

КАПИТЕЛ 10 / CHAPTER 10¹⁰**RELEVANCE OF THE PROBLEM OF ENDOGENOUS INTOXICATION FOR INCREASING THE EFFECTIVENESS OF TREATING A NUMBER OF DISEASES (literature review)**

DOI: 10.30890/2709-2313.2025-36-02-020

Вступ

Метаболічна інтоксикація- один з синдромів, що супроводжує багато захворювань й ускладнює їх перебіг. