

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
ЧАСТЬ 1. ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА. МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА	6
ЧАСТЬ 2. ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТОКСИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ. ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ	16
2.1. Токсический гепатит при отравлении ядовитыми грибами.....	16
2.2. Токсический гепатит на фоне укуса змей (гадюки)	22
2.3. Токсический гепатит при ожоговой болезни	25
2.4. Постгипоксический гепатит	28
2.5. Лекарственный токсический гепатит	32
2.6. Посттравматический гепатит	42
ЧАСТЬ 3. ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ. ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ	46
3.1. Этиология неонатального холестаза.....	49
3.2. Секвенирование нового поколения NGS	50
3.3. Клиническая картина	51
3.4. Диагностика.....	53
3.5. Лечение	55
ЧАСТЬ 4. ТЕСТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ УСВОЕНИЯ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА	60
Рекомендуемая литература.....	67

Часть 1

Оксидативный стресс как фактор развития эндотоксикоза. Механизмы метаболической защиты организма

Печень как основной жизненно важный орган является важным обменным и энергетическим пулом химического преобразования жиров. Необходимые для образования основных гепатоцеллюлярных липидов (триглицеридов) жирные кислоты и глицерофосфат поступают в гепатоциты из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по мере накопления запасов жира печеночная клетка становится более чувствительной к токсическим воздействиям.

Нарушение транспорта триглицеридов происходит на этапе формирования из них гидрофильных жирных кислот, которые не могут самостоятельно выйти в гидратированную среду крови из мембран гепатоцитов. Для этого необходим акцептор — альбумин. В промежуточном слое биомембран образуется специфический белково-липидный комплекс, сформированный альбумином из жирных кислот. При гипоальбуминемии нарушается липолиз и развивается гиперлипопротеинемия. Повышенное содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), в частности видов очень низкой плотности (ЛПОНП), свидетельствует о незавершенном транспорте триглицеридов. Такие частицы не подлежат поглощению клеткой. Этим объясняется длительное нахождение в крови ЛПОНП, содержание жирных кислот в которых осталось повышенным. При нарушении (вследствие избыточной продукции) поглощения ЛПОНП активируется удаление из крови липопротеинов путем связывания с рецепторами макрофагов. Активацию макрофагами процессов химической модификации ЛПОНП и последующее их поглощение этими клетками следует рассматривать как процесс компенсации. В основе генеза гиперлипопротеинемии заложена патология белка.

В усвоении организмом липидов задействован механизм перекисного окисления. Располагая неспаренным электроном, свободные ради-

калы участвуют в разнообразных метаболических реакциях. На стадии восстановления молекулы кислорода образуется гидроксильный радикал, который, обладая очень высокой реакционной способностью, разрывает S-H-связь большинства органических соединений. В процессе дальнейших химических преобразований возникает оксид азота, обладающий широким спектром биологического действия.

Активные формы кислорода инициируют реакции липидной пероксидации, изменяя жидкостные свойства мембранных структур. Они способны ингибировать синтез белков, изменять воспалительную реакцию и проницаемость кровеносных сосудов.

Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) подразделяются на промежуточные (свободные радикалы) и молекулярные. Ко вторым относятся первичные гидроэндоперекиси: диеновые конъюгаты, вторичные — триеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и конечные (полимерные флюoresцирующие соединения) — основания Шиффа. Их накопление оказывает негативное влияние на состояние клеточных мембран, активность липидозависимых ферментных систем, что приводит к эндогенной интоксикации (ЭИ).

Развитие ЭИ организма становится результатом воздействия патогенетических детерминант разных нозологических форм поражения печени.

Выделяют следующие механизмы ее возникновения:

- 1) продукционный или обменный, обусловленный избыточной продукцией эндогенных токсичных субстанций (разлитой перитонит, острый панкреатит, острая пневмония);
- 2) резорбционный, когда происходит резорбция токсичных веществ из ограниченного очага инфекции, распада тканей (кишечная непроходимость, флегмоны мягких тканей, абсцессы и т.д.);
- 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 токсичных продуктов происходит в результате нарушения их выведения естественными органами детоксикации (острая почечная и печеночная недостаточность);
- 5) инфекционный, в результате поступления микроорганизмов, продуктов их обмена и распада из очага инвазивной инфекции или путем транслокации из извращенно контаминированного ЖКТ.

В формировании эндотоксикоза могут участвовать несколько механизмов образования токсичных субстанций и накопления их во внутренней среде организма. Основным поставщиком патогенных токсинов является катаболизм белков. Ими становятся перекисные соединения, образующиеся вследствие недостаточности антиоксидантной системы. 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 при разных формах гепатитов и стадии развития компенсаторных проявлений метаболизма.

