

УДК 616-099:616.37-002

Л. С. БАБІНЕЦЬ, З. І. САБАТ, О. Р. ШАЙГЕН, О. С. ЗЕМЛЯК

/ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»/

Синдром ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті та коморбідних станах

Резюме

У статті проведено аналіз літературних джерел щодо синдрому ендогенної інтоксикації при хронічному панкреатиті з коморбідною патологією. Результати аналізу дозволяють стверджувати, що ендотоксикоз є значимим патогенетичним і клінічним чинником у формуванні і поглибленні хронічного панкреатиту у поєднанні з вірусним гепатитом, хронічним гастродуоденітом, хронічним обструктивним захворюванням легень, залізодефіцитною анемією, остеопорозом тощо). Це потребує урахування наявності ендотоксикозу при оцінці клінічного стану хворих на хронічний панкреатит з коморбідними захворюваннями і формуванні програми їх комплексного лікування та реабілітації.

Ключові слова: хронічний панкреатит, ендогенна інтоксикація, коморбідна патологія, молекули середньої маси

Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) у сучасній літературі розглядається як неспецифічний за більшістю клінічних, біохімічних та імунологічних проявів процес, що обумовлений невідповідністю між утворенням та екскрецією як продуктів нормального обміну, так і речовин патологічного метаболізму [14, 16]. За своєю суттю він є закономірним наслідком порушень мікроциркуляції, газообміну, процесів перекисного окиснення ліпідів, які призводять до накопичення в тканинах і біологічних рідинах продуктів девіантно-го обміну, тканинної деструкції і клітинних стресових медіаторів.

Інтоксикаційний синдром – основний патологічний синдром, що зустрічається практично при всіх захворюваннях і є неспецифічною відповіддю організму на наявність патологічного процесу [11, 14, 16]. При цьому, незважаючи на неспецифічність інтоксикаційного синдрому при різних патологічних процесах, різноманітність клінічних ситуацій, а саме наявність супутньої патології, обумовлює патогенез і клінічну картину основного захворювання, надає інтоксикаційному синдрому індивідуальних специфічних рис.

У літературі описані клінічні прояви та особливості СЕІ при різних критичних і тяжких станах: ускладненій хірургічній патології, септицемії, опіках, уремії, множинній травмі. В останні роки з'явилась тенденція до універсалізації цього синдрому. СЕІ виявлений також при захворюваннях, при яких він не загрожує життю пацієнта, але значно погіршує якість його життя та прогноз: при неускладненому інфаркті міокарда та ішемічній хворобі серця, метаболічному синдромі, захворюваннях суглобів, хронічному пієлонефриті, тяжких дерматозах, хворобі Рейтера тощо.

Компонентами синдрому ендогенної інтоксикації під час загострення хронічного панкреатиту (ХП) є відхилення рівня ферментів підшлункової залози в крові (гіперферментемія ліпази, амілази, трипсину), активація калікреїн-кінінової системи, протейназо-інгібіторний дисбаланс із синдромом порушення коагуляції (гіпот-гіперкоагуляція), накопичення недоокиснених продуктів метаболізму, середньомолекулярних пептидів, вільнорадикальна агресія активними формами кисню та гідропероксидами з нако-

пиченням проміжних і кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) внаслідок виснаження чинників антиоксидантного захисту (АОЗ): супероксиддисмутази, каталази, пулу глутатіону відновленого, дисфункції глутатіонзалежних ферментів, які, водночас, забезпечують другу фазу детоксикації ксенобіотиків та ендотоксинів [1, 2, 6, 12].

Привертає увагу концепція відомого вітчизняного біохіміка професора Л. Л. Громашевської стосовно формування у хворих з різноманітною хронічною патологією, зокрема з ураженням гепатобіліарної системи (ГБС), клініко-лабораторного синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації (СМІ) [8, 9]. Згідно з цією концепцією, порушення нормального ходу метаболічних процесів при патології різного генезу призводить до накопичення в крові та інших біологічних рідинах організму значної кількості патологічних продуктів метаболізму, 75–80 % з яких входить до пулу так званих середніх молекул, тобто речовин середньої молекулярної маси (від 300 – 500 до 5000 дальтон), які є значно токсигенними, несприятливо впливають на функціональний стан органів і тканин [8]. Як підкреслює проф. Л. Л. Громашевська, досить інформативним лабораторним критерієм наявності та вираженості СМІ в організмі є саме концентрація молекул середньої маси (МСМ) у крові хворих [8,9]. Ряд авторів вважають, що підвищення рівня МСМ – це одна із найчутливіших ознак ендогенної інтоксикації. Наявність підвищеного рівня МСМ в організмі обумовлює підтримку неспецифічної метаболічної інтоксикації з типовою для подальшого патологічного стану клінічною симптоматикою: загальною слабкістю, нездужанням, підвищеною втомлюваністю, зниженням працездатності, порушенням сну та апетиту, астенизацією, що тривало зберігається [9].

