

## СИНДРОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

О.М. РАДЧЕНКО, М.О. КОНДРАТЮК

*Синдром эндогенной интоксикации - универсальный патофизиологический синдром, который обуславливает неспецифические проявления многих заболеваний. Диагностика этого синдрома требует дальнейшего изучения. За показателями синдрома эндогенной интоксикации можно оценить состояние здоровья пациента, начальные доклинические проявления болезни, прогнозировать течение патологического процесса, определять эффективность лечения. Гематологические показатели отличаются у больных с разной тяжестью патологии.*

*Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, гематологические индексы*

\*\*\*

Останнім часом все більше уваги привертає до себе синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), який зумовлює загальний стан пацієнта та ряд неспецифічних симптомів – проявів загального адаптаційного синдрому за Г.Сельє. СЕІ характеризується метаболічними, морфологічними, функціональними порушеннями різних органів та систем і виникає у відповідь на різноманітні фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, внаслідок накопичення в тканинах і біологічних рідинах токсичних субстанцій – надлишку продуктів нормального і порушеного обміну речовин або клітинної відповіді [42, 16]. Важливо, що ендогенну інтоксикацію можуть викликати як звичайні речовини та метаболіти за умов абсолютного чи відносного збільшення їх вмісту, так і зовсім нові речовини, токсини чи продукти метаболічних процесів [19].

Виділяють 5 класів ендотоксинів [40]: 1) продукти нормального метаболізму але в високих концентраціях - піруват, лактат, креатинін, 2) продукти порушеного обміну речовин - альдегіди, кетони, карбонові кислоти,

3) імунологічні чужорідні продукти розщеплення пластичного матеріалу - продукти деградації білків, гліко- і ліпопротеїдів, фосфоліпідів, 4) компоненти ефektorів регуляторних систем організму - ферменти системи з'єднання крові, медіатори запалення, біогенні аміни, антитіла і ЦІК, продукти перекисного окислювання ліпідів, 5) дисеміновані органо- і цитолокалізовані речовини - трипсин, амілаза, трансамінази, міоглобін, лізосомальні білки та ферменти.

Вважається, що процес ендогенної інтоксикації проходить 5 стадій [38]: 1) стадія транзиторної ендотоксемії, 2) накопичення продуктів первинного афекту, 3) декомпенсації регуляторних систем і авто агресії, 4) спотвореного метаболізму, 5) стадія дезінтеграції організму як цілісної системи.

Патогенез ендогенної інтоксикації остаточно не встановлений. Виділяють декілька основних механізмів розвитку СЕІ: продукційний (обмінний), резорбційний, реперфузійний, ретенційний, інфекційний [42], які можуть працювати одночасно чи послідовно. Продукційний (обмінний) механізм обумовлений надлишковою продукцією ендогенних токсичних речовин (наприклад, при пневмонії, перитоніті). Резорбційний виникає за умов резорбції токсичних продуктів з вогнища інфекції, або тканин, що розпадаються. Реперфузійний механізм виникає за умов надходження в системний кровоплин речовин, які накопичились в тривало ішемізованих тканинах та які виділились внаслідок ушкодження активним киснем і надлишком вільних радикалів на фоні неспроможності антиоксидантного захисту. Ретенційний механізм ендогенної інтоксикації супроводжується накопиченням ендотоксинів внаслідок порушення їх виділення звичайними органами детоксикації. Інфекційний механізм виникає в результаті масивного надходження мікроорганізмів, продуктів їх обміну і розпаду з вогнища інвазивної інфекції або внаслідок транслокації з неприродно контамінованого шлунково-кишкового тракту.

Важливе значення у патогенезі СЕІ відіграє мікрофлора людини, зокрема, грамнегативна бактеріальна флора, обов'язковим структурним компонентом якої є ендотоксин – ліпополісахарид (ЛПС). Фізіологічні концентрації бактерійного ЛПС в крові необхідні для адекватної роботи імунної системи, оскільки вони підвищують неспецифічну резистентність організму, виявляють адьювантний ефект, стимулюють продукцію інтерферону, проявляють протипухлинну та мітогенну

активність по відношенню до лімфоцитів [4]. Крім того, ЛПС бактерій взаємодіють із системою комплементу, чинять пірогенний ефект внаслідок стимуляції продукції поліморфноядерними лейкоцитами ендогенних пірогенів (цитокінів), стимулюють внутрішньосудинне зсідання крові, підвищують проникність капілярів. Попадаючи в кров, ЛПС також стимулюють інші ЛПС-чутливі клітини (ендотеліальні, епітеліальні, моноцити/макрофаги) до продукції прозапальних цитокінів, які індукують гострофазову відповідь у печінці, зокрема, синтез ліпопротеїдів і білка, який зв'язує ЛПС. Утворюються комплекси ЛПС з ліпопротеїдами дуже низької щільності і хіломікронами. [19]. Утворені комплекси утилізуються в печінці, що сприяє зниженню відповіді печінки на подальшу стимуляцію цитокінами [2]. Тобто, в нормальних умовах бактеріальні ЛПС діють не як фактор вірулентності, а як гомеостатичний регулятор, зокрема, регулятор продукції цитокінів [50]. При стресових станах, а також різних хворобах спостерігається надмірне надходження ендотоксину в кровоплин, що призводить до проявів патогенної дії ендотоксину [4].