Характер взаимоотношений компонентов ЭИ и функциональной системы детоксикации определяет направленность развития эндотоксикоза. На стадии компенсации функциональная система детоксикации полностью компенсирует токсемическую нагрузку, на стадии напряжения скорость наработки токсичных субстанций совпадает с максимальными ее возможностями, на стадии субкомпенсации наработка токсичных субстанций определенно превышает возможности функциональной системы детоксикации. И, наконец, на стадии декомпенсации развивается их несостоительность и появляются жизнеугрожающие метаболические и функциональные нарушения.

Постоянное образование пероксидантов уравновешено в организме дезактивацией антиоксидантами. Для поддержания перекисного гомеостаза необходима адекватная мобилизация антиоксидантной системы, предотвращающая реакцию восстановления кислорода и удаляющая эти продукты из организма (элиминация). Существует ряд механизмов антиоксидантного действия.

К ним относят:

- 1) ингибирование радикальных форм кислорода с образованием органических радикалов, предотвращающих развитие окислительных реакций;
- 2) связывание ионов металлов, индуцирующих образование свободных радикалов;
- 3) перевод перекисей в стабильные продукты окисления (спирты, альдегиды).

В состав антиоксидантной системы входят ферментные и неферментные компоненты. При этом ферментные антиоксиданты характеризуются специфичностью действия, направленного на устранение сво-

бодных радикалов (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза и др.), участвуя в их уничтожении и разложении гидроперекисей.

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.

Установлено, что детоксикация ксенобиотиков реализуется посредством двух фаз биотрансформации. Первая из них осуществляется монокислородной системой печени, центральное место в которой занимает цитохром Р-450, «встроенный» в эндоплазматический ретикулум гепатоцитов. Микросомальное гидроксилирование липофильных субстратов, протекающее в мембранах эндоплазматического ретикулума, 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 токсичных 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 токсичный цианид превращается в нетоксичный 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, образовавшиеся 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 (Г-S-Т).

Динамика ферментативной активности систем детоксикации позволяет прогнозировать клиническое течение заболевания и корректировать терапевтическую тактику. 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 осу-

ществляется в микросомах гепатоцитов. Относятся они к оксидазам со смешанной функцией (НАДН¹ цитохром-редуктаза).

Метаболическую защиту постоянства внутренней среды (структурную составляющую гомеостаза) от соматических мутаций и экзогенных патогенетических факторов обеспечивает иммунная система. Ее компоненты осуществляют контроль за генетическим постоянством клеточного состава. Мутационный процесс порождает в организме человека миллионы аномальных клеток и клонов 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 иммуноцитов, способный к отторжению мутантных клеток и элиминации (удалению) их из организма.

Автоиммунные расстройства связаны с появлением лимфоцитов, несущих на своей поверхности антитела к тканям собственного организма. Мутация лимфоцитов обусловлена генными изменениями в стволовых клетках лимфоидной ткани.

Основными исполнителями иммунных реакций являются Т- и В-лимфоциты, которые обрастают рецепторами и становятся иммунокомпетентными, то есть способными взаимодействовать с антигеном. Большинство из них представлено долгоживущими Т-клетками, постоянно циркулирующими. Проходя через лимфоузлы, они локализуются в Т-зависимых зонах и при встрече с антигеном дифференцируются на ряд субпопуляций (эффекторы – АГ-специфические и АГ-неспецифические, а также киллеры, хелперы, супрессоры, аmplификаторы и дифференциаторы), оказывающие различные влияния на проявления клеточного иммунитета.

Существует несколько классов иммуноглобулинов (IgM, G, A, D, F), обладающих разной степенью активности и различной продолжительностью существования. Самые многочисленные и высокоактивные из них IgG. Кроме перечисленных структурных образований, цитотоксическим эффектом обладают моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, имеющие на своей поверхности специализированные рецепторы к Fc-фрагменту.

В современной гепатологии недостаточно изучены механизмы мобилизации различных звеньев иммунитета при анализируемых нами фор-

¹ НАДН – никотинамидаденин-динуклеотид.

мах гепатита в детском возрасте. Получение подобных сведений расширяет представление о потенциале действия иммунного ответа в детской гепатологии.

