенников А.В., Беляков Н.А. и др. Определение фракции молекул средней массы в сыворотке крови осаждением белков ТХУ и ультрафильтрацией. // Лабор. дело. — 1987. — № 3. — С. 224—227.
- Мартынова Н.А., Калинин А.Г. Прогнозирование соматических осложнений у больных хроническим алкоголизмом. // Мат. II Международной науч.-практич. конф. "Алкоголизм и наркомания в Евро-Арктическом Баренц-регионе". — Архангельск, 1996. — 33 с.
- Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А. и др. Характеристика стадий эндогенной интоксикации. // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1. — № 2. — С. 26—27.
- Нужный В.П. Проблема алкогольной болезни. // Новости науки и техн. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. — 1998. — № 6. — С. 1—7.
- Нужный В.П., Савчук С.А., Демешина И.В. и др. Состав и токсичность самогенов из сахара и меда. // Новости науки и техн. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. — 1999. — № 6. — С. 1.
- Парфенкова Г.А., Чернядьева И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы — маркер эндогенной интоксикации. // Врачебное дело. — 1987. — № 4. — С. 72—77.
- Пауков В.С., Угрюмов А.И., Беляева Н.Ю. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации. // Архив патологии — 1991. — Т. 53. — № 3. — С. 3—10.
- Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. — М., 1973.
- Рябых О.В., Малахова М.Я., Шермет Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести. // Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 5. — № 1. — С. 41—45.

27. Свиридова С.П., Горожанская Э.Г., Мелконян А.Г. и др. Среднемолекулярные пептиды у онкологических больных до операции и в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. — 1987. — № 5. — С. 42—44.

28. Сидоров П.И., Эммануилов С.Д., Роголев А.А. и соавт. Медико-социальные проблемы алкоголизма в Архангельской области // Мат. II Междунар. научно-практ. конф. "Алкоголизм и наркомания в Евро-Арктическом Баренц-регионе". — Архангельск, 1996. — С. 11—12.

29. Тушикова З.А. Среднемолекулярные уремиические токсины (обзор литературы). // Вопр. мед. химии. — 1983. — №1. — С. 2—8.

30. Федоров Н.А., Корякина И.К., Савицкий А.В. и др. Актуальные проблемы гемосорбции. — М., 1981. — С. 123—128.

31. Шугаев А.И., Абдулхаликов А.С. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования. // Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4. — №4. — С. 10—14.

32. Bergstrom J., Furst P. Uremic toxins // Replacement of Renal Function by Dialysis. — Boston, 1983. — P. 354—390.

33. Grof J., Menyhart D. Non diffusible toxic polypeptides in uraemic sera: a new group of uraemic toxins // Act. Chir. Asad. Sci. Hung. — 1977. — 18. — №3. — P. 7—283.

34. Tanahashi K., Imada A. Phagocytic activity and oxygen radicals production of neutrophils in patients with chronic renal failure // Nippon. Jinzo. Gakkai. Shi. — 1991. — 33. — №6.

Алкогольная патология печени

ДЕЙ К.

профессор гепатологии, Медицинская школа Университета Ньюкасла, Великобритания

Алкогольная патология печени — серьезная проблема для здравоохранения и общества. Исследования, проводимые на животных, помогают пониманию патогенеза заболевания, хотя доказательства, подтверждающих роль этих механизмов у человека, недостаточно. Без сомнения, это частично обусловлено нехваткой средств для проведения научных работ в этой области. На основе эпидемиологических исследований людей, показывающих влияние характера потребления алкоголя и индекса массы тела на риск возникновения заболевания, были выработаны стратегии профилактики. Показана возможность определения людей с наследственной предрасположенностью к алкогольной патологии печени путем генетических исследований. Представлены стратегии лечения, некоторые из которых заслуживают тестирования в официальных выборочных клинических испытаниях.

Хроническое злоупотребление алкоголем остается главной причиной заболевания печени у пациентов, поступающих с соответствующими показаниями в больницы в Великобритании. Ежегодно обычное региональное отделение гепатологии планирует принять около 500 пациентов с алкогольным заболеванием печени различной степени тяжести. При изучении всех пациентов, поступивших в больницы Ньюкасла в 1998 г. с различными формами печеночной патологии, злоупотребление алкоголем было отмечено у 38% пациентов. В Великобритании алкогольная патология печени и гепатит С являются самыми распространенными показаниями для трансплантации печени.

Особое беспокойство вызывает то обстоятельство, что по косвенным признакам распространенность алкогольной патологии печени в Великобритании может расширяться. За последние 10 лет повысился уровень смертности от цирроза печени как среди мужчин, так и среди женщин. В 1998 г. в Ньюкасле было отмечено 38% пациентов с алкогольной патологией печени по сравнению с 19% в 1977 г. (данные госпиталя Роял Фри, Лондон).

Точные патогенетические механизмы алкогольной патологии печени остаются спорными, несмотря на значительный объем работы, проведенной в этом направлении и несмотря на нагрузку, возложенную на систему здравоохранения Великобритании. Существует частичное согласие относительно факторов, ответственных за индивидуальную восприимчивость к заболеванию, и были достигнуты некоторые успехи в разработке стратегий лечения.

Патогенез

Успехи в понимании патогенеза заболевания достигнуты главным образом при исследованиях, проводимых на грызунах [1]. Грызуны путем длительного внутрижелу-

дочного введения получали алкоголь и богатую жирами пищу, что вызывало у них жировую дистрофию печени, некротическое воспаление и фиброз, которые гистологически были сходны с алкогольной патологией печени у людей. При проведении исследований, использующих эту модель, недавно были получены убедительные доказательства роли кишечного эндотоксина и окислительного стресса в патогенезе заболевания.

Кишечные эндотоксины

Алкоголь увеличивает проницаемость пищеварительного тракта для макромолекул, включая эндотоксин, входящий в состав клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. Эндотоксинемия наблюдалась у сильно пьющих пациентов при наличии и отсутствии алкогольной патологии печени. Эндотоксин всасывается в кишечнике и достигает печени через систему воротной вены, где он связывается с рецепторами на поверхности купферовских клеток печени. Это стимулирует высвобождение реактивных оксидантов и цитокинов, способных вызвать повреждение гепатоцитов и воспаление. Доказательства роли этих механизмов были получены главным образом при исследованиях, использующих модель внутрижелудочно-го кормления мышей, которые имели различные компоненты некровоспалительного каскада, удаленного при помощи генной технологии "нокаута".

Окислительный стресс и иммунный ответ

В другой работе, в которой использовалась животная модель, было сделано предположение о заметной роли окислительного стресса в патогенезе заболевания [2]. Было определено несколько источников оксидантов дополнительно к купферовским клеткам, стимулируемым эндотоксином. Метаболизм алкоголя при помощи цито-