

УДК 616.36-004 : 579.01.8 : 616.153

Уровень свободного эндотоксина, фибронектина и комплексов, состоящих из эндотоксина грамнегативной флоры кишечника и фибронектина в плевральной жидкости у больных с печеночным гидротораксом

Е.Б. Сокол

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: эндотоксин, фибронектин, цирроз печени

Алкогольная болезнь печени, наряду с вирусными гепатитами, по праву относится к числу наиболее актуальных проблем современной гепатологии в первую очередь в силу своей широчайшей распространенности. Так, в США только осложнения алкогольной болезни печени служат причиной смерти 13000 человек ежегодно [2]. В целом по Украине за последние годы заболеваемость циррозом печени (ЦП) выросла на 75,6 % [4].

Особые надежды на решение проблемы цирроза печени (ЦП) возлагаются на дальнейшую расшифровку патогенетических механизмов прогрессирования забо-

леваний, включая генетический полиморфизм метаболизирующих этанол ферментов, дисбаланс окислительных процессов в печени и др. [4].

К важным стимуляторам окислительных процессов в печени относится эндотоксин (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника в физиологическом диапазоне его концентрации [6]. Возрастание системной эндотоксемии может привести к дисрегуляции рецепторных функций и формированию различных патофизиологических проявлений вплоть до эндотоксинового шока [6, 7, 14].

К системной эндотоксемии кишечного происхождения приво-

дит, в частности, нарушение механизмов нейтрализации ЭТ. Этому способствуют прежде всего замедление и шунтирование портального кровотока при декомпенсации хронических диффузных заболеваний печени (либо при хронической сердечной недостаточности), дисбактериозы кишечника и другие заболевания [9]. В свою очередь ЭТ является мощным провоспалительным фактором, способным существенно повлиять на кинетику воспалительного процесса [12]. Известно также, что основными эндотоксинсвязывающими системами организма, помимо мононуклеарных фагоцитов, острофазных белков,

липопротеидов высокой плотности, лизоцима, интерферона, макроглобулинов, антител к Re-гликолипиду, является фибронектин (ФН) [3].

Основной целью исследования является изучение патогенеза печеночного гидроторакса, портупульмональной гипертензии и гепатопульмонального синдрома и разработка методов дифференцированной терапии больных с декомпенсированным ЦП. В настоящей работе нами предпринята попытка подойти к проблеме расшифровки патогенетических особенностей декомпенсированного течения ЦП с позиции оценки уровней ЭТ, ФН и системы элиминации ЭТ в плевральной жидкости у больных с плевральным синдромом различной этиологии, включая печеночный гидроторакс.

Материал и методы

Под наблюдением состояли больные мужского пола, разделенных на следующие группы. В 1-ю группу вошли 18 больных декомпенсированным ЦП (класс С по шкале Child C.G., Pugh R.H.) с печеночным гидротораксом. Проводилось также сравнительное изучение содержания ФН в плевральном выпоте у больных параневмоническим плевритом (22 больных, 2-я группа), туберкулезным плевритом (15 больных, 3-я группа), параканкрозным плевритом (20 больных, 4-я группа) и больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (19 больных, 5-я группа), следствием которой явился застойный плевральный выпот (транссудат).

Изучение циркулирующих комплексов ЭТ-ФН, свободного ЭТ и ФН проводилось с использованием иммуноферментных тест-систем [1]. Результат пересчитывали на ед. белка, который определяли по методу Lowri O.H.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований, характеризующих динамику уровня

циркулирующих комплексов ЭТ-ФН и свободного ЭТ в плевральной жидкости у больных с плевральным синдромом различной этиологии представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, уровень циркулирующих комплексов ЭТ-ФН в плевральной жидкости у больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп повышен, соответственно, на 49,5 % ($p < 0,01$), 116,0 % ($p < 0,01$), 78,3 % ($p < 0,01$), 80,2 % ($p < 0,01$) и 55,0 % ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что максимальное значение исследованного показателя обнаружено у больных пневмонией, а наименьшее значение — у больных с гидротораксом. Причем у больных с печеночным гидротораксом уровень циркулирующих комплексов ЭТ-ФН существенно не отличается от соответствующего показателя у больных с изолированным транссудатом (5-я группа).

Объяснением указанных фактов у больных ЦП, по нашему мнению, может служить глубокое истощение (потребление в процессе заболевания + нарушение синтеза + снижение функциональной активности) системного потенциала гликопротеида. Эти данные свидетельствуют о неэффективности системы ФН-зависимой элиминации ЭТ при декомпенсированном течении ЦП, что может быть использовано в качестве еще одного научного аргумента, свидетельствующего о целесообразности использования фибронектинзаместительной терапии в комплексном лечении больных ЦП.