МСМ – олігопептиди, які за своєю будовою належать до білкових токсинів з високим вмістом дикарбонових і низьким рівнем ароматичних кислот. До їх складу входять також продукти гідролізу фібриногену і глобулінів, катаболізму глюкокортикоїдів, паратгормон, нейротоксин X, інші елементи (інгібітори фагоцитозу, гемопоезу,

крижкості мембран еритроцитів, утилізації глюкози тощо). Токсичність МСМ виявляється у пригніченні гемопоезу, зниженні розеткоутворення лімфоцитів, сповільненні процесів клітинного дихання мітохондрій, порушенні синтезу ДНК в гепатоцитах і лімфоцитах. МСМ мають пряму мембранотоксичну дію та ініціюють появу пептидів, близьких за структурою до біологічних регуляторів. Нейротоксичні ефекти МСМ пов'язані з утворенням псевдомедіаторів. Взаємодіючи з інсуліном, МСМ інактивують його. Крім того, МСМ пригнічують фосфорилювання, чим порушують енергетичний обмін клітини. Відомо, що МСМ здатні об'єднуватися та блокувати рецептори будь-якої клітини, негативно впливаючи на її метаболізм. МСМ мають мембранотропну дію внаслідок зміни властивостей поверхневих і внутрішньоклітинних мембран, які стають доступними для шкідливих впливів, у тому числі продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Встановлено, що МСМ не тільки обумовлюють синдром ендогенної інтоксикації, вони також беруть участь у порушенні мікроциркуляції, імунної відповіді організму, зменшенні активності ізоферментів ЛДГ, аденілатциклази, піруваткінази, транскетолази, транспорту іонів натрію та калію через мембрани, пригніченні фагоцитозу тощо. МСМ порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран, у тому числі мембран еритроцитів, впливають на процеси синтезу гемоглобіну.

У хворих на ХП, поєднаний з хронічним вірусним гепатитом В (ХВГВ), відзначається підвищення рівня МСМ у сироватці крові, яке максимально виражене в період загострення хронічного патологічного процесу у ГБС, що свідчить про наявність у таких хворих клініко-біохімічного СМІ. При загостренні патологічного процесу рівень МСМ у сироватці крові перевищує норму в середньому в 5,7 раза, в періоді ранньої реконвалесценції було відзначено зниження концентрації МСМ в крові в 1,66 раза, порівняно з вихідним рівнем, хоча даний показник залишався в період обстеження в 3,5 раза вищим за відповідний показник норми; в періоді ремісії захворювання, а саме через 1 місяць після виписки із стаціонару, рівень МСМ залишався вищим за норму в середньому в 3,5 раза, через 3 місяці – в 2,75 раза, через 6 місяців – в 2,79 раза. При проведенні загальноприйнятого лікування та медичної реабілітації обстежених хворих відзначається поступове зменшення рівня МСМ у сироватці крові, але повної нормалізації даного біохімічного показника не відбувається, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих підходів до лікування хворих з такою поєднаною патологією [15].

Багато біохімічних критеріїв СЕІ пов'язані зі зміненими параметрами білкового метаболізму. Типовим вважають зменшення рівня загального білка за рахунок альбумінової фракції, що відображає використання альбуміну як важливого фактора зв'язування і видалення токсинів. Низький рівень загального білка (45 г/л) вказує на тяжкий СЕІ і несприятливий наслідок захворювання. Показниками ендотоксемії вважають також збільшення рівня альфа-2-глобулінів або гамма-глобулінів, що вказує на підвищення продукції грубодисперсних білків. Спостерігається також зниження альбуміноглобулінового коефіцієнта (при нормі 1,5–2,3), що обумовлюється переходом альбуміну в тканини внаслідок порушення проникності судин, зниженням інтенсивності синтезу альбумінів в печінці, прискоренням їх розпаду і перетворення в інші білки, передусім альфа-2 і гамма-глобуліни.

