**Методические рекомендации к занятию № 14**

**по дисциплине «Клиническая (био)химия»**

**Тема: Клинико-биохимические критерии синдрома эндогенной интоксикации**

Развитие интенсивной терапии и реанимации, расширив пределы оживления, обнаружило ряд нерешенных проблем. Одной из них следует считать проблему эндогенной интоксикации (ЭИ).

Современное представление об ЭИ связано, в первую очередь, с понятием полиорганной недостаточности или множественной недостаточности органов, или синдромом 80-летних, или MOF-синдромом. При этом подразумевается одномоментное или последовательное наступление несостоятельности сердца, легких, печени, почек, мозга, что приводит к высокой летальности — от 60 до 80% и более. Причем летальность находится в прямой зависимости от числа органов, вовлеченных в этот синдром.

Следует отметить, что среди составляющих синдрома полиорганных нарушений (СПОН) традиционно приоритетное значение отводится нарушению кровообращения и дыхания, которые развиваются соответственно в 60% и 65% случаев. Однако при этом считается достоверно установленным фактом, что в исходе синдрома мультиорганных поражений существенную роль играют несостоятельность печени, почек, пищеварительного тракта, сопровождающие СПОН соответственно в 60%, 56% и 53% случаев. Таким образом, несостоятельность метаболического гомеостаза вследствие печеночно-почечной недостаточности встречается так же часто, как и сердечно-легочная недостаточность. Однако клиническая картина нарушений метаболизма не проявляется так ярко, как нарушения дыхания и кровообращения, особенно на ранних этапах своего развития. Поэтому диагностика нарушенного метаболизма, как правило, опаздывает за событиями развивающихся процессов. Это приводит к констатации фактов при далеко зашедших или уже необратимых изменениях, определяющих исход заболеваний.

ЭИ можно определить как неспецифический по большинству клинико-биохимических и иммунологических проявлений синдром несоответствия между образованием и выведением как продуктов «нормального» обмена, так и веществ нарушенного метаболизма.

Сущность ЭИ базируется на концепции представления ее как отражения последствий нарушения макроциркуляции и микрогемолимфоциркуляции, газообмена и кислородного бюджета, иммунитета и противоинфекционной «защиты» при несостоятельности управления интеграцией этих процессов. При этом расстройства метаболизма протекают в соответствии с характером повреждающего фактора и ответной реакцией на него системы макро- и микроциркуляции в соответствии с нарушением транспорта и экстракцией тканями кислорода, активацией симпатико-адреналовой системы. Это приводит к типичному для критического состояния синдрому гиперметаболизма — потребности тканей в различных субстратах обеспечения компенсаторно-приспособительных механизмов сохранения энергии, предотвращения распада белков, снижения утилизации жирных кислот, увеличения глюконеогенеза и толерантности к глюкозе, интенсификации проницаемости эндотелия.

В зависимости от преобладания механизма формирования ЭИ условно выделяют такие ее формы: ретенционную, обменную, резорбционную.

Ретенционный механизм предусматривает преимущественно нарушение естественного механизма удаления, как правило, конечных продуктов метаболизма низкомолекулярных соединений (размер молекул — менее 10 нм, молекулярная масса [ММ] — менее 500 дальтон). Основным путем их элиминации является почечная фильтрация и экскреция.

Обменный механизм характеризуется накоплением промежуточных продуктов метаболизма (размер молекул — более 10 нм, ММ — менее 500 дальтон), элиминация которых осуществляется печенью и через пищевой канал.

Резорбционная ЭИ сопровождается накоплением токсинов с ММ более 500 дальтон и размером молекул более 200 нм вследствие всасывания продуктов разрушения тканей и клеток.

Инфекционный компонент ЭИ обусловлен микробными токсинами, включающими молекулы до 200 нм с ММ до 500 дальтон.

Таким образом, перечень веществ аутоинтоксикации может составлять десятки наименований, а уровень их «токсической» концентрации может быть увеличен в сотни тысяч раз.

Условно можно выделить 5 классов эндотоксинов: вещества нормального метаболизма в нефизиологических концентрациях (мочевина, лактат, глюкоза, креатинин, билирубин и др.); продукты нарушенного метаболизма (альдегиды, кетоны, кислоты); иммунологически чужеродные вещества (глико- и липопротеиды, фосфолипиды); ферменты; медиаторы воспаления, в том числе цитокины, биогенные амины, антитела, циркулирующие иммунные комплексы, молекулы адгезии, продукты деградации белков и другие.

