

УДК 616.94-002-099.001.89

*Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук***ПРОБЛЕМИ МОНІТОРИНГУ ЕНДОТОКСИКОЗУ СЕПТИЧНОГО
ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Огляд літератури присвячений сучасним уявленням про ендogenous інтоксикацію. Висвітлено основні ланки її патогенезу. Зосереджено увагу на методах діагностики та особливостях їх використання при сепсисі.

Ключові слова: ендотоксикоз, діагностика, сепсис.

Вступ. Синдром поліорганної недостатності з подальшим розвитком неспроможності є основною причиною смерті пацієнтів у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Сепсис виступає одним із ключових чинників його розвитку. Основним патогенетичним підґрунтям вадного кола є синдром ендogenous інтоксикації [16]. Тому актуальним є вивчення патогенезу синдрому та особливо способів його моніторингу, що дозволить забезпечити вищу якість лікування хворих із тяжким сепсисом та септичним шоком.

Мета дослідження. Дослідити тести оцінки ендотоксикозу з метою моніторингу септичного поліорганного ушкодження.

Основна частина. Л.Л. Громашевська запропонувала термін «метаболична ендogenous інтоксикація». Акцентована увага на те, що це поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендogenous токсинів (ЕТ), які утворюються внаслідок надлишку метаболічних продуктів нормального або порушеного обміну речовин чи клітинного реагування [9, 31]. Сьогодні вказаний комплекс носить назву «синдром ендogenous інтоксикації» (СЕІ) [11]. СЕІ включає: джерело токсемії; біологічні бар'єри; транспортні механізми; механізми біотрансформації і екскреції; ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді так званої вторинної токсичної агресії, внаслідок якої СЕІ значною мірою втрачає свою специфічність [2, 3, 22].

Оскільки СЕІ є поліетіологічним, можна виділити декілька причинних факторів [20], та класифікувати наступним чином: продукційний, зумовлений надлишковим утворенням ЕТ [23]; резорбційний, внаслідок всмоктування токсичних речовин з обмеженого вогнища інфекції, тканин, які розпадаються; реперфузійний, при якому в системний кровотік надходять метаболіти, що накопичилися в тривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів в умовах неспроможності антиоксидного захисту; ретенційний, при якому накопичення ЕТ відбувається внаслідок порушення їх виділення природними органами детоксикації; інфекційний, внаслідок надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інфекції [2]. У розвитку СЕІ одночасно або послі-

довно можуть брати участь кілька механізмів утворення ЕТ і накопичення їх у внутрішньому середовищі організму, що особливо виразно спостерігається при сепсисі [10].

Зіставлення експериментальних і клінічних досліджень дозволило виявити наступні стадії розвитку синдрому ендogenous інтоксикації [11].

I стадія СЕІ. Реактивно-токсична виникає у відповідь на формування первинного деструктивного вогнища або травматичного ушкодження. Лабораторними ознаками цієї стадії є підвищення в крові рівнів молекул середньої маси (МСМ), продуктів перекисного окиснення ліпідів, зростання ЛП.

II стадія СЕІ – стадія вираженої токсемії розвивається після прориву гістогематичного бар'єру, коли в кров потрапляють ендотоксини, що утворилися в первинному осередку інтоксикації, з подальшим поширенням і накопиченням в організмі. Залежно від стану організму, його резистентності і початкового рівня системи детоксикації та імунітету виділяють компенсовану і декомпенсовану стадії вираженої токсемії.

III стадія СЕІ – мультиорганної дисфункції (СМОД). Спостерігається при подальшому прогресуванню патологічного процесу як наслідок тяжкого пошкодження ендотоксинами різних органів і систем із розвитком їх функціональної декомпенсації. Клінічно ця стадія проявляється порушенням свідомості, гіпоксією, вираженою серцевою недостатністю, олігурією, явищами паралітичної кишкової непрохідності. У крові визначається висока концентрація креатиніну, сечовини, білірубину.

Варто відзначити, що в ряді випадків, незважаючи на достовірну відсутність явних ознак інфекції, відзначається розвиток чи прогресування синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Цей феномен одержав назву "небактеріальний клінічний сепсис", чи "септичний синдром", чи "синдром системної запальної відповіді", а відповідальність за його ініціювання покладена на нижні відділи шлунково-кишкового тракту, які названі "двигуном СПОН" [18, 21].

