

Синдром эндогенной интоксикации при хронической почечной недостаточности

Зуева Т.В.

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

В настоящее время синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) рассматривается как самостоятельный универсальный патологический процесс, сопровождающий многие критические состояния, поддерживающий порочный круг патологических реакций и нередко определяющий тяжесть и прогноз различных по этиологии и патогенезу заболеваний [10,12,14]. Первоначально СЭИ изучался при критических для жизни состояниях, в настоящее время клинико-лабораторные изменения эндотоксикоза изучаются и при относительно благоприятно протекающих болезнях. Среди механизмов развития СЭИ выделяют: 1) избыточную продукцию эндогенных токсических веществ, 2) резорбцию из очага инфекции, распад тканей токсических веществ, 3) поступление в системный кровоток накопившихся токсических веществ при несостоятельности антиоксидантной системы и длительное кислородное голодание, 4) нарушение выделения эндогенных токсических веществ органами детоксикации [9].

В основе СЭИ лежит нарушение равновесия между различными веществами-антагонистами и накопление в тканях и биологических жидкостях функционально-активных продуктов неферментного протеолиза, в том числе белков крови - молекул средней массы (300-5000 Дальтон) [5,14]. Гипотеза о токсичном действии средне-молекулярных пептидов впервые предложена в 1971 г. L. Vabb и соавт. в качестве объяснений интоксикации при лечении больных с хронической почечной недостаточностью [7]. В настоящее время понятие интоксикации связывают именно со среднемолекулярными пептидами (СМП) и с олигопептидами (ОП). Считается, что эти основные токсические вещества в организме поддерживаются на определенном уровне, и изменяются при течении патологического процесса, являясь важными индукторами СЭИ [6,7,16]. По своей природе СМП - это избыточное количество продуктов нормального и патологического обмена веществ. СМП представляют собой

небелковые вещества любой природы, накапливающиеся в организме в избыточных концентрациях: мочевины, креатинина, мочевая кислота, глюкоза, фосфолипиды, аминокислоты, продукты промежуточного метаболизма и др. [8]. ОП - это продукты патологической белковой деградации, распада клеточных рецепторов с молекулярной массой не более 10 кДа. Среди ОП выделяют регуляторные и нерегуляторные пептиды. К регуляторным пептидам относят тканевые гормоны - нейротензины, нейрокинины, эндорфины, соматостатин, энкефалины и биологически-активные вещества (БАВ). В норме их концентрация невелика и контролируется организмом, в отличие от нерегуляторных пептидов, обладающих непредсказуемыми свойствами и нерегулируемым уровнем. К нерегуляторным пептидам относят токсины, поступившие извне и образовавшиеся внутри организма [4]. СМП оказывают различные реакции на уровне клеточных структур, межсистемном и межорганном уровнях [14]. Обладая высокой биологической активностью, СМП изменяют проницаемость мембран, нарушают функции клеточных структур (митохондрий), угнетают синтез гемоглобина, эритропоэз, функцию лимфоцитов, вызывают агрегацию тромбоцитов, повреждают гепатоциты, изменяют активность целого ряда ферментов, нарушают тканевое дыхание. СМП оказывают выраженное токсическое действие на ЦНС вследствие активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) и сердечно-сосудистую систему, вызывают иммунотоксические реакции, нарушают функцию естественных органов детоксикации [1,2,5,7,19].

Клинические проявления синдрома СЭИ многообразны и малоспецифичны, к ним относятся: общая слабость, недомогание, нарушение сна и аппетита, головные и мышечно-суставные боли, различные температурные реакции, тахикардия, энцефалопатия, гипервентиляция легких, лейкоцитоз или лейкопения, нарушения в системе гемостаза

[13,21]. Снижается тургор кожи, она становится бледно-мраморной. Может быть нарушено дыхание, появляются симптомы миоэндокардита, увеличивается печень и селезенка, нарушается моторная функция кишечника, развиваются нервно-психические расстройства [7]. Клиническими критериями степени СЭИ являются: нарушение функций ЦНС, гемодинамики, наличие дыхательной недостаточности, снижения диуреза, наличие признаков полиорганной недостаточности, рефрактерности к проводимой терапии [17].