В связи с этим определение сущности ЭИ требует учета состояния естественной детоксикации, включающей три взаимосвязанных системы: монооксигеназную, иммунную, выделительную.

Деятельность монооксигеназной системы микросомального окисления и иммунитета сопряжены и функционально скоординированы для обеспечения распознавания токсинов с последующей их сорбцией и экскрецией печенью, почками, кожей, легкими, селезенкой, пищеварительным трактом. При этом различия монооксигеназной и иммунной систем определяются распознаванием токсинов-мишеней: микросомальная система метаболизирует свободные ксенобиотики и низкомолекулярные вещества, а прерогативой иммунной системы (макрофагально-лимфоцитарного комплекса) является распознавание и нейтрализация соединений, конъюгированных с макромолекулярным носителем. Сущность этих процессов объясняют: теория неинфекционного иммунитета, включающая представления об иммунологической толерантности (P. Medawar и соавт., Нобелевская премия по иммунологии, 1953), иммунологическом надзоре за генетическим постоянством целостности организма (F. Bwenet, Нобелевская премия по иммунологии, 1960); теория естественного иммунитета к низкомолекулярным соединениям (И.Е. Ковалев, 1970), открытие цитокин-обусловленной сигнальной системы при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении. Эти теории определяют роль иммунных механизмов в обеспечении «химического» гомеостаза, а иммунная система рассматривается как неотъемлемая составная часть системы детоксикации, распознающая и нейтрализующая макромолекулы соединений, конъюгированных с макромолекулярным носителем.

При этом становится понятным, что нарушение взаимосвязи между монооксигеназной и иммунной системами определяет несоответствие скорости образования и устранения как патологических, так и физиологических продуктов метаболизма в жидкостных секторах и тканях.

Черты сходства в реакции на токсины прослеживаются в характере иммунной и микросомальной систем. И в первой, и во второй системе происходит индукция специфических белков, обеспечивающих связывание и метаболизм молекулы индикатора. Память на ксенобиотики, метаболизируемые монооксигеназной системой, похожа на иммунную память: повторные введения низкомолекулярного ксенобиотика мощнее, чем в первый раз, активируя ферменты монооксигеназной системы, подобно тому, как высота иммунного ответа возрастает при повторном введении антигена.

Различные ксенобиотики при взаимодействии с оксидазами конкурируют за места связывания, а антигены конкурируют в индукции синтеза антител.

Кроме того, многочисленные низкомолекулярные соединения способны индуцировать иммунную реакцию, а иммуноциты — продуцировать иммуноглобулины. Клетки печени, метаболизирующие ксенобиотики, синтезируют альбумин — основной белок плазматической детоксикации, напоминающий иммуноглобулины, но с более низкой специфичностью.

Эти факты являются свидетельством того, что микросомальное окисление и иммунитет — равнозначные составляющие системы детоксикации — обеспечивают соответствующее звено метаболического гомеостаза.

При этом нарушение взаимосвязи в системе между монооксигеназным и иммунным звеном проявляется несоответствием между скоростью накопления как патологических, так и физиологических метаболитов по их биотрансформации и выведению. Это приводит к накапливанию в тканях и жидкостных секторах патологических продуктов клеточного распада, эндотоксинов, пирогенов, биологически активных веществ различных типов, нейромедиаторов, свободных радикалов и прочих продуктов.

Результатом этого являются два процесса воздействия на клетки монооксигеназной системы и иммунитета: разобщение окислительно-восстановительного фосфорилирования, что приводит либо к гибели клетки, либо к снижению ее функциональной активности, а также, возможно, и прямое токсическое повреждение структур клеток. Следствием этого является, с одной стороны, нарушение биохимического состава клеток, тканей, в том числе клеток крови; с другой — нарушение антителопродукции, лимфоцитотоксичности, нарушение синтеза медиаторов ответа.