Оцінка тяжкості ендотоксикозу має важливе практичне значення, оскільки дозволяє цілеспрямовано застосовувати оптимальні методи детоксикації [1, 4, 13, 14], та може бути незалежним

предиктором тяжкості перебігу захворювання, сепсису зокрема.

До клінічних проявів ендогенної інтоксикації відносяться суб'єктивні симптоми (слабкість, втомлюваність, роздратування, порушення сну, зниження працездатності) та об'єктивні симптоми (блідість або сірість шкірних покривів, підвищення температури, схуднення, пітливість, зниження здатності виконувати фізичні навантаження та обслуговувати себе) [14].

Оскільки за умов медицини XXI століття все більшого значення набувають об'єктивні методи оцінки, що базуються на максимальній уніфікації та стандартизації, на нашу думку, на сьогодні актуальними є удосконалення систем оцінки тяжкості ендогенної інтоксикації [16]. До таких систем відносяться оцінка рівня ендотоксемії за гематологічним індексам (Каль-Каліфа, Островського, Ябучинського, Хімича, Кочнева, Пигаревського), за біологічними індексами та фізико-хімічними показниками, а також з використанням комплексних систем оцінки інтоксикації (Гостіщева-Синовца, Дьяченко-Желвакова, Шуркаліна, Белокурова-Рибачкова та ін).

Методи вивчення СЕІ можна згрупувати наступним чином [11]: аналітичні, при використанні яких визначають маркери ендогенної інтоксикації: середньомолекулярні олігопептиди, сорбційну здатність еритроцитів, рівні перекисного окиснювання ліпідів, глюкози, молочної та пірвіноградної кислот, цитокіни, ейкозаноїди, імунні комплекси та інші; гематологічні індекси; інтегральні однорангові методи: параметрійний тест, біотестування на мишах із заблокованою ретикуло-ендотеліальною системою, еритроцитарний, сперматозоїдний тести [15]; інтегральні багаторангові системи оцінки ендогенної інтоксикації. Охопити їх усі неможливо в рамках даної статті, тому слід зупинити увагу на окремих методах, що можуть бути використані в клінічній практиці.

Метаболічні порушення при СЕІ мають різноспрямований характер та найчастіше не оцінюються в практичній медичній діяльності. До даних показників належить зростання рівня креатиніну, залишкового азоту, азоту сечовини та білірубину. Вказані лабораторні показники починають зростати, коли порушено 60-80 % функції органа, тому не можуть бути використані для діагностики на ранніх стадіях та відповідно для швидкого впливу на патогенетичні важелі.

Гематологічними показниками СЕІ є:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) запропонований Я. Кальф-Каліфом [17]. Значення ЛІІ для здорових, за даними різних авторів, становлять від 0,9 до 1,3. Підвищення індексу відбувається при інфекційному процесі та інших захворюваннях, що супроводжуються ендогенною інтоксикацією. Високі показники, звичайно, свідчать про отруєння організму ендо- або екзогенними токсинами. Цифри, що перевищують 25-30, у гострих випадках вказують на вірогідність летального наслідку. Навпаки, при хронічних

захворюваннях (рак, туберкульоз, хроніосепсис) ЛІІ може знижуватися до 0,3 і менше [17]. Проте при появі у хворого ознак алергізації ця формула недоречна. У такому випадку потрібно використовувати варіанти формули Я. Кальф-Каліфа, С.В. Хомича в модифікації А.Л. Костюченка і співавт. (2000) [17].

2. Індекс зсуву лейкоцитів крові.
3. Індекс сегментарності нейтрофілів.
4. Лімфоцитарний індекс.
5. Токсигенна зернистість.
6. Гематологічний показник інтоксикації.

Окремої уваги заслуговує оцінка зниження числа еозинофілів при ендотоксикозі, що, за даними авторів, може бути ознакою його септичної етіології. Деякі автори вважають, що нормальна кількість еозинофілів (КЕ) у периферичній крові складає 150-400 клітин у мкл. Зниження КЕ менше 80 кл/мкл із високою часткою ймовірності вказує на неінфекційний генез даного синдрому [30].

