

С.М. Андрейчин, Т.О. Голомша

# СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕТАБОЛІЧНУ ЕНДОГЕННУ ІНТОКСИКАЦІЮ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*Наведено огляд літератури, присвячений сучасним уявленням про метаболічну ендогенну інтоксикацію. Детально висвітлено основні ланки її патогенезу та методи діагностики.*

**Ключові слова:** ендогенна інтоксикація, ендотоксини, лабораторна діагностика токсемії.

Ендогенна інтоксикація – це стадійний, прогресуючий, багатоконпонентний патологічний процес, що на сьогодні є високоактуальною проблемою в медицині.

На підставі багаторічних досліджень Л.Л. Громашевська запропонувала термін «метаболічна ендогенна інтоксикація (MEI)». Це поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, що характеризується накопиченням у тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсинів (ЕТ), які утворюються внаслідок надлишку метаболічних продуктів нормального або порушеного обміну речовин чи клітинного реагування [1, 2]. Будучи складним явищем, вона включає такі компоненти:

- джерело токсемії, що забезпечує утворення ЕТ;
- біологічні бар'єри, здатні запобігати прориву ендогенних токсинів за межі джерела;
- механізми перенесення цих токсичних продуктів до клітин-мішеней, до органів біотрансформації та/або екскреції;
- механізми іммобілізації і депонування, біотрансформації (нейтралізації) і екскреції токсичних продуктів;
- ефекторні відповіді на інтоксикацію у вигляді так званої вторинної токсичної агресії, внаслідок якої MEI значною мірою втрачає свою специфічність.

Оскільки MEI поліетіологічна, можна виділити декілька механізмів її розвитку:

- продукційний, цебто обмінний, обумовлений надлишковим утворенням ЕТ (наприклад при розлитому перитоніті, гострому панкреатиті, пневмонії);

- резорбційний, коли відбувається всмоктування токсичних речовин з обмеженого вогнища інфекції, тканин, які розпадаються (при кишковій непрохідності, флегмоні м'яких тканин, абсцесі тощо);

- реперфузійний, при якому в системний кровотік надходять метаболіти, що накопичилися в довготривало ішемізованих тканинах, а також виділилися з клітин цих тканин при їх пошкодженні активним киснем і надлишком вільних радикалів в умовах неспроможності антиоксидного захисту (при шоці, реперфузійному синдромі, операції із застосуванням апарата штучного кровообігу);

- ретенційний, при якому накопичення ЕТ відбувається внаслідок порушення їх виділення природними органами детоксикації (при гострій нирковій та печінковій недостатності);

- інфекційний, внаслідок надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інфекції [2].

У розвитку MEI одночасно або послідовно можуть брати участь кілька механізмів утворення ЕТ і накопичення їх у внутрішньому середовищі організму.

При різних захворюваннях, що спричиняють MEI, в органах накопичуються речовини, до яких належать продукти перетворення амінокислот (фенол, крезол, індол, скатол, путресцин, кадаверин), жирів ( $\gamma$ -оксимасляна кислота, ацетооцтова кислота, ацетон). Також вагоме значення мають деякі білки, гістамін, серотонін, кініни та інші фізіологічно активні речовини, що виділяються в значних кількостях при пошкодженні клітин і тканин людського організму. Механізм MEI полягає в пошкодjuвальній дії токсичного агента на клітинні структури і порушенні метаболічних процесів в організмі [3].

Найсуттєвішими ланками патогенезу MEI визнають токсемію і ендотоксикоз. Токсемію слід розглядати як наявність і розповсюдження в циркулюючій крові та позасудинному просторі організму

му токсичних агентів у тій чи іншій концентрації. Ендотоксикоз є закономірним наслідком несприятливого впливу зазначених чинників на органи і системи організму як цілого.

На сьогодні в клініко-лабораторній практиці існує багато методів і тестів для оцінки рівня інтоксикації: парамеційний тест – полягає у визначенні тривалості життя одноклітинних найпростіших – інфузорій (*Paramecia caudatum*) у водному середовищі мікропрепарату під впливом токсичних факторів біорідин (плазма або сироватка крові, лімфа та інтерстиціальна рідина); сперматозоїдний тест – його принцип полягає у неоднаковій здатності живих і загиблих під впливом токсину тестових клітин – сперматозоїдів тварин (бика) – сприймати окремі барвники, тобто забарвлюються у різні кольори: у голубий – живі та червоний – загиблі клітини; середньомолекулярні пептиди (СМП), вміст яких визначають у цільній крові за допомогою спектрофотометрії на довжинах хвиль 254 і 280 нм; інтегративні формалізовані показники [4].

Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), запропонований Я. Кальф-Каліфом, вираховується за формулою:

$$\text{ЛІІ} = (4\text{М}+3\text{Ю}+2\text{П}+\text{С}) \times (\text{Пл}+1) : [(\text{Л}+\text{Мо}) \times (\text{Е}+1)],$$

де М – мієлоцити, Ю – юні, П – паличкоядерні, Пл – плазмоцити, С – сегментоядерні лейкоцити, Л – лімфоцити, Мо – моноцити, Е – еозинофіли [5].

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 закінчення. Навпаки, при хронічних захворюваннях (рак, туберкульоз, хроніосепсис) ЛІІ може знижуватися до 0,3 і менше [6].

Проте при появі у хворого ознак алергізації ця формула не доречна. В такому випадку потрібно використовувати варіанти формули Я. Кальф-Каліфа, С.В. Хомича в модифікації А.Л. Костюченко і співавт.(2000):

$$\text{ЛІІ} = 0,1 \times \text{кількість лейкоцитів (тис. в мкл)} \times \text{нейтрофіли (\%)} : 100 - \text{нейтрофіли (\%)} [3].$$

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК). Для його підрахунку користуються такою формулою:

$$\text{ІЗЛК} = (\text{Е}+\text{Б}+\text{Н}) : (\text{Мо}+\text{Л}),$$

де Е, Б, Н, Мо, Л – відповідно процентний вміст еозинофілів, базофілів, нейтрофілів, моноцитів і

лімфоцитів у лейкограмі. У здорових осіб ІЗЛК знаходиться в межах 1,5–2,2 і не залежить від загальної кількості лейкоцитів у периферичній крові. При МЕІ цей показник має тенденцію до зростання.

Індекс сегментарності нейтрофілів (Ісег). Досліджують при мікроскопії мазків крові шляхом визначення середньої кількості сегментів в ядрі одного нейтрофіла. У здорових осіб середнє значення індексу коливається в межах 2,7–3,0, а при ендотоксикозі він підвищується.

Лімфоцитарний індекс (ЛІІМ). Визначається із співвідношення лімфоцитів і нейтрофілів:

$$(\text{ЛІІМ}) = \text{Л}/\text{Н},$$

де Л і Н – відсотковий вміст лімфоцитів і нейтрофілів за даними лейкоцитарної формули. У здорових осіб цей індекс становить 0,50–0,65, а при ендотоксикозі має тенденцію до підвищення.

Токсична (токсигенна) зернистість (ТЗ). Визначають відсоток мієлоцитів, метамієлоцитів, паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів у мазках крові, зафарбованих за методом Романовського. У нормі вміст клітин з токсигенною зернистістю не виходить за межі 3 %.

Гематологічний показник інтоксикації (ГПІ). Для його розрахунку користуються формулою:

$$\text{ГПІ} = \text{ЛІІ} \times \text{Кшое} \times \text{Кл},$$

де ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я. Кальф-Каліфом, Кшое – поправний коефіцієнт, який визначають за показниками ШОЕ, Кл – поправний коефіцієнт, що вираховують за кількістю лейкоцитів у перерахунку на 1 мкл крові.

Методика експрес-діагностики ендотоксикозу за рівнем сорбційної здатності мембран еритроцитів. Еритроцити здорових донорів поглинають до 35-40 % барвника з 0,025 % розчину метиленової синьки, у хворих з ендотоксикозом цей показник значно нижче.

Методика токсин-модульованого кислотного гемолізу. Проводиться за допомогою автоматизованої діагностичної системи (автор – Б.Я. Оробчук), де результати досліджень заносяться в базу даних. Суть методу полягає у тому, що сигнал з фотоелектричного перетворювача подається на вхід операційного підсилювача, де цей сигнал приводиться до стандартного виду, необхідного для подальшої трансформації у цифровий код.

Динамічне спостереження за хворими з ендотоксикозом дає змогу оцінити ефективність детоксикаційних заходів. Методика токсин-потенційованого речовинного гемолізу дозволяє судити про наявність ендотоксикозу за результатами тесто-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

вої реакції ізольованої крові на резистентність мембран еритроцитів до гіпоосмії у присутності сечовини як еталонного гемолітика, яка в умовах ендотоксемії швидко дифундує через клітинні мембрани. Також застосовуються: методика токсин-модульованого гіпоосмотичного гемолізу; тест антитоксичної резистентності еритроцитів до автотоксинів, накопичених у гіперметаболізованій автологічній плазмі (ГМАП); методика токсин-модульованої люмінесценції лейкоцитів; методика визначення ендотоксикозу за рівнем лейкоцитолізу в автологічній плазмі; методика визначення ендотоксикозу за інтенсивністю вітального фарбування ізольованих лейкоцитів; методика визначення ЕТ в інтерстиції [4].