Следовательно, ЭИ развивается или как результат разбалансировки составляющих систему детоксикации, или при несостоятельности одного из звеньев, или одновременно всех ее составляющих. Это определяет сущность ЭИ, ее общие и отличительные черты в зависимости от основной причины, т.е. этиологии заболевания, а также степень ее тяжести соответственно числу органов и составных частей детоксикации, вовлеченных в патологический процесс (рис. 1).

|  |
| --- |
| http://urgent.com.ua/img/img/sindromendoge1.png |

Наряду с этим следует особо отметить место микробного фактора в структуре эндогенной интоксикации при критическом состоянии любого генеза. Микробный фактор составляет один из так называемых парадоксов критического состояния:

• бактериемия рано или поздно всегда сопровождает критическое состояние;

• лечение инфекции не увеличивает выживаемости;

• пусковой механизм полиорганной недостаточности (ПОН) — не обязательно инфекция.

Роль микробного фактора трансформируется, прежде всего, в связи с выделением эндотоксинов и/или экзотоксинов, молекулы которых могут имитировать структуры ферментов, гормонов, нейромедиаторов, нарушая физиологические обменные процессы.

Так, экзотоксин является секретом живого микроорганизма, представляет собой термолабильные белки, обладающие высокой иммуногенностью, нарушающие внутриклеточные обменные процессы путем фермент-необратимой трансформации A5ДФ; литические ферменты повреждают цитоплазматическую мембрану, блокируют синаптическую передачу мотонейронов благодаря ингибированию нейротрансмиттеров (рис. 2, 3).

|  |
| --- |
| http://urgent.com.ua/img/img/sindromendoge2.png |
|  |

|  |
| --- |
| http://urgent.com.ua/img/img/sindromendoge3.png |
|  |

Эндотоксин представляет собой сложный комплекс оболочки микроорганизма с активной субстанцией — липосахарид LPS, липид А. Этот токсин термолабилен, у него отсутствует иммуногенность, главные точки его приложения — клетки эндотелия и иммунного реагирования. В результате воздействия на моноциты/макрофаги эндотоксин обеспечивает высвобождение биологически активных веществ: интерлейкинов, лейкотриенов, простагландинов, TNF-, метаболитов кислорода, фактора активации тромбоцитов, серотонина, фактора Виллебранда, оксида азота, фактора Хагемана, лизосомальных ферментов (рис. 2, 3).

Липосахаридная субстанция является составной частью токсина мембраны грамотрицательных микроорганизмов. Грамположительные микробы являются источником ряда токсинов, включая токсин-1, пирогенный эндотоксин, L-токсин, О-стрептолизин, L-гемолизин, лимфотоксин, токсин шока, тейхионовые кислоты (рис. 4).

|  |
| --- |
| http://urgent.com.ua/img/img/sindromendoge4.png |

Оценивая роль эндотоксинов микробного происхождения в развитии синдрома ЭИ, следует учитывать тот факт, что в физиологических условиях грамотрицательные микробы населяют поверхность кожи и слизистой оболочки, являясь источником эндотоксина, который в «физиологической» концентрации 0,001 мг/кг стимулирует полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, другие клетки иммунной естественной защиты, систему коагуляции, миелопоэз. Однако при повышении концентрации эндотоксина в связи с несостоятельностью антиэндотоксинового иммунитета формируется ЭИ.

Таким образом, ЭИ как составная часть критического состояния любого происхождения развивается вследствие несостоятельности основных составляющих систем детоксикации: монооксигеназной, выделительной и иммунной — по утилизации и устранению как продуктов нормального и нарушенного метаболизма, так и токсинов микроорганизмов.

Условно показатели, отражающие состояние системы детоксикации, можно разделить на:

• биохимические маркеры ЭИ;

• иммунологические маркеры ЭИ;

• интегральные маркеры ЭИ.

**Биохимические маркеры эндогенной интоксикации**

1. Важнейшей закономерностью формирования нарушений метаболизма при ПОН следует считать комбинированную гипоксию и ее последствия как отражение нарушения взаимосвязи важнейших систем гомеостаза: дыхательной, циркуляторной, метаболической. Поэтому маркером ЭИ является парциальное давление кислорода как критерий соответствия объемного кровотока потребностям тканей в кислороде. Причем умеренный ацидоз оказывает защитное действие, угнетая активность фосфолипаз, образование цАМФ, активируя окисление сукцината в митохондриях мышц, печени, почек, мозга. Выраженный ацидоз оказывает повреждающее действие на клеточные процессы, в том числе ингибирование ферментов гликолиза, увеличение энергодефицита, активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим ухудшением сократимости миокарда.