Між тим, інтенсивність та вираженість ендогенної інтоксикації залежить не лише від стану мікробіоценозів, а й різних патологічних процесів, які супроводжуються зміною резистентності організму. В літературі описані клінічні прояви та особливості СЕІ при різних переважно критичних та важких станах: ускладненій хірургічній патології [34], септицемії [15, 18, 24, 45], опіках [ 8, 22 ], уремії [64 ], множинній травмі [1].

В останні роки з'явилась тенденція до універсалізації цього синдрому [54]. СЕІ виявлений і при інших хворобах, коли він не загрожує життю пацієнта, але значно погіршує якість життя та прогноз: при неускладненому інфаркті міокарда і ішемічній хворобі серця [23], метаболічному синдромі [7], захворюваннях суглобів [21, 35], хронічному піелонефриті [14], важких дерматозах [20], хворобі Рейтера [11], в педіатрії [3, 31,32].

Крім того, ендогенна інтоксикація відіграє важливу роль і у патогенезі хронічної серцевої недостатності (ХСН), яка зумовлює значну частку кардіологічної смертності, а результати лікування якої є нижчими від очікуваних [48,62]. Особливо стосується це стану декомпенсації. Загальноприйнята нейрогуморальна теорія серцевої недостатності не повністю пояснює механізми декомпенсації, а стандартне лікування бета-блокаторами і інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту не завжди виправдовує сподівання. Виявляється, що у хворих з ХСН присутні суттєві метаболічні зміни, які можуть, зокрема, індукуватись і продуктами ендотоксикозу. Так, підвищений рівень деяких лабораторних показників, таких як ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, С-реактивний протеїн, а також збільшення активності цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1, ФНП-альфа) свідчать про розвиток асептичного запалення при ХСН [29,33], яке супроводжується токсичним впливом вивільнених продуктів. Підвищені рівні цитокінів у пацієнтів з ХСН пов'язують саме зі зростанням рівнів ендотоксинів [55]. Крім того, ХСН супроводжується постійною хронічною гіпоксією кишечника, що призводить до мальабсорбції та порушення тканинного метаболізму. Застійна печінка приводить до зниження її детоксикаційної функції, що супроводжується появою у кровоплині речовин середньомолекулярної маси, фенолу, зростанням сечовини, що у свою чергу приводить до ще більшого посилення ендотоксикозу. Описано, що у крові хворих на ХСН збільшення чутливого показника СЕІ - рівня молекул середньої маси (МСМ) - зумовлене порушенням їхньої елімінації з організму, посиленням утворенням у тканинах або поєднанням обох механізмів [41].

Виявилось, що рівень холестерину крові має тісний зв'язок з проявами ендотоксикозу. Rauchhaus M. et al. (2000) вперше описали сприятливий характер високого рівня холестерину при ХСН [58]. Циркулюючі ліпопротеїди, збагачені холестерином і тригліцеридами, є природними неспецифічними інгібіторами ендотоксикозу, оскільки мають здатність зв'язувати і знешкоджувати бактерійні ліпополісахариди [59]. І власне це може пояснювати феномен «зворотної епідеміології», коли низький рівень холестерину є пов'язаним із зростанням смертності [46], що було описано при ХСН та у пацієнтів, що знаходяться на гемодіалізі [47]. Феномен «зворотної епідеміології» при ХСН спостерігався не тільки для рівня холестерину, а також для індексу маси тіла і рівня цифр артеріального тиску [48].

Перші повідомлення про те, що низький рівень загального холестерину є тісно пов'язаним із зростанням смертності в пацієнтів з прогресуючою ХСН з'явилися наприкінці 20 століття [65]. Це було підтверджене в інших дослідженнях, коли високий рівень холестерину навпаки супроводжувався зменшенням смертності [46, 52, 58, 59, 60, 61]. Визначено, що найвищий рівень смертності спостерігався у хворих з загальним холестерином в межах 4,9-5,2 ммоль/л (190-200 мг/дл) [46, 59]. Із зниженням рівня холестерину крові на кожен один ммоль/л смертність зростає на 25% [56].

Легенева патологія також виявилась пов'язаною з підвищенням рівня продуктів ендотоксикації в крові внаслідок метаболічних порушень на клітинному рівні. Однією з ланок патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації у таких пацієнтів є гіпоксія, що викликана порушенням тону периферійних судин, зміною реологічних властивостей крові, кінетичних і механічних характеристик формених елементів крові [28]. Зниження функцій органів природної дезінтоксикації, активності антиоксидантної системи, зменшення природної резистентності організму погіршує перебіг бронхолегеневої патології. Описано, що при бронхіальній астмі в стадії загострення ендотоксини накопичуються в крові і їх рівень повністю не нормалізується навіть у стадії ремісії. Саме ендотоксини зумовлюють хронізацію бронхітів, пневмоній та, особливо, бронхіальної астми [28]. Підвищений рівень ендотоксинів крові при хворобах органів дихання приводить до порушення зв'язувальної здатності альбуміну і посилення інтоксикації, про що свідчить різке зростання індексу токсичності альбуміну, який визначається як відношенням загальної концентрації альбуміну до ефективної концентрації альбуміну-1 та характеризує ступінь інтоксикації організму [28].