Установлено также, что у больных всех групп уровень ЭТ в плевральном выпоте существенно выше, чем в системном кровотоке у здоровых людей (на 98,0–441,8 %, $p < 0,001$). При этом в экссудате максимальное возрастание исследованного показателя обнаружено у больных пневмонией (на 216,6 %, $p < 0,001$), в транссудате — у больных ЦП (на 441,8 %, $p < 0,001$). При этом в транссудате у больных ХСН уровень ЭТ в 2,5 раза ($p_1 < 0,001$)

ниже, чем у больных ЦП.

Указанные факты позволяют предположить, что механизмы формирования гидроторакса при ХСН и ЦП существенно различаются, прежде всего, на регионарном (малый круг кровообращения) уровне. Так, логично полагать, что уровень ЭТ кишечной палочки в плевральной жидкости у кардиологических больных «регуламентируется» уровнем гликопротеида в системном кровотоке, откуда ЭТ и поступает в плевральную щель. У больных же ЦП доказана возможность существования иного, чрездиафрагмального пути поступления транссудата [10, 11].

Анализ представленного в табл. 1 цифрового материала также свидетельствует, что у больных пневмонией, течение которой осложнилось развитием плеврального синдрома, содержание ФН в серозном экссудате повышено на 9,3 % ($p < 0,001$). Учитывая, что в участках воспаления и регенерации тканей происходит значительное возрастание количества ФН, связанное как с усилением продукции ФН *in situ* [8], так и с повышенным пропитыванием поврежденных участков ФН из плазмы крови [13], выявленный нами повышенный эндоплевральный потенциал гликопротеида можно расценивать как компенсаторную реакцию, имеющую четкую саногенетическую направленность. Необходимо подчеркнуть, что у больных пневмонией плевральный пунктат получен на первом этапе исследования — в дебюте заболевания (при поступлении в стационар), а также то, что у всех больных 2-й группы наступило выздоровление. В этом контексте отсутствие повышения содержания ФН в плевральной жидкости у больных 3-й и 4-й групп, по нашему мнению, свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей системы легочная ткань — плевро и может являться существенным патогенетическим механизмом развития

Динамика уровня циркулирующих комплексов ЭТ-ФН, свободного ЭТ и ФН в плевральном выпоте у больных 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп

Группа	Стат. показ.	Уровень ЭТ-ФН, % на ед. белка	Уровень ЭТ, % на ед. белка	Уровень ФН, мкг/мл на ед. белка
1-я группа (печеночный гидроторакс)	M ± m n p	149,5 ± 7,8 18 < 0,001	541,8 ± 8,7 18 < 0,001	31,8 ± 2,7 18 < 0,001
2-я группа (парапневмонический плеврит)	M ± m n p p ₁	216,0 ± 6,1 22 < 0,001 < 0,001	316,6 ± 5,1 22 < 0,001 < 0,001	416,6 ± 9,2 22 < 0,01 < 0,001
3-я группа (туберкулезный плеврит)	M ± m n p p ₁ p ₂	178,3 ± 7,7 15 < 0,01 < 0,001 < 0,001	198,0 ± 4,7 15 < 0,001 < 0,001 < 0,001	293,0 ± 7,7 15 < 0,001 < 0,001 < 0,001
4-я группа (параанкрозный плеврит)	M ± m n p p ₁ p ₂ p ₃	180,2 ± 5,9 20 < 0,001 < 0,001 < 0,001 > 0,5	204,4 ± 5,7 20 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,5	244,9 ± 6,5 20 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001
5-я группа (ХСН с гидротораксом)	M ± m n p p ₁ p ₂ p ₃ p ₄	155,0 ± 6,8 19 < 0,001 > 0,5 < 0,001 < 0,05 < 0,01	216,2 ± 4,9 19 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,01 < 0,2	186,5 ± 5,4 19 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001 < 0,001
Здоровые люди (кровь), %	M ± m n	100,0 ± 3,5 28	100,0 ± 4,6 28	381,0 ± 6,7 30

Примечание: p — достоверность различий, вычисленная в сравнении с показателем в системном кровотоке у здоровых людей, p₁ — достоверность различий, вычисленная в сравнении с показателем у больных 1-й группы, p₂ — достоверность различий, вычисленная в сравнении с показателем у больных 2-й группы, p₃ — достоверность различий, вычисленная в сравнении с показателем у больных 3-й группы, p₄ — достоверность различий, вычисленная в сравнении с показателем у больных 4-й группы.