2. Универсальными маркерами ЭИ, отражающими уровень энергодефицита и недостаток кислорода, являются молочная кислота (МК), пировиноградная кислота (ПВК) и аденозонтрифосфатаза (АТФ) клеток. Так, накопление МК от 2,1 ммоль/л и выше считают прогностически неблагоприятным признаком. Триада: повышение концентрации сахара, лактата и пирувата отражает энергетическую несостоятельность клетки. Увеличение концентрации МК без повышения ПВК — свидетельствует о повреждении ферментативных клеточных процессов.

3. Следствием гипоксии является целая цепь патологических событий нарушения сопряжения метаболизма белков, углеводов, липидов. Среди этих процессов центральное место занимает нарушение обмена белков, поскольку белок обеспечивает онкотическую, транспортную, осмотическую, эстеразную, эндопептидазную функции, а также регуляцию активности ферментных систем. Поэтому концентрацию плазматического альбумина можно рассматривать как важный маркер ЭИ, а уменьшение концентрации общего белка за счет альбуминовой фракции — как отражение использования альбумина, как важнейшего фактора плазматической детоксикации, связывания и удаления токсинов. Снижение общего уровня белка до 45 г/л (65080 г/л в контроле) считают неблагоприятным прогностическим признаком, что свидетельствует о тяжелой эндогенной интоксикации.

4. Универсальными маркерами эндогенной интоксикации считают среднемолекулярные олигопептиды (СМ) — вещества массой от 500 до 5000 дальтон. По своей природе СМ относятся к белковым токсинам с высоким содержанием дикарбоновых и низким — ароматических кислот. Особенностью токсического действия средних молекул является то, что они обладают прямым мембранотоксическим действием и инициируют проявление пептидов, по структуре близких к биорегуляторам. Среди них выделяют «гепатоцеребральные», «уремические», «ишемические», «ожоговые» СМ. В 80% случаев СМ — это белки и продукты их нарушенного метаболизма, в том числе продукты гидролиза фибриногена, глобулинов, катаболизма гликопротеидов, олигосахара, нуклеотиды, а также гормоны и их фрагменты (АКТГ, ангиотензин, эндорфины, энкефалины). В состав СМ входит ряд биологически активных веществ, таких как паратгормон, нейротоксины Х, ингибиторы фагоцитоза, гемопоэза, хрупкости мембран эритроцитов; утилизации глюкозы и транспорта аминокислот; факторы разобщения дыхания и фосфорилирования. Этим определяется токсичность средних молекул в результате нарушения эритропоэза, снижения розеткообразования и ингибирования дыхания митохондрий; нарушения синтеза ДНК в гепатоцитах и лимфоцитах; нарушения синтеза и утилизации глюкозы, активности ферментов, выведения креатинина. Нейро- и психотоксические эффекты СМ связаны с образованием ложных нейромедиаторов (в контроле концентрация СМ составляет 0,15–0,24 условных единиц).

5. Из конечных продуктов обмена белка естественными являются мочевина и креатинин. Их накапливание сопровождается нарушением нейрогуморального контроля центральной нервной системы (ЦНС) и отражают наличие ЭИ при увеличении содержания мочевины от 16 ммоль/л (контроль — 2–8 ммоль/л) и креатинина свыше 0,2 мколь/л (контроль — 0,1 мкмоль/л).

6. Аммиак — одно из наиболее токсичных соединений, накапливание которого связано с нарушением дезаминирования аминокислот, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Главным повреждающим местом аммиака является ЦНС. Здесь аммиак оказывает церебротоксическое действие, усиливающееся в присутствии жирных кислот. Одним из механизмов токсического действия аммиака может быть конвергенция ионов аммония и калия внутри клеток с подавлением окисления, накапливанием МК и снижением уровня АТФ и нуклеотидов.

7. Маркерами ЭИ могут быть и такие низкомолекулярные соединения, как аминокислоты. Наиболее токсичными являются метионин и его дериваты — метилмеркаптан, метан, диметилсульфид. Эти соединения ответственны за развитие энцефалопатии и комы, как и такие продукты, как 5-гидрокситриптамин, норадреналин, дофамин.

8. Токсическими свойствами обладают при накапливании и ароматические аминокислоты — фенилаланин и тирозин — предшественники ложных нейромедиаторов. Нарушение содержания триптофана приводит к накапливанию 5-гидроксилуксусной кислоты — токсического метаболита.