Характеристику СЕІ проводять за біохімічними, морфологічними та імунологічними методами [4]. Клінічні симптоми ендогенної інтоксикації не залежать від етіологічних чинників патології і проявляються класичною тріадою: тахікардія, тахіпное, гіпертермія [25]. Проте, можуть реєструватись ще ряд неспецифічних симптомів: загальна слабкість, в'ялість, м'язовий і суглобовий біль, порушення сну, блідість, нудота і блювота, пітливість, втрата апетиту та інші прояви порушення центральної і периферійної гемодинаміки [38].

Найбільш розповсюджена характеристика СЕІ за гематологічними індексами [12, 26]. З цією метою використовують: а) лейкоцитарний індекс (ЛІ) - співвідношення гуморального і клітинного рівнів імунної системи; б) лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛГІ), який дає змогу диференціювати автоінтоксикацію та інфекційну інтоксикацію; в) індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів (ІСЛМ), який відображує відношення афекторного і ефекторного рівнів імунного процесу; г) індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (ІСЛЕ), що характеризує процеси гіперчутливості негайного та сповільненого типу; д) лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), який зростає при ендогенній інтоксикації та тканинному розпаді; е) індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), що є ознакою активності запального процесу і порушення імунологічної реактивності; ж) індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (ІСНЛ), який показує відношення клітин неспецифічного та специфічного захисту, з) ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ) [5,13].

Найширше в клінічній практиці застосовують лейкоцитарний і ядерний індекси інтоксикації. Лейкоцитарний індекс інтоксикації [ЛІІ] - чутливий показник вираженості ендогенної інтоксикації - вираховується за формулою Кальф-Калифа [17]:

$$\text{ЛІІ} = (4 \times \text{Міел} + 3 \times \text{Юні} + 2 \times \text{Пал} + \text{Сегм}) / (\text{Плазм} + 1) / (\text{Мон} + \text{Лімф}) / (\text{Еозин} + 1).$$

Нормальні значення ЛІІ від 0,3 до 1,5 ум.од. Значне підвищення рівня ЛІІ до 4 - 9 ум.од. може вказувати на значний бактеріальний компонент ендогенної інтоксикації [42].

Г.Д. Даштаянц [13] для оцінки ступеня ендотоксикозу запропонував ядерний індекс інтоксикації [ЯІІ], який визначається за формулою: ЯІІ = моноц+юні+палич / сегментоядерні. Значення індексу ЯІІ в межах 0,05 - 0,08 свідчить про задовільний стан хворого, рівень 0,3 - 1 – про стан середнього ступеня важкості, а індекс більше 1,0 є ознакою важкого стану пацієнта [42].

Слід звернути увагу на факт, що у хворих на стадії токсемії ЛІІ і ЯІІ можуть знижуватися, що свідчить про декомпенсацію систем кровотворення і детоксикації. В цих випадках значна кількість продуктів білкової природи і ендотоксинів фіксуються на мікрозгустках і молекулярних агрегатах і виключаються з загального кровоплину, що знижує токсичність.

Багато біохімічних критеріїв СЕІ пов'язані зі зміненими параметрами білкового метаболізму. Типовим вважається зменшення загального білка за рахунок альбумінової фракції, що відображає використання альбуміну як важливого фактору зв'язування і видалення токсинів. Низький рівень загального білка 45 г/л вказує на важкий СЕІ і несприятливий наслідок хвороби. Показниками ендотоксемії вважається також збільшення альфа-2-глобулінів чи збільшення гамма-глобулінів, що вказує на зростання продукції грубо дисперсних білків. Спостерігається також зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнта (при нормі 1,5-2,3), що обумовлюється переходом альбумінів в тканини внаслідок порушеної проникливості стінки судин, зниженням інтенсивності синтезу альбумінів в тканині печінки, прискоренням їх розпаду і перетворення в інші білки, передовсім, альфа-2 і гамма-глобуліни. Деякі автори рекомендують використовувати у якості інтегрального показника ендотоксикозу ефективну концентрацію альбуміну (ЕКА), під якою розуміють здатність молекули альбуміну з'єднуватись з певною кількістю речовин, що транспортуються [9, 41]. У

здорових людей ця можливість молекули альбуміну дуже висока. У випадках, коли молекула альбуміну переважана, що зазвичай спостерігається при інтоксикаціях, її можливість зв'язатися край низька.

До речовин, які зростають за умов ендотоксемії, відноситься також білірубін, рівень якого може бути використаний для оцінки СЕІ. Вміст білірубину в крові більше 30 ммоль/л викликає виражений мембранотоксичний ефект. Вбудовуючись в мембрани і проникаючи у клітину, білірубін пошкоджує мітохондрії, викликаючи їх незворотне набрякання, пригнічує утилізацію глюкози, порушує активність ферментів, іонну клітинну проникність. За умов ендогенної інтоксикації білірубін погано зв'язується з білками внаслідок як гіпоальбумінемії, так і витіснення його з комплексу з альбуміном медикаментозними препаратами (гормонами, салуретиками).