Слід зазначити, що спільним недоліком вищезгаданих методів є неможливість їх використання у випадку неопластичних захворювань крові, їх діагностична цінність значно знижується при порушеннях обміну вітамінів (B_6 , B_{12}).

Найбільша частина методів виявлення ендотоксикозу ґрунтується на зміні властивостей цитолемі. Найчастіше оцінюють зміни клітинної оболонки еритроцитів, що проявляється появою сфероцитів, стоматоцитів, ехіноцитів.

Відзначається можливість комплексного аналізу еритроциту, при ендотоксикозі зміни проявляються анемією, змінами середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті, осмотичної стійкості та змінами еритроїдного паростка кісткового мозку.

Пошкодження еритроцитарної мембрани оцінюється на основі пластичності еритроцитів за методом Я.В. Ганіткевича, Л.І. Черненка (після механічного впливу оцінюють гемоліз) та редукційної здатності еритроцитів за методом А.А. Тогайбаєва, А.В. Кургузкіна (еритроцити здорових донорів поглинають до 35-40 % барвника з 0,025 % розчину метиленової синьки, у хворих з ендотоксикозом цей показник значно нижче). Значна кількість методів базується на підвищенні чутливості до гемолізу при ендотоксикозі [6]: сечовинний гемоліз за методом В.А. Марусанова, А.В. Бічуна; метод визначення кислотної резистентності за І.А. Тересковою та І.І. Гітельзоном у модифікації А.І. Воробйова (досліджують час кислотного лізису 50% еритроцитів) [8]. Транспортні властивості еритроцитарної мембрани відображає тест флюоресцентного зондування з арилнафталінсульфатом [19].

На зміни глікокаліксу еритроцитів вказує методика Р.А. Арцишевської та К.А. Самойлової з альціановим синім та методика визначення амплітуди коливання еритроцитів у знакоперемінному електричному полі (на основі коливання еритроцитів 3 мкм і менше діагностується ступінь вираженості ендотоксикозу) [2].

На використанні лейкоцитів, як тестових клітин, базується методика визначення рівня лейкоцитолізу в аутологічній плазмі, визначення ендотоксикозу за інтенсивністю вітального забарвлення ізольованих лейкоцитів та ін. [11].

Парамедійний тест – біологічний експрес-тест визначення токсичних властивостей сироватки крові (СК) за допомогою парамедій. Сутність способу полягає в зміні термінів загибелі парамедій – найпростіших інфузорій, під дією токсичного чинника, що знаходиться в СК [15]. Вивчаючи активність сперматозоїдів, узятих від тварин, вираховують сперматозоїдний індекс інтоксикації. При цьому підрахунок кількості рухів клітин здійснюється за допомогою аналізатора токсичності, де оптичним зондом служить промінь гелій-неонового лазера [11].

Недоліками цих способів діагностики ендотоксикозу є гетерогенність клітин, які використовуються в парамедійному, сперматозоїдному та еритроцитарних тестах, складність отримання та підтримання клітинної культури парамедій. Дані тести оцінюють сумарну активність токсинпродукуючої та детоксикаційної ланок, таким чином не дозволяють вибрати конкретні методи впливу на патологічний процес.

При СЕІ активуються процеси вільнорадикального окиснення [8]. Зміни показників активності окисдантної та антиоксидантної системи, зокрема, ізольованих подвійних зв'язків, дієнових коню'гатів, кетодієнових кон'югатів, малонового альдегіду, основ Шиффа та супероксиддисмутази можуть бути використані для діагностики та моніторингу ендотоксикозу, особливо на ранніх стадіях [11].

Недоліками вищезгаданих методів є недостатній рівень інформації щодо характеристик токсичних речовин, їх зв'язку з токсиннесучими фракціями. Тому рядом авторів розроблені методи визначення молекулярної маси ендотоксинів та їх класифікація, а також визначення токсиннесучих фракцій та їх міцності зв'язування з ендотоксинами [14].