9. Одним из самых токсичных продуктов при нарушении обмена тирозина фенилаланина является фенол, главная точка токсического действия которого — ЦНС. Его основными механизмами церебротоксического действия являются нарушение окислительных процессов, синтеза биогенных аминов, ингибирование ферментов, в том числе моноаминооксидаз, снижение электрической активности невроцитов, угнетение митохондриального дыхания.

10. Билирубин обладает широким спектром токсического влияния, главным образом являясь мембранотоксином: встраиваясь в мембраны и проникая в клетку, он повреждает липиды митохондрий, вызывает их необратимое набухание. Диффундируя через клеточные мембраны в цереброспинальную жидкость, в ткани, билирубин не связан с альбумином как в результате гипоальбуминемии, так и вследствие вытеснения его из комплекса с альбумином сульфаниламидами, гормонами, салицилатами. Билирубин ингибирует свертывание, утилизацию глюкозы клетками, нарушает активность ферментов, ионную клеточную непроницаемость. В присутствии жирных кислот токсичность билирубина повышается в несколько раз.

11. Маркерами эндотоксикоза считают целый ряд вазоактивных метаболитов, накапливание которых формирует нарушение макро- и микроциркуляции, нарушает проницаемость мембран с последующим развитием «шоковых» органов. Так, адреналин, его повышенный уровень, оказывает циркуляторно-метаболический эффект — констрикцию пре- и посткапиллярных артериол; увеличение уровня серотонина способствует развитию «серотонинового инфаркта» и «шокового легкого».

12. Миокардиодепрессорный фактор образуется в ишемически измененных тканях; «ретикулодепрессорный» фактор ответственен за дисфункцию клеток РЭС и активацию лизосомальных ферментов; «кортикотропин-рилизинг-фактор» — угнетает функцию мононуклеаров; «вазоактивный кишечный пептид» вызывает выраженную гипотензию.

13. Токсическая энзимопатия — маркер эндотоксикоза как отражение интенсивности повреждения клеточных мембран. Индикаторные ферменты — аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, лактатдегидрогеназа (изоферменты 1, 2, 5) — отражают степень нарушения проницаемости мембран клеток. Лизосомальные ферменты — ДНКаза, РНКаза, кислая фосфатаза, катепсин Д — отражают степень деструкции клеток и лизиса внутриклеточных белков, а также энергодефицита клетки.

14. Среди множества процессов нарушения метаболизма при ЭИ свободнорадикальная патология как отражение общих закономерностей формирования ПОН имеет первостепенное значение. Это объясняется тем, что инициаторами ПОЛ являются: гипоксия, микробы и их токсины, антитела и антигены, а также, что очень важно, ятрогенные воздействия абиотических факторов лечения полиорганных нарушений.

Важнейшим субстратом ПОЛ является арахидоновая кислота — маркер эндотоксиказа. Ее токсическое действие проявляется образованием предшественников простагландинов, ответственных за адгезивность и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, нарушений соотношения простагландинов, лейкотриенов. Эти процессы протекают во всех органах и тканях.

Серьезным повреждающим действием и токсическим эффектом обладают продукты «окислительного стресса», маркерами которых являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, перекисный гемолиз, гидроперекиси, эпоксиды.

**Иммунологические маркеры эндогенной интоксикации**

Иммунологическими маркерами ЭИ являются показатели, отражающие количественное соотношение иммуноцитов, функциональную их активность, адекватность регуляторных механизмов иммунного ответа и специфические компоненты активности иммуноцитов.

1. *Количественное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов* — основных элементов клеточного иммунного ответа.

Показатели клеток крови, входящие в общий анализ можно использовать как показатели эндогенной интоксикации.

Лейкоцитарный индекс интоксикации Я. Кальф-Калифа (ЛИИ):

ЛИИ = (4мц.+3ю.+2п.+с.) ґ (пл. кл.+1) / (лимф.+мон.) ґ (э.+1),

где мц. — миелоциты, ю. — юные лейкоциты, п. — палочкоядерные лейкоциты, пл. кл. — плазмациты; с. — сегментоядерные лейкоциты; лимф. — лимфоциты; мон. — моноциты; э. — эозинофильные гранулоциты.

У здоровых людей этот показатель составляет 1,5. Его повышение более 1,5 отражает наличие ЭИ с инфекционным компонентом.

Ядерный индекс интоксикации (ЯИИ):

*ЯИИ = (мон. + ю. + п.) / с.*

У здоровых людей ЯИИ составляет 0,1.