Про ендотоксикоз також свідчать збільшення рівнів параметрів азотного обміну - сечовини (більше 16 ммоль/л) і креатиніну (більше 0,2 ммоль/л), що також супроводжується порушенням нейрогуморального контролю центральної нервової системи [43, 44, 50, 51, 53, 63, 66].

За умов СЕІ спостерігається також токсична ензимопатія, що проявляється зростанням кількості багатьох ферментів. Описано, що збільшення рівня АЛТ, АСТ, ЛДГ (ізоферменти 1, 2, 5) вказує на порушення проникливості клітинних мембран. Зростання ДНК-ази і РНК-ази, кислій фосфатази, катапресина Д відображає ступені деструкції клітин, лізису внутріклітинних білків, енергодефіциту [44, 50, 51, 53, 63, 66].

Критеріями енергодефіциту і гіпоксії за умов ендотоксикозу є зростання молочної та піровиноградної кислот сироватки крові. Так, концентрація молочної кислоти більше 4 ммоль/л на фоні підвищеного рівня піровиноградної кислоти розцінюється як прогностично несприятлива ознака, тоді як ізольоване збільшення її рівня свідчить лише про порушення ферментативних клітинних процесів [38].

Особлива увага серед критеріїв ендотоксикозу приділяється молекулам середньої маси (МСМ). Ряд авторів вважають, що підвищення рівня МСМ – це один з самих чутливих ознак ендогенної інтоксикації [6, 10, 21, 27, 36, 39]. МСМ – олігопептиди масою від 500 до 5000 Д, які за своєю природою відносяться до білкових токсинів з високим вмістом дикарбонових кислот і низьким рівнем ароматичних кислот. У їх склад входять також продукти гідролізу фібриногену і глобулінів, катаболізму глюкокортикоїдів, паратгормон, нейротоксин Х, інші елементи (інгібітори фагоцитозу, гемопоезу, крихкості мембран еритроцитів, утилізації глюкози, тощо). Токсичність МСМ проявляється пригніченням гемопоезу, зниженням розеткоутворення лімфоцитів, сповільненням процесів клітинного дихання мітохондрій, порушенням синтезу ДНК в гепатоцитах і лімфоцитах. МСМ володіють прямою мембранотоксичною дією і ініціюють появу пептидів, близьких за структурою до біологічних регуляторів. Нейротоксичні ефекти МСМ пов'язані з утворенням неправдивих медіаторів. Взаємодіючи з інсуліном, МСМ інактивують його. Крім того, МСМ пригнічують фосфорилування, чим порушують енергетичний обмін клітини. Відомо, що МСМ здатні об'єднуватися та блокувати рецептори будь-якої клітини, негативно впливаючи на її метаболізм. МСМ володіють мембранотропною дією внаслідок зміни властивостей поверхневих і внутрішньоклітинних мембран, які стають доступнішими для шкідливих впливів, у тому числі продуктів перекисного окиснення ліпідів. Серед МСМ окремо виділяють гепатоцеребральні, уремичні, ішемічні та опікові МСМ.

Методики визначення МСМ включають гельфільтрацію біологічних рідин, гель-хроматографію і наступне кількісне визначення окремих компонентів виділених фракцій. Ці методики досить складні і вимагають наявності спеціальної апаратури і реактивів, що не дозволяє широко використовувати їх у клініці та скринінгових дослідженнях [16]. Н.І. Габриелян та співавт. (1985) запропонували експрес-метод визначення МСМ, заснований на прямій спектрографії депротейнізованого супернатанта крові, отриманого після осадження білків трихлороцтовою кислотою [37]. Результати виражаються в одиницях оптичної щільності. Недоліком експрес-методу є неможливість одержання точних кількісних показників. Це також пов'язано з особливостями складу МСМ при різних нозологіях.

Традиційні методи виявлення незв'язаних токсинів в плазмі крові здатні виявити тільки водорозчинні токсини. Гідрофобні токсини знаходяться в крові в зв'язаному вигляді у вигляді комплексів з альбуміном і ліпопротеїдами низької густини, вони скоріше зв'язуються з клітинними мембранами і внутрішньоклітинними білками і найбільше модифікують їх структуру, що призводить до підвищення мембранної проникливості і пригнічення ферментативної активності. В зв'язку з тим сорбцію гідрофобних токсинів альбуміном і ліпопротеїнами плазми можна розглядати як важливий механізм детоксикації організму, що забезпечує зниження вільної концентрації

токсинів та їх надходження в печінку для подальшої елімінації. Особливе значення має цей механізм для низько- і середньомолекулярних токсинів з молекулярною масою менше 5000 Д, на які не спрацьовує імунна система організму [9].