Ще одним способом оцінки МЕІ, що розвивається, є дослідження морфології біологічних рідин, а саме плазми крові, методом лінійної регресії і паралельно наявності патологічного процесу у хворих. Для опису структурного макропортрета висохлої краплі плазми крові останню розділяли на три зони. В кожній з них оцінювали кількість, розташування, форму наступних ознак: конкреції, кристали, особливості, тріщини (штрихові, заокруглені, круглі, паралельні, багатопроменеві, тріщини типу «чорна сітка» та «риб'яча луска». Наприклад, «чорна сітка» – при некрозі тканин; «риб'яча луска» – при порушенні ліпідного обміну; круглі тріщини – за наявності запального процесу; багатопроменеві – при нирковій недостатності. Також були лінії Валнера («бляшки» і «морщини») та язика Арнольда (виділили В.Н. Шабалін і С.Н. Шатохіна – автори методу клиноподібної дегідратації) як маркери інтоксикації, що виявляються в термінальній стадії МЕІ [7].

Як відомо, імунна система бере участь у забезпеченні сталості внутрішнього середовища організму [8]. Фактично при будь-якій патології і несприятливому (стресовому) впливі активуються процеси вільнорадикального окислення, що призводить до накопичення токсичних речовин, які відносять до ЕТ [9]. Для підтримки імунної системи в тонусі вони присутні у крові в малих дозах (0–1 МЕО/мл). Але підвищене проникнення їх у системний кровотік призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, аж до ДВЗ-синдрому і септичного шоку [8, 10]. Існують публікації про розвиток хронічної МЕІ при тривалій дії цих доз. При цьому хронічна МЕІ супроводжує найрізноманітніші види порушень, одночасно може виступати як самодостатній, самостійний і визначальний чинник [11].

Згідно з визначенням, ЕТ – це природні продукти життєдіяльності, що з'явилися у великій кількості в біологічних середовищах при різних патологічних станах і які здійснюють токсичну дію на організм. Розрізняють пряму і опосередковану дистанційну дію ЕТ. Про пряму дію свідчать деструкція білків і ліпідів клітин, блокування синтетичних і окислювальних процесів у клітинах, дистанційну – міжорганні й міжсистемні зміни [12, 13].

Запропонована класифікація ендотоксинів за розмірами: I група – низькомолекулярні токсини, розмір до 500 дальтон, II група – середньомолекулярні токсини, розмір від 500 до 5000 дальтон, III група – крупномолекулярні токсини, з розміром молекул понад 10 тис. дальтон, IV група – надмолекулярні токсини, з розміром молекул у мільйони дальтон. До I групи належать вода, іони калію, натрію, магнію, креатинін, сечовина та ін., II групу становлять більшість біологічно активних речовин, таких як гормони, серотонін, вітамін В<sub>12</sub>, продукти деградації фібриногену та ін., III група представлена білками, ліпопротеїнами та ін., до IV групи відносяться макроглобуліни: імунні комплекси, криоглобуліни та ін. [14].

Як правило, МЕІ супроводжується захворюваннями, які пов'язані з підвищеним розпадом тканин, посиленням процесу катаболізму, порушенням функції печінки та нирок, дисфункцією газообміну, та є однією з найбільш важливих критеріїв, що визначає тяжкість захворювання та необхідність призначення патогенетично обґрунтованої терапії [15, 16].

Для неї характерна стадійність. Локальне накопичення токсичних продуктів у первинному патологічному вогнищі, що супроводжується гіперергічною запальною реакцією, відповідає першій фазі ендотоксикозу. Для другої фази характерна токсемія. Третя фаза, термінальна, характеризується клінічними проявами синдрому поліорганної недостатності в результаті ушкодження еферентних органів і систем [17].

Для клінічної та параклінічної діагностики МЕІ застосовується комплексний підхід, що є обґрунтованим для структурування в модульно-рівневу схему (табл. 1). Кожен з компонентів такої схеми та їх набір можна використати в контексті вирішення конкретної діагностичної чи наукової задачі [3].

Таким чином, лабораторну діагностику токсемії слід ширше використовувати в практичній медицині.