Достовірним показником ендотоксикозу є біологічно активні олігопептиди – молекули середньої маси (МСМ). Встановлення їх кількості проводиться спектрофотометричними методами за Н.І. Габриелян. Проте при даному методі визначається ціла низка інших речовин, що знаходяться в тому ж спектрі поглинання, що робить його недостатньо точним для клінічних досліджень, проте простота виконання та можливість моніторингу забезпечили методу клінічне використання [25, 26, 29]. Також для визначення МСМ використовують [4]: методи ультрафільтрації через мембрани, з визначенням розміром пор; методи гель-фільтрації на різних носіях; метод рідинної хроматографії під високим тиском [24]. Результати таких методів точно характеризують ступінь СЕІ, але через складність методики не знайшли застосування в клініці.

Ступінь та динаміку перебігу ендотоксикозу відображає резерв зв'язування альбуміну, що розраховується як відношення ефективної та загальної концентрації сироваткового альбуміну, та визначається за допомогою флюоресцентних зондів за методикою Ю.А. Гризунова і Г.Е. Добрецова [9].

Комплексна оцінка загальної токсичності крові [6] включає поєднаний аналіз змін рівня молекул середньої маси в комбінації з варіаціями біологічного тесту на мишах, із блокованою моноцитарно-макрофагальною системою та лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Прогностична система оцінки ендогенної інтоксикації Ю.Н. Белокурова і В.В. Рибачкова (1991) [11], що поєднує клінічні ознаки з вивченням токсичності плазми крові за допомогою електронного парамагнітного резонансу (ЕПР).

Дані методи є досить інформативними та мають свої переваги, зокрема дозволяють комплексно оцінити весь каскад патологічних процесів при ендотоксикозі. Проте відзначаються необхідністю додаткових умов (миші з блокованою моноцитарно-макрофагальною системою та приладів ЕПР), більшими витратами часу.

Висновок

Дані літератури свідчать, що ендотоксикоз є ключовою патогенетичною ланкою, що лежить в основі розвитку поліорганної патології сепсису. Подані тести можуть бути використані для діагностики та моніторингу синдрому ендогенної інтоксикації в практичній медицині.

Література

1. Велиев Н.А. Системная воспалительная реакция и показатели органной дисфункции печени у больных при абдоминальном сепсисе / Н.А. Велиев, В.Ф. Исмаилов // Клін. хірургія. – 2011. – № 3. – С. 38-40.
2. Гринев М.В. Проблема полиорганной недостаточности / М.В. Гринев, А.В. Голубева // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2001. – Т. 160, № 3. – С. 110-114.
3. Грувер К.П. Актуальные аспекты сепсиса / К.П. Грувер, В.Б. Белобродов, Т.Н. Кузьменко // Антибиотики и химиотерапия : ежемесечный научно-практический журнал. – 2011. – Т. 56, № 3-4. – С. 35-40.
4. Изменения связывающих свойств сывороточного альбумина у пациентов с сепсисом при проведении экстракорпоральной детоксикации / В. Предко, Р. Якубцевич, В. Спас [и др.] // Нов. хирургии. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 83-90.
5. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоровье женщины. – 2006. – Т. 1. – С. 252-256.
6. Капустин Б.Б. Экспресс-диагностика эндотоксикоза у больных с абдоминальным сепсисом / Б.Б. Капустин, Р.Ф. Ахметов, С.В. Старчиков // Пробл. эксперт. в мед. – 2002. – № 9. – С. 59.
7. Копытова Т.В. Механизмы эндогенной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфофункциональных изменениях в коже: дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Копытова // Нижний Новгород, 2007. – 337 с.
8. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: Метод. рекомендации / [В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов и др.]. – Пермь, 2005. – 35 с.