Таким чином, концентрація МСМ відображає накопичення водорозчинних токсинів в плазмі крові, а ефективна концентрація альбуміну – рівень гідрофобних токсинів, що здатні з'єднатись з альбуміном. Різні автори приводять власні коефіцієнти для оцінки ступеню ендогенної інтоксикації і прогнозу перебігу хвороби. Так наприклад, В.Б. Гавриловим та співавт. [9] був запропонований коефіцієнт інтоксикації (КІ), що розраховується за формулою:  $KI = (MSM/EKA) \times 1000$ , де ЕКА (ефективна концентрація альбумінів) відбиває баланс між накопиченням і зв'язуванням токсичних лігандів, МСМ – середні молекули

В принципі для виявлення ендотоксинів можуть бути використані і методи, що ґрунтуються на виявленні унікальних структурних компонентів ЛПС, імунологічні методи, різні способи визначення речовин, що зв'язують ЛПС, і методи, що ґрунтуються на виявленні біологічної активності ендотоксинів. Незважаючи на достатньо високу точність вказаних методів, всі вони практично не можуть бути виконані в рутинних лабораторно-клінічних дослідженнях [4].

Для оцінки ступеня інтоксикації у хворих з серцевою недостатністю нами було обстежено 38 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ВМКЦ ЗР. У цих пацієнтів ми опрацьовували лейкоцитарну формулу периферійної крові та розраховували інтегральні гематологічні індекси: лейкоцитарний індекс інтоксикації за формулою Я.Я. Кальф-Калифа [його зростання свідчить про підвищення рівня ендогенної інтоксикації та активацію процесів тканинного розпаду], ядерний індекс інтоксикації за Даштаянц [на основі якого можна судити про компенсаторні процеси в організмі], індекс зсуву лейкоцитів [його підвищення є ознакою активного запального процесу і порушення імунологічної реактивності] і індекс адаптації або відношення лімфоцитів до сегментоядерних лейкоцитів [на основі якого можна зробити висновок про тип адаптаційної реакції організму], індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів [ІСЛМ] [відображає взаємозв'язок афекторного і ефекторного ланцюгів імунної системи], індекс співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів [ІСНЛ] [що вказує на баланс між клітинами специфічного і неспецифічного захисту] а також індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів [ІСНМ] [відображає стан мікрофагально-макрофагальної системи].

Пацієнти були поділені на 2 групи. До першої групи ввійшли 9 пацієнтів у яких СН стала причиною смерті, до другої ввійшло 29 пацієнтів, з різними ступенями СН, що продовжують своє лікування в амбулаторних умовах. Середній вік пацієнтів першої групи складав  $62,3 \pm 11,09$ , другої  $71,93 \pm 12,75$ . У першій групі середнє значення ЛП становить  $3,68 \pm 3,16$  при нормі [0,62-1,6] найбільше значення у тій же групі було 11,5 а найменше 0,91, у другій ж групі середнє значення становило  $1,3 \pm 1,16$ , найменше 0,26, а найбільше 5,5 (табл. 1).

**Таблиця 1. Інтегральні гематологічні індекси у групі хворих з летальним наслідком ( I група) та у хворих, які виписані зі стаціонару з позитивною динамікою ( II група)**

	I група	II група
ЛП	$3,68 \pm 3,16$	$1,3 \pm 1,16$
ЯІ	$0,11 \pm 0,08$	$0,1 \pm 0,04$
ІА	$0,23 \pm 0,09$	$0,38 \pm 0,26$
ІЗЛ	$4,38 \pm 2,8$	$2,88 \pm 1,38$
ІСЛМ	$4,42 \pm 2,67$	$5,94 \pm 4,47$
ІСНЛ	$5,73 \pm 4,06$	$3,63 \pm 2,1$
ІСНМ	$22,4 \pm 11,42$	$16,9 \pm 9,05$

Підвищення рівня ЛП є ознакою підвищеного рівня ендогенної інтоксикації і активації процесів тканинного розпаду.

За ядерним індексом інтоксикації групи суттєво не відрізнялися. ЯІ у першій групі становив  $0,11 \pm 0,08$  у другій групі -  $0,1 \pm 0,04$ .

Індекс зсуву лейкоцитів становив у першій групі  $4,38 \pm 2,8$  (в нормі  $1,96 \pm 0,17$  од.), що може свідчити про активний запальний процес і порушення імунологічної реактивності, у другій ж групі він становив  $2,88 \pm 1,38$ , що також перевищує норму.

Середнє ж значення індексу адаптації становило в першій групі  $0,23 \pm 0,09$ , а в другій  $0,38 \pm 0,26$ .

Індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів відображає співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи, і його підвищення очевидно свідчить про активацію неспецифічного запального процесу. Найбільше значення цього показника у першій групі було 43,8 а у другій 36,5. Середнє значення ІСНМ у першій групі – 22,4±11,42 а у другій – 16,9±9,05.

Також спостерігалась відмінність у показниках індексів співвідношення лімфоцитів до моноцитів і нейтрофілів до лімфоцитів. У першій групі ІСЛМ становив – 4,42±2,67, у другій відповідно – 5,94±4,46; ІСНЛ у першій групі – 5,73±4,06, а у другій – 3,63±2,1.