Схема комплексної діагностики синдрому ендogenousної інтоксикації

Модуль	Рівень			
	Клінічний	Біохімічний	Імунологічний	Мікробіологічний
Перший	Стандартизований анамнез	Біохімічна оцінка функції органів	Оцінка фагоцитозу	Мікроскопія мазків зі слизових оболонок
Другий	Індекси інтоксикації, морфологія клітин крові	Визначення речовин низької та середньої молекулярної маси	Імунологічне обстеження з використанням методів розеткоутворення. Визначення імуноглобулінів	Мікробіологічне дослідження структури біоценозів
Третій	Тести дисфункції органів	Оцінка перекисного окислення ліпідів, анти-окислювального захисту, медіаторів і компонентів запалення	Імунофенотипування. Алергоспецифічний IgE	Визначення ендотоксемії

### Література

- Громашевська Л.Л. «Середні молекули» як один з показників «метаболическої інтоксикації» / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
- Параметри ендogenousної інтоксикації при перитоніті / [О.Б. Матвійчук, І.І. Матішинець, А.П. Мельняк та ін.] // Укр. журн. хірургії. – 2010. – № 2. – С. 143-145.
- Лабораторная диагностика синдрома ендogenousной интоксикации: Метод. рекомендации / [В.М. Аксенова, В.Ф. Кузнецова, Ю.Н. Маслов и др.]. – Пермь, 2005. – 35 с.
- Методи дослідження ендogenousної інтоксикації організму: Метод. рекомендації / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко та ін. – Київ, МОЗУ. 1998. – С. 1-31.
- Чемич М.Д. Интегративні показники ендogenousної інтоксикації організму та гематологічні зміни при шигельозі / М.Д. Чемич, М.А. Андрейчин, В.В. Захлебаєва // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 2. – С. 42-47.
- Чемич М.Д. Интегративні показники ендogenousної інтоксикації та периферичної крові у здорових осіб / М.Д. Чемич, В.В. Захлебаєва // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2009. – № 1. – С. 198-207.
- Морфологический анализ плазмы крови при ендogenousной интоксикации / Л.М. Обухова, М.В. Ведунова, К.Н. Контрощикова, Н.А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2007. – № 6. – С. 104-107.
- Марущак М.І. Особливості патогенетичних механізмів ендogenousної інтоксикації та гуморального імунітету при експериментальному гострому ураженні легень / М.І. Марущак // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3. – С. 108-112.
- Титов В.Н. Экзогенные и эндогенные патологические факторы (патогены) как причина воспаления / В.Н. Титов // Клин. лаб. диаг. – 2004. – № 5. – С. 3-10.
- 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. – № 1 (28). – С. 90-93.
- Копытова Т.В. Механизмы ендogenousной интоксикации и детоксикации организма в норме и при морфо-функциональных изменениях в коже: Дис. ... канд. мед. наук / Т.В. Копытова. – Нижний Новгород, 2007. – 337 с.
- Лишневська В.Ю. Посиндромна інфузійна терапія в практиці лікаря-терапевта / В.Ю. Лишневська // Укр. хіміо-терапевт. журнал. – 2010. – № 1-2 (23). – С. 107-111.
- Hurley J.C. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates / J. C. Hurley // Clin. Microbiol. Rev. – 1995. – Vol. 8, N 2. – P. 268-292.
- Іванюта Л.І. Ендogenousна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування (огляд) / Л.І. Іванюта, І.О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 1. – С. 252-256.
- Андрейчин С.М. Особливості проявів ендogenousної інтоксикації до і після проведеного лікування хронічної серцевої недостатності / С.М. Андрейчин, М.І. Марущак // Медична хімія. – 2006. – № 3. – С. 126-129.
- Тофан І.П. Особливості перебігу синдрому ендogenousної інтоксикації при післяінфарктному синдромі / Тофан І.П. // Медична хімія. – 2005. – № 3. – С. 36-39.
- Гончар-Зайкина Г.М. К оценке лабораторной диагностики эндотоксикоза / Г.М. Гончар-Зайкина, А.П. Гончар-Зайкин // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. тр. II науч.-практ. конф. врачей Приволжско-Уральского военного округа. – Оренбург, 2001. – С. 211.

### MODERN PRESENTATIONS ABOUT METABOLIC ENDOGENOUS INTOXICATION

S.M. Andreychyn, T.O. Holomsha

*SUMMARY. The revive of literature is dedicated to the modern notion of endogenous metabolic intoxication. The main links of its pathogenesis and the methods of diagnosis are shown us in details.*

**Key words:** endogenous intoxication, endotoxin, laboratory diagnosis of toxemia.

Отримано 22.12.2011 р.