Гематологический индекс интоксикации (ГИИ):

*ГИИ = ЛИИ ґ КСОЭ ґ Кл.,*

где КСОЭ — корректирующий коэффициент (СОЭ см. в таблице); Кл. — корректирующий коэффициент (количество лейкоцитов в 1 мкл крови см. в таблице); СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

В норме показатель составляет 0,8 единиц, его повышение свидетельствует об ЭИ.

|  |
| --- |
| http://urgent.com.ua/img/img/sindromendoge5.png |

2. *Концентрация иммунных комплексов* — ее увеличение свидетельствует о цитотоксичности, нарушении способности реагирования с различными тканями рецепторов, локализованных на иммунокомпетентных клетках, также отражает наличие интоксикации.

3. *Фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ)* — снижение этого показателя отражает низкую активность нейтрофилов.

4. *Абсолютный фагоцитарный показатель (АФП)* — микробное число. Увеличение АФП свидетельствует о низкой фагоцитарной защите.

5. *Реакция бластной трансформации лейкоцитов (РБТЛ)* — отражает функциональную способность лейкоцитов в иммунном ответе.

6. *Концентрация иммуноглобулинов* — отражает синтез иммуноглобулинов, реакцию на антигенную интервенцию.

7. *Содержание Т- и В-РОК; регуляторных Т-лимфоцитов; Т-хелперноиндукторных и Т-супрессорно-цитотоксических и их соотношение; антителозависимая и естественная цитотоксичность*.

8. *Интерлейкин-1* — представляет собой эндогенный пироген, повышающий эффективность противотоксического действия, увеличивает синтез С-реактивного протеина в печени, активирует продукцию интерлейкина-2, синтез глюкокортикоидов, воздействуя на надпочечники через гипофиз.

*Интерлейкин-2* — полипептид, являющийся неспецифическим фактором Т-клеток, продуцируется Т-хелперами, участвует в активировании нормальных киллеров.

9. *Комплемент* представляет собой комплекс белков, формирующих усиление иммунного ответа. Фракции комплемента С3 и С5 по своим свойствам относятся к анафилотоксинам, высвобождающим биологически активные вещества с повышением проницаемости сосудов.

10. *Соотношение клеток неспецифической и специфической защиты: нейтрофилы/лимфоциты*. Соотношение нейтрофилы/моноциты отражает компонент макро- и микрофагального звена; соотношение лимфоциты/эозинофилы отражает чувствительность замедленного и немедленного типа; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации.

11. *Специфические компоненты активности иммуноцитов*: титр антител к ацетилхолиновым рецепторам и скелетным мышцам.

**Интегральные маркеры эндогенной интоксикации**

1. В эту группу входят *клинические признаки*: адинамия, апатия, слабость, нарушение памяти, сна, раздражительность, анорексия и др.

2. *Токсичность плазмы, лимфы, мочи* — определяют по длительности жизни парамеций.

3. *Электрокардиографические признаки* при отсутствии преморбидной кардиопатии: тахикардия, снижение зубца Т (1, 2, 3), снижение метаболического показателя Q/T; смещение электрической оси сердца; уширение и углубление зубца Т, высокий Т; расширение Q/T, бигимения, желудочковая экстрасистолия.

4. *Показатели центральной гемодинамики* позволяют оценить ЭИ при сравнении ее показателей у одного и того же больного в процессе развития эндотоксикоза. Переход от гипердинамии к гиподинамическому нарушению считают прогностически неблагоприятным показателем, свидетельствующим о том, что параметры доставки, потребления и утилизации кислорода не обеспечивают органный уровень перфузии. Кроме этого, ухудшение основных параметров центральной гемодинамики на 30% и более в сравнении с исходным уровнем отражают и прямое кардиотоксическое действие эндогенных токсинов.

5. *Биоэлектрическая активность головного мозга* является адекватным и объективным показателем не только степени тяжести интоксикации, но и ее этиологии. При этом можно выделить легкие нарушения, дезорганизованный или синхронный a-ритм и b-ритм; единичные q-волны; сглажены зональные различия, нерезко снижен уровень модуляции; реактивность в пределах нормы.

При умеренных изменениях дезорганизованная или гиперсинхронизированная a(b)-активность характеризуется снижением уровня модуляции, нарушением зональных различий, единичными q- и s-волнами.