Таким чином, синдром ендогенної інтоксикації є універсальним патофізіологічним синдромом, який зумовлює неспецифічні прояви багатьох хвороб. У той же час діагностика його вимагає вдосконалення, оскільки велика кількість речовин, які можна розглядати як токсичні, робить оцінку СЕІ важким багатофакторним завданням. Оскільки за показниками СЕІ можна не тільки оцінити стан здоров'я у цілому, але і вловити початкові доклінічні прояви хвороби, прогнозувати перебіг патологічного процесу, визначити ефективність лікування, вивчення синдрому ендотоксемії є важливою актуальною задачею сучасної медицини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Бадінов О.В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу / Бадінов О.В., Лук'ячук В.Д., Савченкова Л.В. // Сучасні проблеми токсикології. - №4. - 2003. - С.10-16.
2. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум / Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко, Ю.А.Покровский, О.И. Костиюкевич, З.А.Черная // Сердечная недостаточность. - 2004. - Т. 5, № 5. - С. 224-229.
3. Бовбель И.Э. Сравнительный анализ клинико-морфологических изменений и показателей липидного обмена, уровня среднемолекулярных пептидов у детей с хроническим гастроуденитом: автореф. дис. .... канд. мед. наук. - Минск 1999. - 22 С.
4. Бондаренко В.М. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека / Бондаренко В.М., Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. // Журн.микробиол. - 2002. - № 2. - С. 83-89.
5. Бродяк І. Морфофункціональні дослідження лейкоцитів периферійної крові за умов експериментального цукрового діабету у шурів / Бродяк І., Сибірна Н. // Вісник Львівського університету. - 2006. - Вип.42. - С.117-127.
6. Вазіанов О.Ф. Церулоплазмин и среднемолекулярные пептиды как критерии течения острого миелобластного лейкоза / Вазіанов О.Ф., Боженко А.И., Федорук О.С. // Гостра ниркова недостатність. - Одеса, 2003. - С. 271-311.
7. Ведунова М.В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Дорбротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И.Лобачевского. - №2. - 2008. - С. 87-90.
8. Влияние энтеросорбента Энтеросгель на функциональную активность систем естественной детоксикации у больных с тяжелыми ожогами / О.М. Коваленко, Б.С. Шейман, О.И. Осадчая, Г.М. Боярская, Н.А. Волошина // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - № 2 (7) - 2007 - С. 90 - 92
9. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М: Гэотар, 1998. - 2. - С. 132-139.
10. Герасимов А.М. Молекулы средней массы у больных с наружным генитальным эндометриозом / Герасимов А.М., Посисеева Л.В., Гришанкова М.А. // Клини. лабор. диагностика.- 2003. - №12. - С.16-19.
11. Глыбочко П.В. Механизмы эндогенной интоксикации при болезни Рейтера / Глыбочко П.В., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. // Весник дерматологии и венерологии. - 2006. - №2. - С. 30-39.
12. Гомоляко І. В. Ультроструктурна характеристика нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих на хронічний холецистит / Гомоляко І. В., Тумасова К.П. // Вісник морфології. - 1999. - № 5 (1). - С. 6-8.
13. Даштаянц Г.А. Клиническая гематология. Изд 4-е и допол. К., «Здоров'я», 1978. - С.288.
14. Дзига С.В. Клініко-лабораторні аспекти синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів із хронічним пієлонефритом без порушення азотовидільної функції / Дзига С.В. // Вісник наукових досліджень. - 2001. - № 2. - С. 26-28.
15. Дзюбановський І.Я. Синдром генералізованої [системної] запальної реакції та можливості прогностичної оцінки поширених перитонітів / Дзюбановський І.Я., Свистун Р.В., Ткачук М.Й. // АМЛ VII. - 3. - 2001. - С.45-46.
16. Іванюта Л.І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Іванюта Л.І., Баранецька І.О. // Здоров'я жінчини. - 2006. - №1 (25). - С. 252-256.
17. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Кальф-Калиф Я.Я // Врачебное дело. - 1941. - N1. - С. 31-36.
18. Клинико-лабораторная стратификация эндогенной интоксикации и SIRS у больных с распространенной формой апендикулярного перитонита [Электронный ресурс] / А.А. Жидовинов, П.И. Чупров, С.В. Чукарев, И.Ю. Буйлов, П.Е. Пермяков // Цитокины и воспаление. Режим доступа: <http://www.cytokines.ru/russian/2007/1/Art5.php>
19. Козар В.В. Вплив гіпестрогенії на рівень антитіл до ендотоксину [експериментальне дослідження] / В.В. Козар, М.Я. Кудря, О.С. Прилуцький // Annals of Mechnicov Institute. - 2008. - N 2. - С. 36-38.
20. Копытова Т.В. Молекулы средней массы как субстрат эндогенной интоксикации при тяжелых дерматозах / Копытова Т.В // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 9. - С. 7-10.
21. Корякина Е.В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Корякина Е.В., Белова С.В. // Научно-практ. ревматол.- 2001.- №1.- С. 5-10.
22. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой болезни / С.Б. Матвеев, Т.Г. Спиридонова, Е.В. Клычникова и др. // Клини. лаб. диагн. - №10. - 2003. - С. 3-6.
23. Лабораторная оценка эндогенной интоксикации у больных инфарктом миокарда / А.Н. Афанасьева, С.В. Демьянов, А.Н. Репин, С.А. Афанасьев, В.А. Марков, В.А. Евтушенко // Российский кардиологический журнал. - №3. - 2007. - С.36-41.
24. Лабораторные критерии тяжести эндотоксикоза у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями / Ю.В.Первушин, В.Н.Иванова, Т.П.Бондарь, А.Н.Обедин // Клини. лаб. диагн. - №10.- 2001. - С.4.
25. Макарова Н.П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Макарова Н.П., Коничева И.Н. // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - №6. - С. 4-8.
26. Мустафина Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Мустафина Ж. Г., Краморенко Ю. С., Кобцева В. Ю // Клини. лаб. диагн. 1999. № 5. С. 47-49.