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

Различны механизмы реализации клеточного и гуморального иммунитетов. Первые из них представлены продукцией лимфокинов, активацией Т-лимфоцитов и макрофагов. Сложную последовательность реакций представляют механизмы гуморального иммунитета, которые реализуют бактерицидный эффект с участием гуморальных антител. С помощью макрофагов Т-лимфоциты распознают тимус-зависимые антигены. Затем Т-хелперы получают от фагоцитов сигнал для индукции синтеза определенных антител и взаимодействуют с В-клеткой, которая дифференцируется с образованием специфических плазматических клеток, производящих специфические антитела.

Данный процесс имеет сложный механизм реализации. В нем задействованы наряду с антиген-представляющими клетками первичные рецепторы на клеточных мембранах. Они предшествуют в организме развитию иммунного ответа в виде рекомбинации генов — дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) генов рецепторов. Эти рецепторы обеспечивают эндоцитоз связанных материалов. Затем в антиген-представляющих клетках происходит формирование комплексов фрагментов антигенов с МНС¹ и экспрессия их на мембрану, добавление к слабым антигенам адъювантов, которые активируют клетки доиммунного воспаления и усиливают иммунный ответ. К механизмам антиоксидантного действия относятся вазоактивные и микробные вещества. Активация дендритных клеток, связывающих и поглощающих патоген, обусловлена сопряжением доиммунных «распознавателей чужого» с лимфоцитарным иммунитетом. На их поверхности возникают дополнительные мембранные молекулы для контакта с лимфоцитами. Нарастает биосинтез цитокинов, которые метаболизируют патоген и экспрессируют на мемbrane комплексы МНС с пептидами — фрагментами патогена. Дендритные клетки покидают покровные ткани, мигрируют в периферические лимфоидные органы и распадаются в антиген-представляющие клетки для Т-лимфоцитов.

¹ МНС (англ. major histocompatibility complex) — главный комплекс гистосовместимости.

Развитие иммунного ответа во времени представлено последовательной сменой нескольких процессов. Узнавание рецепторами клеток доиммунного воспаления (развитие доиммунного воспаления) → представление главного комплекса гистосовместимости с пептидами Т-лимфоцитов (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 тканей, поврежденных патогеном.

Зарегистрировано несколько критических периодов состояния иммунной системы, когда преимущественно гуморальное звено системы испытывает функциональный дисбаланс (период новорожденности, первое полугодие – 6 мес, 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 изменением Т-звено иммунной системы человека, что обусловлено возрастной эволюцией вилочковой железы с подавлением тимусзависимого звена иммунитета. Изменяется соотношение регуляторных субпопуляций лимфоцитов. Резюмируя сведения о причинах формирования эндогенной интоксикации организма, следует отметить, что в литературе недостаточно полно освещен механизм ее возникновения при воспалительных поражениях печени у детей различного возраста. Недостаточно изучен и механизм мобилизации метаболической и иммунной защиты организма: детоксицирующая функция печени, иммунный статус, механизмы координации структурного, метаболического и иммунного гомеостаза при воспалительных заболеваниях печени различной этиологии. Рассмотрение этих вопросов способствовало бы формированию более полных представлений относительно направленной коррекции нарушений различных звеньев гомеостаза, определяющей устойчивость функционирования организма в целом – постоянство его внутренней среды.

Компенсаторно-приспособительные преобразования обменных процессов при различных патологических состояниях организма происходят на клеточном уровне и зависят от ряда факторов, в том числе и от проницаемости клеточных и субклеточных мембран, градиента осмотического давления, являющихся наиболее жесткими гомеостатическими параметрами клеточных образований.

Поддержание клеточного гомеостаза обеспечивают гормоны (альдостерон), ферменты (мембранные АТФазы), которые регулируют проницаемость клеточных мембран, интенсивность функционирования

натрий-калиевого насоса, обмен аденоzinмонофосфата (АМФ). Многие ферменты наряду с белковой частью (апоферментом) в своем составе содержат низкомолекулярную часть (кофермент). Их активность проявляется при наличии комплекса апофермент-кофермент. Необходимым условием формирования устойчивой активности ферментных систем становится изменение количества кофермента и прочности его взаимодействия с апоферментом (кофакторная индукция).

Важным условием поддержания ферментативной активности становится сохранение пространственной структуры фермента в результате взаимодействия входящих в его состав компонентов. Ее нарушение, как правило, приводит к изменению активности фермента. Существует зависимость между ферментативной активностью и проницаемостью клеточных и субклеточных мембран, которые по своей химической структуре относятся к сложным липопротеиновым образованиям, имеющим липидный бислой, куда встроены молекулы белка, способные передвигаться в мембране.