При поєднанні ХП та ХОЗЛ провідна роль у формуванні ендогенної інтоксикації належить як глобуліновій, так і альбуміновій фракції токсинонесучих речовин сироватки крові, що, вочевидь, пов'язано з декомпенсацією токсинозв'язувальної здатності альбуміну, накопиченням аутоагресивних речовин і продуктів тканин-

ної деструкції в сироватці крові та індукує підвищення ризику формування аутоімунних ускладнень у хворих з коморбідною патологією. Пошкоджувальна дія токсинонесучих фракцій сироватки крові у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ здебільшого обумовлена фракцією токсинів середніх розмірів та глобуліновою фракцією, що зумовлює пряме пошкодження клітин, які зумовлюють неспецифічну резистентність, та може бути причиною розвитку системного запального процесу [3].

У значній кількості хворих на ХП формується анемія. У 51 % хворих на ХП виявлено залізодефіцитну анемію різного ступеня тяжкості [4]. При тривалому перебігу ХП виникають симптоми екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ). Синдром зовнішньосекреторної недостатності ПЗ проявляється мальдигестією (порушенням травлення); також розвивається вторинний ентерит, який призводить до розвитку мальабсорбції (порушення всмоктування). Все це сприяє порушенню надходження в організм і засвоєння вітамінів та мінералів. Дефіцит нутрієнтів призводить до виникнення порушень трофологічного статусу (ТС) організму [10, 13]. Клінічно трофологічна недостатність виявляється зниженням маси тіла, розвитком анемічного синдрому, остеопорозу, імунодефіциту, виникненням нейропатій, психічних розладів і порушень функцій внутрішніх органів і дистрофічних змін (як наслідок синдрому білково-енергетичної недостатності та порушення всмоктування вітамінів і мінералів). У хворих із залізодефіцитною анемією виникає метаболічна інтоксикація через тривале порушення перебігу метаболічних процесів. Унаслідок анемічної гіпоксії та сидеропенії в тканинах відбувається розбалансування синтезу, депонування, вивільнення та інактивації фізіологічно активних сполук (молочна і піровиноградна кислоти, гістамін, серотонін, МСМ), що негативно відображається на функціональному стані тканин, органів і систем організму [7].

Останнім часом увага науковців зосереджена на вторинних ураженнях кісткової тканини. Встановлено поширеність остеопорозу на фоні поєднаної патології органів травлення, зокрема гастродуоденальної ділянки, підшлункової залози. Рівень ендогенної інтоксикації пов'язаний зі станом мінеральної щільності кісткової тканини і залежить від чинників ризику остеопорозу, таких як вік, стать, тривалість захворювання. Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між показниками мінеральної щільності та ендогенної інтоксикації у хворих з даною мікс-патологією. Так, у пацієнтів похилого віку з хронічним гастродуодентим, поєднаним з ХП, відбувалася активація токсемії за рахунок збільшення рівня $МСМ_{254}$ відповідно на 28,2, 13,0, 15,7 %; $МСМ_{280}$ – на 24,7, 13,2, 8,6 % порівняно з хворими молодого, середнього та зрілого віку ($p < 0,01$). Оцінка рівнів $МСМ_{254}$, $МСМ_{280}$ залежно від давності захворювання виявила зростання даних показників у пацієнтів з тривалістю захворювання 5–10 років у 1,2, 1,1 і 1,1 раза ($p < 0,01$); понад 10 років – у 1,2, 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,01$). Ступінь токсемії не відрізнявся у чоловіків, а також у жінок у пременопаузальний період, проте спостерігали достовірно вищі показники у осіб жіночої статі в менопаузальному періоді ($p < 0,01$). У фертильних жінок вміст $МСМ_{254}$ був у 1,2 раза нижчим, ніж у жінок у менопаузальному періоді ($p < 0,01$) [5]. Таким чином, ендотоксикоз поглиблюється з віком, зниженням захисного гормонального статусу жінок у період постменопаузи, збільшенням тривалості ХП.

Висновки

На основі вивчення даних, наведених у літературних джерелах, було встановлено, що синдром ендогенної інтоксикації є значущим патогенетичним і клінічним чинником у формуванні і поглиб-

ленні хронічного панкреатиту з коморбідною патологією (вірусні гепатити, хронічний гастродуоденіт, хронічне обструктивне захворювання легень, залізодефіцитна анемія, остеопороз тощо). Це потребує урахування наявності ендотоксикозу при оцінці клінічного стану хворих на хронічний панкреатит з коморбідною патологією і формуванні персоналізованої програми їх комплексного лікування та реабілітації.

У перспективі подальших досліджень плануємо проаналізувати результати вивчення низки параметрів ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний панкреатит із супутнім вірусним гепатитом С і вегетативною дисфункцією.