27. Назаренко Г.И.. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Назаренко Г.И., Кишкун А.А - М: Медицина 2002 - С. 136-138.
28. Новожилова О.С. Биохимические показатели крови при бронхолегочных заболеваниях : авторефер.дис... канд.биолог.наук: 03.00.04 / Новожилова Ольга Сергеевна ; Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева. – Уфа, 2007. – 20 с.
29. Ольбинская Л.И. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Серд. недостат. - 2001. - Т. 2, №3. - С. 16—21.
30. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови / Гаврилов В.Б., Бидула М.М, Фурманчук Д.А., Конев СВ., Алейникова О.В. // Клин. лаб. диаг. - 1999. - № 2. - С. 13-17.
31. Параменова П. Эндогенная интоксикация у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Педиатрия. - 2004. - №2. – С. 15-19.
32. Переслегина И.А. Диагностическое значение определения молекул средней массы в биологических субстратах у детей с гастроэнтерологическими заболеваниями: пособие для врачей / Переслегина И.А., Шабунина Е.И., Ипатов Ю.П. и др. - Н.Новгород, 2001. – С. 8.
33. Покровский Ю.А. Эндотоксикоз у больных с хронической сердечной недостаточностью с и без синдрома сердечной кахексии / Покровский Ю.А., Грызунов Ю.А. // Серд. недостат. - 2001. - Т. 2, № 3. - С. 34—38.
34. Родоман Г.В. Ранняя диагностика инфекционно-воспалительных осложнений и метаболического статуса у хирургических больных / Г.В. Родоман, А.Л. Кортаев, Н.Л. Калинин // Мед картотека. - 2001. - 12. – С. 21-22.
35. Синдром эндогенної інтоксикації як маркер запального процесу при ревматичних захворюваннях суглобів / Сміян С.І., Масик О.М., Слаба У.С., Бабінець Л.С., Грималюк Н.В., Насалик Б.Г., Попович Г.А., Мерецька І.В., Сидоренко О.Л. // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 40-42.
36. Сыромятникова Е.Д. Лабораторная оценка уровня эндогенной интоксикации при остром панкреатите / Сыромятникова Е.Д. // Клин. лаб. диагн. – 2000. - №10 – С. 15-16.
37. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации / Габриэлян Н.Й., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. – М. - 1985. - С.24
38. Усенко Л.В. Эндотоксикоз: современный взгляд на проблему [приглашение к дискуссии] / Усенко Л.В., Мальцева Л.А. // Лікування та діагностика. – 1999. - №4. – 2000. - №1. – С. 13-15.
39. Хайменов А.Я.. Средние молекулы как критерий эндогенной интоксикации / Хайменов А.Я., Щербинин Р.Л. // Мор. мед. журн. - 2000 – № 6. – С. 23-25.
40. Чаленко В.В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В.В. Чаленко, Ф.Х. Кутушев // Вестник хирургии. - 1990. - № 4. - С.3-8.
41. Шевченко О.С. Імунологічні аспекти патогенезу хронічної серцевої недостатності / Шевченко О.С. //Український терапевтичний журнал. – 2005. - №4. – С.20-25.
42. Щекотов В.В. Патогенез и клиническая диагностика синдрома эндогенной интоксикации [Электронный ресурс] / В.В. Щекотов Режим доступа: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111392&pr>
43. Abd el Rahman A. el Garawany. Effect of bacterial endotoxin on some metabolites and enzymes in rats serum / Abd el Rahman A. el Garawany, Othman A. Al Sagair, Ezzat S. el Daly, Kamal A. El Shaikh, [et al.] // Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. - 2005. – Vol.15 №2. – P. 65-72.
44. Chiou WF. Evodia rutaecapra protects against circulation failure and organ dysfunction in endotoxaemic rats through modulating nitric oxide release / Chiou WF, Ko HG, Chen CF, Chou CJ. //J Pharm Pharmacol. – 2002. – 54 [10]. – P. 1399-1405.
45. Harris H.W. The lipemia of sepsis: triglyceride-rich lipoproteins as agents of innate immunity / H.W. Harris, J. E. Gosnell, Z. L. Kumwenda // J. Endotox. Res. - 2000. – V. 6, N 6. - P. 421-430.
46. Horwich T.B. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure / Horwich T.B., Hamilton M.A., Maclellan W.R., Fonarow G.C. // J Card Fail. - 2002. - № 8. P. 216–224.
47. Kalantar-Zadeh K. Reverse Epidemiology of Hypertension and Cardiovascular Death in the Hemodialysis Population / Kalantar-Zadeh K., R. D. Kilpatrick, C. J. McAllister, [et al.] // The 58th Annual Fall Conference and Scientific Sessions Hypertension, April 1. - 2005. - № 45(4). – P. 811 - 817.
