

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННО ІНТОКСИКАЦІ

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННО ІНТОКСИКАЦІ – У статті розглянуто основні питання етіології, патогенезу синдрому ендогенно інтоксикації та його вплив на перебіг і наслідки різних захворювань.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ – В статье рассмотрены основные вопросы этиологии, патогенеза синдрома эндогенной интоксикации и его влияние на протекание и исход различных заболеваний.

SOME ASPECTS OF PATHOGENESIS OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME – In there the basic issues of etiology, pathogenesis of endogenous intoxication syndrome and its influence on the course and consequences of various diseases.

**Ключові слова:** ендогенна інтоксикація, середні молекули.

**Ключевые слова:** эндогенная интоксикация, средние молекулы.

**Key words:** endogenous intoxication, middle molecule.

Згідно з сучасними уявленнями, клініка, перебіг і наслідки багатьох захворювань внутрішніх органів певною мірою визначаються розвитком синдрому ендогенно інтоксикації (ЕІ). За більшістю клінічних та імунобіохімічних ознак його можна охарактеризувати як неспецифічний прояв невідповідності між утворенням і виведенням продуктів нормального і порушеного в умовах патології метаболізму [5, 9, 14].

Дані численних досліджень свідчать, що реакція-відповідь організму на вплив різноманітних за своєю природою та дією етіологічних чинників є неспецифічною. Вона розвивається за одними й тими ж закономірностями та призводить до ідентичних порушень метаболізму клітин [1, 8, 12]. У зв'язку з цим було сформульовано концепцію розвитку ЕІ незалежно від причинного фактора.

Серед джерел інтоксикації основна роль належить вогнищам запалення, ішемі та деструкції тканини іншого походження, а також осередкам природно вегетації мікрофлори в організмі. Умовно можна виділити наступні класи ендотоксинів: речовини нормального метаболізму у високих концентраціях (сечовина, лактат, глюкоза, креатинін, білірубін та ін); продукти порушеного метаболізму (альдегіди, кетони, кислоти); імунологічні чужорідні продукти розщеплення пластичного матеріалу (продукти деградації білків, гліко- і ліпопротеїдів, фосфоліпідів); ферменти; медіатори запалення, у тому числі цитокіни, біогенні аміни, антитіла, циркулюючі імунні комплекси, молекули адгезії та інші.

Частіше доводиться зустрічатися з інтоксикацією, зумовленою інфекційними агентами. Пусковим механізмом у розвитку є ендотоксини і екзотоксини, які продукуються мікробними клітинами. Ендотоксини можуть спричиняти пряму пошкоджуючу дію на клітини ендотелію, але головним є їх взаємодія з певними клітинами і плазмовими білками, у результаті чого вивільнюється безліч активних продуктів. Специфічними мішенями для ендотоксинів служать клітини сполучно тканини, макрофаги, нейтрофільні лейко-

цити, тромбоцити та інші. Під впливом ендотоксинів вони починають продукувати цитокіни та інші біологічно активні субстанції [4].

У патогенезі ЕІ, яка викликана інфекційними агентами, важливу роль відіграють ще інші чинники, такі як гіпоксія тканин і блокування тканинного дихання в патологічному вогнищі. Це призводить до накопичення лактату, пірувату, альдегідів, кетонів та розвитку метаболічного ацидозу.

Сучасні уявлення про патогенез ЕІ базуються на визнанні провідної ролі в ній мембранодеструктивних процесів. Дестабілізація клітинних мембран при ЕІ здійснюється за рахунок зміни бар'єрних властивостей, збільшення проникності, зміни властивостей поверхні ліпідного бішару та конформації білків мембранно поверхні під впливом токсичних речовин [13]. Ці зміни і визначають всі основні патофізіологічні і клінічні прояви ендотоксикозу [3, 7, 10].

Патохімічні порушення, спричинені ЕІ, на системному рівні реалізуються у генералізованому збільшенні судинної проникності, вазодилатації, скороченні життєвого циклу та руйнуванні формених елементів крові, пригніченні еритроцитарного росту, пошкодженні судинного ендотелію, тканин тощо [2]. Тяжкі порушення в організмі та поглиблення ЕІ виникають при порушенні функціонування органів детоксикації, а саме нирок та печінки.