плеврального синдрома.

Особый интерес, по нашему мнению, заслуживают результаты исследования содержания гликопротеида в транссудате у больных ЦП: исследованный показатель снижен в 12,0 раз, что свидетельствует о полном истощении эндоплеврального потенциала системы фибронектинов при печеночном гидротораксе.

Вывод

У больных ЦП с печеночным гидротораксом повышение уровня ЭТ в плевральной жидкости обусловлено истощением эндоплеврального потенциала системы фибронектинов и неадекватностью системы ФН-зависимой элиминации ЭТ (адекватное образование циркулирующих комплексов ЭТ-ФН) при декомпенсированном течении ЦП.

Литература

1. Белоглазов В.А. Выявление у больных бронхиальной астмой в системном кровотоке и мокроте комплексов, состоящих из эндотоксина грамотрицательной флоры кишечника и фибронектина // *Имунология та алергология*. — 1998. — №№1-2. — С. 131–137.
2. Буверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // *Бол. орг. пищевар.* — 2001. — Т.3, №2. — С.20-26.
3. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // *Архив патологич.* — 1996. — Т.58, №2. — С.8–13.
4. Харченко Н.В., Анохина Г.А. *Гепатология: проблемы и поиски* // *Доктор*. — 2001. — №2(6). — С.6-7.
5. Яковлев М.Ю. Эндотоксический шок // *Казанский мед. журнал* — 1987. — №3. — С. 207–211.
6. Catala M., Portoles M.T. Action

- of *E. coli* endotoxin, IL-1beta and TNF-alpha on antioxidant status of cultured hepatocytes // *Mol. Cell. Biochem.* — 2002. — Vol.231, №№1-2. — P.75-82.
7. Chang H.N., Wang S.R., Chiang S.C. The relationship of aging to endotoxin shock and to production of TNF-alpha // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med.* — 1996. — Vol.51, №5. — P. 220–222.
 8. Clark R.A., Quinn J.H. Fibronectin is produced by blood vessels in response to injury // *J. Exp. Med.* — 1992. — Vol.156, №5. — P.646–651.
 9. Fujimoto M., Uemura M., Nakatani Y. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol.24, №4 — P.48-54.
 10. Garcia N.J., Mihai A.A. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol.38, №1. — P.52-58.
 11. Gur C., Pan Y., Shibolet O. Hepatic hydrothorax — pathophysiology, diagnosis and treatment — review of the literature // *Liver Int.* — 2004. — Vol.24(4).

– P.281-4.

12. Hanck C., Rossol S., Bocker U. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis // *Alcohol Clin. Exp.*

Res. – 1998. – Vol.33, №6. – P.606-608.

13. Yamada R., Orden B.E., Hill H.R. Fibronectin: the structure and function // *Immunology.* – 1993. – Vol.41, №1. – P. 107.

14. Zivot J.B., Hoffman W.D. Pathogenic effects of endotoxin // *New Horiz.* – 1995. – Vol.3, №2. – P.267–275.

Рівень вільного ендотоксина, фібронектина і комплексів, які складаються з ендотоксина грамнегативної флори кишечника і фібронектина в плевральній рідині у хворих з печінковим гідротораксом

Е.Б. Сокол

У хворих з печінковим гідротораксом (порівняно з плевральним випотом іншої етіології) вивчено рівень ендотоксину (ЕТ) кишкової палички, фібронектину (ФН) та комплексів ЕТ-ФН в плевральній рідині. Встановлено, що у хворих на цироз печінки (ЦП) з печінковим гідротораксом підвищення рівня ЕТ в плевральній рідині зумовлено виснаженням ендоплеврального потенціалу системи фібронектинів та неефективністю системи ФН-залежної елімінації ЕТ (утворення циркулюючих комплексів ЕТ-ФН).

Ключові слова: ендотоксин, фібронектин, цироз печінки.

Colibacillus endotoxin level, fibronectine level and contents of complexes ET-FN in pleural liquid of the patients with hepatic hydrothorax

Е.В. Sokol

Colibacillus endotoxin (ET) level, fibronectine level (FN) and contents of complexes ET-FN was investigated in pleural liquid of the patients with hepatic hydrothorax (in comparison with pleural exudates of another origin). It was found, that elevation of ET level in pleural liquid of patients with hepatic cirrhosis (HC) and hepatic hydrothorax is connected with exhaustion of endopleural resources of fibronectine system and non-efficiency of FN-dependent ET elimination system (circulating complexes ET-FN formation).

Key words: endotoxin, fibronectine, hepatic cirrhosis.