Механизмом реализации компенсаторно-приспособительных преобразований являются увеличение количества функционирующих структур и их гиперплазия. Для поддержания постоянства внутренней среды необходимо, чтобы скорость адаптивных перестроек соответствовала интенсивности воздействия патогенного фактора. Только при этих условиях поддерживается равновесие между противоположными процессами жизнедеятельности — распадом и синтезом структур.

Сохранение постоянства структурного гомеостаза возможно лишь при сбалансированности процессов пролиферации и гибели клеток. Клеточное обновление регулируется по принципу отрицательной обратной связи. На утрату части популяции генеративная зона отвечает усиленным новообразованием клеток и ускорением их миграции.

Приспособление к изменению внутренней среды основано на «метаболической адаптации», характеризующейся количественными изменениями структуры обменных процессов и характером их взаимоотношений. Один из основных механизмов реализации представлен индукцией биосинтеза белка и энергообеспечения. Под «индукцией» понимается синтез определенного белка под воздействием индуктора, специфически ускоряющего данный процесс. Доказана значительная роль в данном процессе ферментов, гормонов, цитокинов, которые оказывают стимулирующее влияние на процессы транскрипции, матричную активность хроматина ядра клетки, синтезирующую рибонуклеиновую кислоту (РНК). Доказана роль лизосом в данном процессе — ферментов, которые передают сигнал индукции от мембран клетки к ее ядерному аппарату.

К числу органов, обеспечивающих метаболический гомеостаз путем клеточной и внутриклеточной регенерации, относится печень. В повреждающих участках паренхимы наблюдается интенсификация внутриклеточных гиперпластических процессов (увеличение количества и размеров митохондрий, цитоплазматического ретикулума и др.). Возрастает митотическая активность гепатоцитов, которая в здоровой печени представлена слабо, нарастает количество двуядерных клеток. Удаление значительной доли органа в эксперименте стимулирует процессы репаративной регенерации печени, что в короткое время обеспечивает восстановление основной массы паренхимы с нормализацией функции. Компенсаторные преобразования становятся возможными вследствие полифункциональной деятельности гепатоцитов. Проявляются они в трех аспектах:

- а) в обеспечении компактности системы в целом;
- б) в наращивании ее потенциала;
- в) в повышении прочности ее конструкции.

Инициальными факторами преобразования структуры метаболизма становятся изменения условий существования организма, которые мобилизуют механизмы гомеостаза. Регуляция изменений метаболизма на клеточном уровне обеспечивается скоростью ферментативных реакций, что ускоряет или замедляет цепь биотрансформации ксенобиотиков, завершающуюся синтезом аминокислот, белка, нуклеиновых кислот. Их эффективность зависит от активности ферментов и от их концентрации в клетке (ферментного белка-субстрата). Работ, посвященных изучению механизмов координации различного уровня при развитии патологического процесса в печени у детей, в доступной литературе не встретилось.

Согласно современным взглядам, организм человека представляет собой систему, поддерживающую взаимодействие с множеством переменных внешней и внутренней среды. Поступление сигнала вызывает отклонения от нормативных значений функций различных систем органов с нарушением постоянства внутренней среды организма. По мере нарастания возмущающего воздействия сигнала включаются механизмы гомеостаза клеточного, тканевого, органного, системно-органического уровней и, наконец, организма в целом. Эта последовательность отражает этапность компенсаторно-приспособительных преобразований метаболических процессов и становится определяющим фактором в поддержании гомеостаза.

Широкое распространение в детской гепатологии приобретают токсические гепатиты различной этиологии. Токсичные факторы, вызывающие гепатит, могут быть эндогенного и экзогенного происхождения (табл. 1).

Таблица 1. Классификация токсических гепатитов

Эндогенные факторы	Экзогенные факторы
1. Отравления ядовитыми грибами (токсины растительного происхождения). 2. Укусы ядовитых змей. 3. Ожоги. 4. Гипоксия	1. Лекарственные препараты и промышленные яды (фосфор, четыреххлористый углерод, тринитротолуол и др.). 2. Механическая травма живота

Токсины, образующиеся при инфекциях, ожогах, укусах ядовитых змей, отравлениях ядовитыми грибами, относят к эндогенным. Из экзогенных факторов имеют значение лекарственные препараты (ингибиторыmonoаминоксидазы — производных гидразина, противотуберкулезные препараты — пара-аминосалициловая кислота, производные и аналоги изоникотиновой кислоты и т.д.), промышленные яды (фосфор, четыреххлористый углерод, фосфорорганические инсектициды, тринитротолуол).