Значительные изменения: резкая дезорганизованность a-(a)-активности, включая q- и s-волны, зональные отличия отсутствуют или извращены, реактивность заметно ослаблена.

Резкие, грубые и очень грубые нарушения: отсутствие нормальных волн; a- и s-волны не депрессируют на раздражители.

6. Наиболее уязвимым местом при ЭИ является *сфера психического состояния*, маркерами эндотоксикоза могут быть:

*состояние сознания*: вялость, сонливость, недоосмысление, обнубиляция, аменция, делирий (онейроид, когда в отличие от делирия галлюцинации имеют яркий, сценический характер, больной выступает не как участник болезненных переживаний, а скорее как зритель); ступор, сопор, кома;

*состояние интеллекта*: 1-я стадия — скрытые изменения, укороченный промежуток внимания; 2-я стадия — потеря ощущения времени, ретроградная амнезия, нарушения расчетов; 3-я стадия — дезориентация; 4-я стадия — потеря мироощущения и отсутствие интеллекта;

*состояние поведения*: 1-я стадия — эйфория или депрессия, боязливость, раздражительность; 2-я стадия — снижение сдержанности, изменения личности, беспокойство или апатия, неправильное поведение; 3-я стадия — спутанное поведение, паранойя или гнев, ярость; 4-я стадия — отсутствие поведения;

*нервно-мышечные расстройства*: 1-я стадия — метаболический тремор, отсутствие мышечной координации, нарушение подписи; 2-я стадия — астериксис, скандированная речь, снижение рефлексов, атаксия; 3-я стадия — повышение рефлексов, нистагм, рефлекс Бабинского, клонус, ригидность; 4-я стадия — расширение зрачка, опистотонус, кома.

Кроме перечисленных показателей перечень маркеров ЭИ может быть неограниченно расширен соответственно получаемым новым данным теоретических разработок, а также экспериментальных и клинических исследований. Например, только на сегодня число веществ, накапливающихся при уремическом эндотоксикозе, составляет 40 наименований, а при сочетании с печеночной недостаточностью список токсинов можно продолжить до сотни. Следует также подчеркнуть, что при этом отсутствует общепринятый подход к оценке роли токсичности многих метаболитов. Так, при оценке печеночной энцефалопатии сейчас популярны три гипотезы. Теория ложных медиаторов признает роль снижения уровней допамина и норадреналина с увеличением содержания серотонина в синапсах мозга; гипотеза гамма-аминомасляной кислоты объясняет энцефалопатию увеличением числа ее рецепторов в синапсах; гипотеза «универсального токсина» отводит решающую роль повреждению нейрона аммиаком, метилмеркаптанами, жирными кислотами, фенолом, которые действуют синергично. Это приводит к нарушению активности микросомальной калий-натрий-АТФазы и переноса митохондриальной энергии с нарушением восприимчивости нейронов к угнетающим нейромедиаторам.

В связи с вышеизложенным, диагностику ЭИ можно считать не простой и не полностью решенной проблемой. Поэтому одни исследователи для диагностики эндотоксикоза предлагают использовать все возможные показатели, насчитывающие десятки проб и тестов. Недостатком этого подхода является, кроме необходимости неоднократных заборов крови и стоимости реактивов и аппаратуры, сложность умозрительной интерпретации громадного числа показателей даже профессионалом. Другим направлением в диагностике эндотоксикоза является выбор универсальных маркеров для диагностики интоксикации любой этиологии, что вряд ли отражает сущность протекающих событий. Таким образом, проблема диагностики ЭИ сводится как к выбору критериев и объективности их интерпретации, так и к доступности их воспроизведения. Решение этих задач стало возможным при использовании системы методов статистического анализа, включая оценку средних данных по критерию Стьюдента, качественных различий по непараметрическому критерию Фишера, взаимосвязи показателей методом корреляционного анализа, а также метода математического моделирования.