При поражении органов, осуществляющих естественную детоксикацию организма, в частности почек, СЭИ наиболее ярко выражен [18]. Известно, что у здорового человека СМП удаляются из организма почками (около 95%), затем они полностью реабсорбируются клетками проксимальных канальцев нефрона. По литературным данным при ХПН присутствует четкие взаимосвязи СМП с уровнем креатинина, мочевины крови, а также с клиническими симптомами [11]. Известно, что по мере прогрессирования ХПН концентрация СМП в крови увеличивается [10, 20], а в моче уровень СМП становится ниже. Нарастание СМП возможно и при нормальных значениях мочевины и креатинина крови, что сопровождается ухудшением состояния больного и является прогностически неблагоприятным признаком заболевания. Как и при других тяжелых заболеваниях, уровень СМП в сыворотке у пациентов с ХПН рассматривается как критерий течения и оценки эффективности терапии [11]. Рядом исследователей показано, что концентрация в крови СМП коррелирует с частотой развития у больных, получающих диализ, таких осложнений как полинейропатия, полисерозиты и сепсис [10]. Известно, что у больных на гемодиализе активно накапливаются СМП. Наличие того, что больные, получающие терапию перитониальным диализом, несмотря на более высокий уровень азотемии имеют менее выраженные симптомы интоксикации, позволяет предполагать, что через перитонеальную мембрану лучше проникают СМП [3]. В литературе имеются данные о том, что метод гемодиализа по сравнению с гемодиализом наиболее эффективен в элиминации СМП. Применение диализаторов с мембранами с повышенной проницаемостью при гемодиализе расширяет спектр элиминируемых эндотоксинов [7].

Патогенез СЭИ можно представить следующим образом. Прямое или опосредованное воздействие различных патогенов вызывает активацию некоторых систем организма (свертывающая, фибринолитическая, кинин-каллекрениновая, система комплимента), а

также макрофагов, тромбоцитов, гранулоцитов и других. Все это приводит к повышенной выработке активных веществ белковой, липидной природы (интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-а), тромбосан, простагландины и другие) [15]. Под действием этих медиаторов происходит их разрегулирование, что способствует "прилипанию" моноцитов и циркулирующих полиморфноядерных лейкоцитов к эндотелию сосудов [22]. Циклические эндоперикиси (простагландины G_2 и H_2), образующиеся в тромбоцитах из арахидоновой кислоты, входящей в состав фосфолипидов клеточных мембран, превращаются в тромбосан A_2 , который стимулирует агрегацию тромбоцитов и вызывает сокращение гладкомышечных клеток, что поддерживает и усиливает СЭИ. Противоположным действием обладает простагландин, который образуется из эндоперикисей в эндотелии сосудов. Образование в некоторых органах простагландинов приводит к метаболическим, водно-электролитным и другим нарушениям. При эндотоксикозе идет активное образование кининов из кининогенов под действием лизосомальных ферментов. Наибольшее значение имеет брадикинин, который способствует вазодилатации, повышает проницаемость капилляров, усиливает миграцию лейкоцитов, угнетает миокард, вызывает болевые ощущения, активирует свертывающую систему крови. Лизис и деструкция тучных клеток, возникающие при воспалительных процессах, способствуют высвобождению гистамина и гепарина, которые усиливают сосудистую проницаемость, способствуют развитию отека и выходу продуктов межклеточного обмена веществ в сосудистое русло. Известно, что, проникая в кровеносное русло, гистамин усиливает интоксикацию, угнетает процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. При СЭИ нарушается структура мембран клеток в результате гипоксии, воздействия собственной клеточной фосфолипазы, изолецитина, гемолизина, жирорастворимых витаминов, желчных кислот, продуктов ПОЛ и др. В результате в кровь и межклеточное пространство высвобождаются БАВ. Под действием протеолитических ферментов происходит распад белков сыворотки с высвобождением аминокислот, которые являются энергетическим источником. Но, так как блокированы ферментные системы, не все аминокислоты (например, такие как свободные ароматические) накапливаются и вовлекаются в синтез белка. Накопление аминокислот и продуктов их распада вызывает нейротоксическое, вазодилатирующее действие. Продукты деградаци

белка поддерживают и усиливают метаболические сдвиги, замыкая порочный круг. Катаболические реакции при СЭИ ведут к гипопротемии и изменению коллоидно-осмотического давления, как следствие нарушается нормальное взаимодействие между клеткой, капилляром и интерстицием, и усугубляется СЭИ [7].

Таким образом, среди патогенетических механизмов СЭИ важными являются: генерализованное нарушение микроциркуляции, провоцируемое высвобождением БАВ из клеток (в частности макрофагов), преобладание катаболических процессов, нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями, накопление недоокисленных продуктов обмена, гормональная дезрегуляция, угнетение органов и систем защиты и детоксикации [7,15]. Формирование и развитие СЭИ сопровождаются

нарушение деятельности генома, вторичный иммунодефицит. Итогом СЭИ является полиорганная недостаточность [12].

В течении СЭИ выделяют три стадии: 1) локальное накопление токсических веществ в органах и тканях, с развитием гиперергической реакцией, 2) токсемия, 3) клинические проявления синдрома полиорганной недостаточности в результате повреждения органов и систем органов [17].

Таким образом, степень выраженности СЭИ зависит от многих факторов и при различных заболеваниях имеет разные причины. Комплексное изучение этиологии, патогенеза, клиники данного синдрома является актуальным при различных патологических состояниях для прогнозирования течения заболевания, развития осложнений и определения тактики лечения.