Список використаної літератури

- Архій Е. Й. Хронічний панкреатит, поєднаний з ішемічною хворобою серця: особливості процесів травлення та інтерлейкінового статусу / Е. Й. Архій, О. М. Москаль, Т. В. Мишанич // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2014. – Вип. 1 (49). – С. 24–27.
- Бабак О. Я. Глутатіон в нормі і при патології: біологічна роль і можливості критичного застосування / О. Я. Бабак // Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». – 2015. – №1. – С. 1–3.
- Бабак О. Я. Полівалентність механізмів реалізації синдрому ендогенної інтоксикації у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту / О. Я. Бабак, Н. М. Желзнякова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 5. – С. 284–292.
- Анемія, залізодефіцит і метаболічна ендогенна інтоксикація при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабинець, Ю. В. Шевчук, І. В. Семенова [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 1(66). – С. 28–30.
- Бойко Т. В. Гетерогенність змін показників ендогенної інтоксикації залежно від чинників ризику остеопорозу у хворих на хронічний гастродуоденіт у поєднанні з хронічним панкреатитом / Т. В. Бойко, Г. В. Лихацька // Медична та клінічна хімія. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 45–48.
- Бондаренко О. А. Клиническая диагностика хронического панкреатита в сочетании с ожирением / О. А. Бондаренко // Український терапевтичний журнал. – 2012. – № 3–4. – С. 35–39.
- Гайдукова С. М. Залізодефіцитна анемія / С. М. Гайдукова, С. В. Видиборець, І. В. Колесник – К. : Науковий світ, 2001. – 131 с.
- Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3–13.
- Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11–16.
- Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, С. В. Скопченко. – Донецк : Лебедь, 2007. – 416 с.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : пособие / Г. Н. Дранник. – [4-е изд., доп.]. – К. : Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
- Клюйко Д. А. Сравнение эффективности антиоксидантных препаратов применительно к острому панкреатиту в эксперименте / Д. А. Клюйко, В. Е. Корик, С. А. Жидков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 9. – С. 11–15.
- Ковальчук Л. Я. Анемії як прояв полінутрієнтної недостатності при хронічному панкреатиті / Л. Я. Ковальчук, С. І. Сміян, Л. С. Бабинець // Архів клінічної медицини. – 2003. – № 2 (3). – С. 58–59.
- Мусселиус С. Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С. Г. Мусселиус. – К. : Бином, 2008. – 199 с.
- Терьошин В. О. Характеристика синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації у хворих на хронічний вірусний гепатит В, поєднаний з хронічним панкреатитом / В. О. Терьошин, І. Г. Кривуля // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 6. – С. 652–658.
- 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.

Резюме

Синдром эндогенной интоксикации при хроническом панкреатите и коморбидных состояниях

Л. С. Бабинець, З. І. Сабат, Е. Р. Шайген, А. С. Земляк

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

В статье проведен анализ литературных источников относительно синдрома эндогенной интоксикации при хроническом панкреатите с коморбидной патологией. Результаты анализа позволяют утверждать, что эндотоксикоз является значительным патогенетическим и клиническим фактором в формировании и усугублении хронического панкреатита в сочетании с вирусным гепатитом, хроническим гастродуоденитом, хроническим обструктивным заболеванием легких, железодефицитной анемией, остеопорозом и др. Это обуславливает необходимость учитывать наличие эндотоксикоза при оценивании клинического состояния больных хроническим панкреатитом с коморбидными заболеваниями и формировании программы их комплексного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: хронический панкреатит, эндогенная интоксикация, коморбидная патология, молекулы средней массы

Summary

Syndrome of endogenous intoxication in chronic pancreatitis and comorbid conditions

L. S. Babinets, Z. I. Sabat, E. R. Shaigen, A. S. Zemlyak

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

In the article we have analyzed literary sources concerning the syndrome of endogenous intoxication of chronic pancreatitis with comorbid pathology, which enables us to assert that endotoxikosis is a significant pathogenic and clinical factor in the formation and deepening of chronic pancreatitis in combination with viral hepatitis, chronic gastroduodenitis, chronic obstructive pulmonary disease, iron-deficient anemia, osteoporosis, etc. This requires taking into account the presence of endotoxikosis in assessing the clinical state of patients with chronic pancreatitis with comorbid diseases and the formation of a program of integrated treatment and rehabilitation.

Key words: chronic pancreatitis, endogenous intoxication, comorbid pathology, molecules of average mass