9. Мальцева Л.А. Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии / Л.А. Мальцева, Н.Ф. Мосенцев, Л.В. Летучая // Укр. ж. екстрем. мед. ім. Г.О. Можаєва. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5-10.
10. Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М.І. Марущак // Вісн. наук. досліджень. – 2011. – Т. 3. – С. 108-112.
11. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Метод. рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко [та ін.]. – Київ, МОЗУ. – 1998. – С. 1-31.
12. Морфофизиологический анализ плазмы крови при эндогенной интоксикации / Л.М. Обухова, М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестн. Нижегород. ун-та. им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – Т. 6. – С. 104-107.
13. Низовцев Н.В. Целенаправленная непрерывная вено-венозная гемофильтрация при системном воспалительном ответе и остром повреждении почек / Н.В. Низовцев // Вестн. анестезиол. и реаниматол.. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 40-47.
14. Новак В.Л. Синдром ендогенної інтоксикації, сепсис і поліорганна недостатність, патофізіологічні та клінічні аспекти проблеми / В.Л. Новак, О.М. Оборін // Ж. акад. мед. наук України. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263-275.
15. Пафомов Г.А. Экспрес-метод визначення токсичних властивостей крові та лімфи за допомогою параметрії при екзо- і ендотоксикозу / Г.А. Пафомов, Ф.А. Бурдига, М.Н. Ширінова // Радіац. мед. – 1980. – № 1. – С. 42-44.
16. Параметри ендогенної інтоксикації при перитоніті / О.Б. Матвійчук, І.І. Матішинець, А.П. Мельнь [та ін.] // Укр. ж. хірургії. – 2010. – № 2. – С. 143-145.
17. Роль лейкоцитарного індекса інтоксикацій в оцінці тяжкості ендотоксикоза при сепсисі / А.В. Владыка, Н.П. Юзвук, О.В. Борозенко [и др.] // Клин. хирургия. – 1987. – № 1. – С. 65.
18. Римаренко Н.В. Рівень ендотоксину кишкового походження в сироватці крові при бактеріальних ангінах, скарлатині і гнійних менінгітах у дітей / Н.В. Римаренко // Здоров'я ребенка. – 2011. – Т. 1 (28). – С. 90-93.
19. Чемич М.Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі / М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва // Інф. хвороби. – 2009. – Т. 2. – С. 42-47.
20. Чемич М.Д. Інтегративні показники ендогенної інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб / М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва // Вісн. Сум. держ. ун-ту. Серія Медицина. – 2009. – Т. 1. – С. 198-207.
21. Baue A.E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? / A.E. Baue, R. Durham, E. Faist // Shock. – 1998. – Vol. 10, № 2. – P. 79-89.
22. Baue A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome. Why no magic bullets? / A.E. Baue // Arch. surg. – 1997. – Vol. 132, № 7. – P. 703-707.
23. Balk R.A. Pathogenesis and management of multiple organ dysfunction or failure in severe sepsis and septic shock / R.A. Balk // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 337-352.
24. Hurley J.C. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates / J.C. Hurley // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 268-292.
25. Livingston D.H. Multiple organ failure: a common problem septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired / D.H. Livingston, E.A. Deitch // Clin. Sci. – 1995. – Vol. 89, № 6. – P. 601-609.
26. Marshall J.C. Biomarkers of sepsis / J.C. Marshall, K. Reinhart // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 2290-2298.
27. Nathan I.S. The association of endothelial all signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / I.S. Nathan, P. Schuetz, O. Klichicoyano // Critical Care. – 2010. – Vol. 14, № 182. – P. 3-15.
28. Obata T. Early detection of the dumulus amebocyte lysate reaction evoked by endotoxins / T. Obata, M. Nomura, V. Kase [et al.] // Anal. Biochem. – 2008. – Vol. 233. – P. 281-286.
29. Peirrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Peirrakos, J.L. Vincent // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. R15.
30. Smithson A. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? / A. Smithson, R. Perello, J.M. Nicolas // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13, № 3. – P. 409.
31. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580-637.

ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА ЭНДОТОКСИКОЗА СЕПТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Максимчук, В.М. Коновчук

Резюме. Обзор литературы посвящен современным представлениям о эндогенной интоксикации. Освещены основные звенья ее патогенеза. Сосредоточено внимание на методах диагностики и особенностях их применения при сепсисе.

Ключевые слова: эндотоксикоз, диагностика, сепсис.

PROBLEMS OF MONITORING ENDOTOXICOSIS OF SEPTIC ORIGIN (REFERENCE REVIEW)

N.O. Maksymchuk, V.M. Konovchuk

Abstract. This review of the literature is devoted to contemporary perceptions of endogenous intoxication, and is focused on the methods of diagnosis. The main elements of pathogenesis and peculiarities of their application of sepsis are also highlighted.

Key words: endotoxycosis, diagnostic methods, sepsis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 205-208