Это позволило, во-первых, из множества разнообразных показателей выбрать их минимальное число, достаточное однако для аргументирования несостоятельности основных звеньев детоксикации — монооксигеназной, иммунной и выделительной систем. Во-вторых, те показатели, которые с одинаково высокой степенью зависимости характеризовали наличие эндотоксикоза у всех больных, независимо от этиологии ЭИ, принято называть универсальными ее маркерами. В их число включены легко воспроизводимые маркеры: тромбоциты, средние молекулы, мочевина, креатинин, билирубин, лимфоциты, гематокрит, АЛТ, АСТ, ЛДГ, парамецийный тест, общее периферическое сопротивление, минутный объем сердца, сердечный индекс, диастолический реопатографический индекс. Эти показатели отражают такое свойство ЭИ, как универсальность, т.е. несмотря на различие в этиологии, эндогенная интоксикация имеет много общих, одинаковых клинико-биохимических и функциональных проявлений. В-третьих, установлены показатели, характерные для ЭИ различной этиологии — при сепсисе, шоке, острой химической болезни и иммуно-неврологических заболеваниях. Эти показатели отражали другое свойство ЭИ — уникальность (зависимость ее проявлений от этиологии болезни). В-четвертых, установлены не только диагностические, но и прогностические показатели эндотоксикоза. Среди них высокую корреляционную связь с исходом обнаружили показатели центральной гемодинамики, что подтверждает положение о том, что наиболее частой, непосредственной причиной гибели больных является нарушение кровообращения вследствие патологических нарушений метаболизма — эндотоксикоза. В-пятых, исследование ЭИ с помощью математических моделей позволило установить, что важным является не только характер показателей и их число, а установление взаимосвязей между показателями как очевидных, так и неявных. Именно это позволило описать качественно и количественно ЭИ как патологический процесс нарушения не каких-либо отдельных показателей или их групп, а как нарушение взаимосвязи между основными составляющими системы детоксикации.

Таблица. Биохимические показатели крови при эндогенной интоксикации различной степени, М±т (В. К. Гостищев и соавт., 1992).



**Количественное определение пептидов в сыворотке крови (средних молекул, СМ)**

Принцип работы: в сыворотке крови раствором 10%-го ТХУ осаждают все белки; оставшиеся в растворе пептиды (средние молекулы) определяют на спектрофотометре при 254 нм после разведения.

Ход работы

Пастеровской пипеткой (или тонкой иглой) обвести сгусток крови в пробирке; пробирки уравновесить и отцентрифугировать при одной тыс. оборотов (15—20 мин).

Сыворотку слить или отсосать в маленькую пробирку или центрифужную пробирку; из нее пипеткой отмерить 1 мл сыворотки (или 0,5 мл и добавить 0,5 мл дистиллированной воды, если мало сыворотки) в пластмассовую пробирку. Затем добавить 0,5 мл 10%-го ТХУ, тщательно перемещать легким постукиванием и поместить в центрифугу, отцентрифугировать при 6—8 тыс. оборотов в течение 30 мин.

Надосадочную жидкость слить в маленькую стеклянную пробирку. Осторожно из нее набрать 5мл центрифугата и внести в пробирку на 7—8 мл, затем добавить 2,8 мл Н2О дист, общий объем должен быть 3,3 мл.

Контроль. В пробирку на 7—8 мл внести 0,17 мл 10%-го ТХУ и 3,13 мл дистиллированной воды - общий объем 3,3 мл. Полученные после разведения пробы спектрофотометрируем при 254 нм. Результаты измерения оптической плотности проб против контроля на спектрофотометре умножаем на 1000 (если крови 1 мл) или на 2000 при количестве крови 0,5 мл; получаем условные единицы, характеризующие количественное содержание пептидов. Норма 180—240 единиц.

При инфарктах миокарда всегда повышается уровень пептидов (уровень средних молекул — УСМ), причем по величине УСМ можно судить о глубине и распространенности повреждения миокарда, о тяжести клинического течения и вероятном прогнозе данного заболевания.

**Литература**

1. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. — Петрозаводск: ПТУ, 1995.

2. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вест. интенсив. терапии. — 1999. — №2.

3. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе // Новости науки и интенсив. терапии. Анестезиология / ВИНИТИ. — 2000. — №4. — С. 10–16.

4. Молчанова Л.В., Мороз В.В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии // Реаниматология и анестезиология. — 1999. — №2. — С. 10–16.

5. Саенко В.Ф., Перцева Г.А., Шаповалюк В.В. // Сепсис и полиорганная недостаточность. — К., 2003. — 273 с.

6. Bone R.S. A personal experience with SIRS and MODS // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 24. — P. 1417–1418.

7. Cook R., Cook D.J., Tilley J. et al. Multiply organ disfunction. Baseline and components scores // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, №12. — P. 2046–2050/

8. Ince C. The microcirculation in the motor of sepsis // Crit. care.