48. Kalantar-Zadeh K. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / Kalantar-Zadeh K., Block G., Horwich T., Fonarow G.C. // J Am Coll Cardiol. – 2004. - №43. – P. 1439–1444.
49. Liu A.H. Endotoxin: friend or foe? / A.H. Liu, A.H. Redmon //Allergy and Astma Proc. – 2001. – V.2, N 6. – P. 337-340.
50. Liu B. Effect of endothelin-1 on hepatic damage induced by endotoxin / Liu B, Xiao N, Chen H, Zhou // J Chin J Traumatol. – 2000. - №3. – P. 234-237.
51. Liu JJ. Hepatic cirrhosis increases sensitivity of kidney to endotoxin in rats / Liu JJ, Wang JY, Zhang C, [et al.] // Med Sci Monit. – 2002. - 8 (2). - BR 56-60.
52. Mozaffarian D. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure / Mozaffarian D., Nye R., Levy W.C. // Am J Cardiol. – 2004. - 93. – P.1124–1129.
53. Nakatani Y. Endotoxin clearance and its relation to hepatic and renal disturbances in rats with livercirrhosis / Nakatani Y, Fukui H, Kitano H et al. // Liver. – 2001. - 21. – P.64-70.
54. Nystrom P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology / Nystrom P.O. // J Antimicrobial Chemother. – 1998. – 41. - Suppl A. – P. 1-7.
55. Niebauer J. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study / Niebauer J., Volk H.D., Kemp M., [et al.] // Lancet. – 1999. - №353. – P.1838–1842.
56. Pim van der Harst. Statins in the treatment of chronic heart failure / Pim van der Harst, Adriaan A. Voors, Wiek H. van Gilst, [et al.] // Biological and clinical considerations Cardiovascular Research. - 2006. - №71(3). – P. 443-454.
57. Rauchhaus M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis / Rauchhaus M., Coats A.J.S., Anker S.D. //Lancet. – 2000. - №356. – P. 930–933.
58. Rauchhaus M. Inflammatory cytokines and the possible immunological role for lipoproteins in chronic heart failure / Rauchhaus M., Koloczek V., Volk H., [et al.] // Int J Cardiol. - 2000. - 76. – P.125–133.
59. Rauchhaus M. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure / Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W.,[et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2003. - 42. – P.1933–1940.
60. Richartz B.M. Low serum cholesterol levels predict high perioperative mortality in patients supported by a left-ventricular assist system / Richartz B.M., Radovancevic B., Frazier O.H., [et al.] // Cardiology. – 1998. - 89. –P.184–188.
61. Rosolova H. Short to long term mortality of patients hospitalised with heart failure in the Czech Republic—a report from the EuroHeart Failure Survey / Rosolova H., Cech J., Simon J., [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2005. - 7. – P.780–783.
62. Sharma R. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease / Sharma R, Bolger AP, Li W, [et al.] // Am J Cardiol. - 2003. - 92(2). – P. 188-93.
63. Sun R. Protective effect of Ginkgo biloba extract on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in D-galactose aging rats / Sun R, Zhang H, Si Q, Wang S // Zhonghua. Jie He Hu Zi Zhi. – 2002. - 25. – P. 352-355.
64. The Role of Middle Molecules in Uremia - Preliminary Report of an International Survey of Nephrologists and Scientists / Ronco C, Winchester JF (eds) // Dialysis, Dialyzers and Sorbents. Where Are We Going ?Contrib Nephrol. Basel, Karger. – Vol. 133. – 2001. – P. 23-27.
65. Vredevoe D.L. Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / Vredevoe D.L., Woo M.A., Doering L.V., [et al.] // Am J Cardiol. – 1998. - 82. – P.323–328.

**O.M. RADCHENKO, M.O. KONDRATJUK**

**SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE CLINIC OF INTERNAL DISEASES (REVIEW AND PERSONAL DATE).**

Syndrome of endogenous intoxication (EI) is a universal pathophysiological syndrome which causes nonspecific features of many diseases. Diagnostic of the syndrome of EI demands more deep investigations.

According to the parameters of the syndrome of EI we can estimate patients general condition, early subclinical symptoms of the disease. These parameters also can be used for prognosis of the clinical course and the efficacy of treatment.

Integral hematological indexes differs in patients with different severity of pathology.

**Key words:** syndrome of endogenous intoxication (EI), integral hematological indexes.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра терапії №2

Дата поступлення: 28.08.2009 р.