Важливим індуктором ендотоксикозу та універсальним неспецифічним маркером ЕІ організму будь-якого походження [6, 12] є нагромадження в організмі так званих середніх молекул (СМ) – сполук з молекулярною масою 500–5000 Дн. На сьогодні вважають, що СМ – гетерогенна група речовин, до складу якої входять складні пептиди, нуклеотиди, деякі гуморальні регулятори (інсулін, глюкагон, спермін, вітаміни), речовини вуглеводно природи, похідні глюкуронової кислоти та деяких спиртів й інші неідентифіковані компоненти [8]. Ці сполуки є нормальними продуктами життєдіяльності організму, однак збільшення їх сироваткових рівнів внаслідок гіперпродукції або порушення процесу елімінації спричиняє виникнення різних клінічних проявів ЕІ [4, 15]. Токсична дія СМ пов'язана насамперед зі змінами проникності мембран, мембранного транспорту та роз'єднуючим впливом СМ на процеси окисного фосфорилювання. Окрім цього, СМ сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утилізацію глюкози в них, знижують синтез ДНК та глобіну в еритроблестах, дезінтегрують функції лімфоцитів, порушують вуглеводний обмін, пригнічують синтез білка, пошкоджують гепатоцити [1, 8, 11], мають нейро- та психотоксичні ефекти, що пов'язують з утворенням несправжніх нейромедіаторів.

Існують дані про роль окремого показника ЕІ – циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у формуванні поліорганних порушень. Будучи інтегральною частиною нормально імунно відповіді, яка спрямована на знешкодження антигену, ЦІК можуть викликати пошкодження паренхіми органів з наступним порушенням їх каталітичної функції [3].

Основними шляхами формування ЕІ організму є наступні [6, 8]: ретенційний – внаслідок порушення процесу елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму, обмінний – в результаті порушення внутрішньоклітинного гомеостазу та накопичення в організмі вторинних метаболітів у надмірній кількості, резорбтивний – зумовлений масивним утворенням і наступною резорбцією в організмі продуктів тканинного розпаду, інфекційний – викликаний в організмі дією токсичних чинників інфекційно природи. Проте в умовах патології рідко створюються ситуації, коли ЕІ формується лише одним із вказаних шляхів [9, 15]. Частіше поява та надмірне нагромадження ендогенних токсинів є результатом комплексу шкідливих впливів на організм, поєднанням різних етіологічних і патогенетичних факторів, взаємозумовлених наявністю численних нервових, гуморальних і ендокринних зв'язків, які мають автокаталітичні властивості та відрізняються каскадним характером розвитку.

Розвиток синдрому ЕІ має певну стадійність, яка описана В. В. Чаленком, Ф. Х. Кутушевим (1990 р.) наступним чином. На початку процесу токсини й метаболіти надходять в кров, лімфу, інтерстиціальну рідину і поширюються з патологічного вогнища (запалення, травмовані тканини, пухлини тощо). Якщо захисні системи організму можуть знешкодити ці речовини, клінічно симптоматики може і не виникнути, проте при будь-якому патологічному процесі є можливість існування прихованого або транзитного ендотоксикозу – так звана нульова стадія (I). При декомпенсації захисних і регуляторних систем – макрофагально, видільно, детоксикаційно (мікросомального окиснення, кон'югації), починається накопичення ендогенних токсинів в організмі – стадія накопичення продуктів первинного афекту (II). Напруження з наступним виснаженням регуляторних і захисних систем ведуть до накопичення цих продуктів в токсично високих концентраціях і появи продуктів х спотвореного функціонування (аутоантитіл, комплексів фібриногену та гепарину з білками, вільних радикалів, нестабільних гідроперексидів). Розвивається стадія декомпенсації регуляторних систем і аутоагресії (III). Одночасно токсичні продукти I-III стадій проникають в незмінені клітини, викликаючи порушення внутрішньоклітинного обміну, пошкодження біологічних мембран і цитоліз, що веде до появи аутоантігенів, порушення розподілу і дисемінації цитолокалізованих речовин і появи патологічних метаболітів – стадія порушеного метаболізму (IV). Потім грубі розлади регуляції обмінних процесів ведуть до порушення гомеостазу, порушення бар'єрів, всмоктування вмісту кишечника, що призводить до фінальної стадії дезінтеграції організму як біологічного цілого (V).

Таким чином, за наявності патологічного вогнища в організмі відбувається накопичення проміжних продуктів порушеного обміну, ендогенних і бактеріальних токсинів, біологічно активних речовин, які, досягнувши певної концентрації, руйнують природні захисні бар'єри, порушують функціональний стан органів і систем. Морфологічним субстратом цих змін є ураження клітинних структур, а пізніше – руйнування клітин з утворенням нових токсичних продуктів. У кінцевому підсумку процес набуває каскадного характеру, формується "хибне коло", яке призводить до генералізованої інтоксикації організму. Резуль-

татом масивного ендотоксикозу стає зрив компенсаторних можливостей детоксикуючих систем з формуванням синдрому поліорганної недостатності [1, 7, 13].

Таким чином, ЕІ – це складний, багаступеневий, здатний до прогресування патологічний процес, який характеризується фазовим перебігом від початкової токсемії з первинного вогнища до ендотоксикозу як типового патологічного процесу різної тяжкості [3, 12]. Це універсальний синдром, який характеризує реакцію-відповідь організму на пошкодження. При цьому констатовано негативний вплив ЕІ на системному, органному, клітинному та субклітинному рівнях організму, що зумовлює важливе значення вказаного синдрому для перебігу і наслідків різних захворювань.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Іванюта Л. І. Ендогенна інтоксикація: причини виникнення, значення для клінічного застосування / Л. І. Іванюта, І. О. Баранецька // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 1(25). – С. 252–256.
- Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: метод. Рекомендации: под ред. И. П. Корюкиной. – Пермь, 2005. – 32 с.
- Малахова М. Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации; под ред. А. И. Карпищенко // Медицинские лабораторные технологии: справочник. – СПб., 1999. – Т. 2. – С. 618–647.
- Матвеев С. Б. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме / С. Б. Матвеев, Т. Т. Спиридонова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 10. – С. 3–6.
- Попов П. А. Диагностика синдрома эндогенной интоксикации на основе анализа структурных свойств эритроцитов: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук: 14.00.37 / П. А. Попов. – Воронеж, 2006. – 17 с.
- Саенко В. Ф. Сепсис и полиорганная недостаточность / В. Ф. Саенко, Г. А. Перцева, В. В. Шаповалюк – К., 2003. – 273 с.
- Чаленко В. В. Эндогенная интоксикация в хирургии / В. В. Чаленко, Ф. Х. Кутушев // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1990. – № 4. – С. 3–8.
- Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. – № 1 (25). – С. 3–8.
- Шевага В. М. Вплив нейровітану на рівень генетично зумовленої гіпергомоцистенемії, ліпідів крові та ендогенної інтоксикації при ішемічному інсульті / В. М. Шевага, М. С. Білбрин, А. В. Кульмацький, Х. М. Ординська // Практикующому неврологу. – 2008. – № 6 (22). – С. 3–8.
- Andersen P. H. Bovine Endotoxemia – Some Aspects of Relevance to Production Diseases // Acta vet. Scand. – 2003. – № 98. – P. 141–155.
- Chudaikin A. N. Endotoxemia Problem in Obstetric-Gynecologic Practice / A. N. Chudaikin, M. A. Levina, S. L. Peshev // Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2009. – Vol. 5, № 1. – P. 56–59.
- Duntau A. P. Mechanisms of endotoxemia in pulmonary tuberculosis / A. P. Duntau, A. V. Efremov, V. V. Bakaev // Probl Tuberk. – 2000. – № 10. – P. 37–39.
- Miki S. Immune dysfunction in endotoxemia: role of nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase / S. Miki, N. Takeyama, T. Tanaka, T. Nakatani // Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 896–898.
- Norifumi N. Regulation of the Endocannabinoid System in Endotoxemia of Conscious Guinea Pigs / N. Norifumi, N. Kayo, K. Masahito // Journal of Japanese Association for Acute Medicine. – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 218–226.
- Symonov A. V. Evaluating cyclooxygenase activity under conditions of chronic endotoxemia models in rats / A. V. Symonov, V. V. Novochadov, N. A. Symonov // Pharmaceutical Chemistry journal. – 2007. – № 9. – P. 9–11.

Отримано 19.09.11