Литература:

1. Бурмистров С.О. Значение определения средних молекул в моче при нормальной и осложненной беременности и у новорожденных с гипоксией / С.О. Бурмистров, К.А. Габелова, А.А. Андреева, Т.И. Опарина, А.В. Арутюнян // Клиническая лабораторная диагностика. - 2001. - №6. - С. 10-12.
2. Владыка А.С. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка, Э.Р. Левицкий, Л.П. Поддубная, Н.И. Габриэлян // Анестезиология и реаниматология. - 1987. - №2. - С. 37-42.
3. Габриэлян Н.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев, Г.П. Кулаков, А.М. Меликян, О.И. Щербанева // Клиническая медицина. - 1981. - №10. - С. 38-42.
4. Гончаревская З.Л. Клинико-иммунологические критерии в диагностике гестозов / З.Л. Гончаревская: Автореф. дис...канд. мед. наук. - М., 1998. - 105 с.
5. Гончар-Зайкин А.П. К оценке лабораторной диагностики эндотоксикоза / А.П. Гончар-Зайкин, Г.М. Гончар-Зайкина // Актуальные вопросы военной и практической медицины: Сб. научных трудов II научно-практической конференции врачей Приволжско-Уральского военного округа. - Оренбург, 2001. - С. 157-159.
6. Греймер М.С. Возможности оценки степени эндогенной интоксикации по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в артериальной крови у больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания / М.С. Греймер, М.Я. Малахова, К.Г. Тярасова, А.И. Дьякова // Эфферентная терапия. - 1996. - Т. 2, №1. - С. 59-62.
7. Дорохин К.М. Патогизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К.М. Дорохин, В.В. Спас. // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - №1. - С. 56-60.
8. Иманаков А.Ю. Уровень молекул средней массы в норме и при челюстно-лицевой патологии / А.Ю. Иманаков, П.Ю. Иманаков // 57-я Итоговая студенческая научная конференция Волгоградской медицинской академии. Секция "Общая и клиническая биохимия". Волгоград, апрель, 1999 г. - Волгоград, 1993. - 1 с.
9. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика / А.И. Карпищенко // Программы и алгоритмы. - СПб.: "Интермедика", 1997. - С. 246-265.
10. Кирковский В.В. Содержание средномолекулярных пептидов в плазме крови при острой почечной недостаточности / В.В. Кирковский, В.В. Николаичик, В.С. Пилотович, Л.И. Мазур, Г.А. Лобачева // Здравоохранение Белороссии. - 1986. - №10. - С. 31-35.
11. Кишкун А.А. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации (обзор литературы) / А.А. Кишкун, А.С. Кудинова, А.Д. Офитова, Р.Б. Мишурина // Воен.-мед. журн. - 1990. - №2. - С. 41-44.
12. Кузнецов Н.Н. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях у детей раннего возраста. Новые диагностические и прогностические возможности / Н.Н. Кузнецов, Е.В. Девайкин, В.М. Егоров, Г.А. Вершинина, Т.Б. Аболина, Д.П. Кзаков, Ф.Г. Мухамедшин, Л.А. Уфимцева, В.П. Маслов // Доктор Лэндинг. - 1996. - №1. - С. 35-40.
13. Ларионова В.Б. Использование антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии у больных раком легких / В.Б. Ларионова: Автореф. дис... д-ра мед. наук. - М., 1990. - 36 с.
14. Лобко Н.Ф. Повышение чувствительности метода определения молекул средней массы в плазме крови / Н.Ф. Лобко // 7-ая Пушкинская школа-конференция молодых ученых пушкинского научного центра РАН "Биология- наука XXI века". Минск: Беларусь, 14-18 апреля, 2003 г. - Минск, 2003. - 74 с.

15. Макарова Н.П. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе / Н.П. Макарова, И.Н. Конищева // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - №6. - С.4-6.
16. Нагоев Б.С. Значение определения средних молекул в плазме крови при инфекционных заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии / Б.С. Нагоев, М.И. Габрилович // Клиническая лабораторная диагностика.-2000.-№1.-С. 9-11.
17. Оболенский С.В. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии / С.В. Оболенский, М.Я. Малахова. - Спб., 1991. - 30 с.
18. Павлюченко И.И. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов, С.Р. Федотов // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5, №1. - Приложение 1. - С. 28-32.
19. Ромоданов А.Л. Черепно-мозговая травма и иммунореактивность организма / А.Л. Ромоданов, Н.И. Лисяный. - Киев, 1991.
20. Румянцев А.Ш. Мочевая экскреция средних молекул при гломерулонефрите / А.Ш. Румянцев // Нефрология. - 1997. - Т. 3, №3. - С. 82-85.
21. Simms H.H. Polymorphonuclear leukocyte dysregulation during the systemic inflammatory response syndrome / H.H. Simms, R. D'Amico // Blood. - 1994. - Vol. 1, №83 (5). - P. 1398-1407.
22. Werdan K. Supplemental immune globulins in sepsis: a critical appraisal / K. Werdan, G. Pilz // Clin. Exp. Immunol. - 1996. - Vol. 104, Suppl 1. - P. 83-90.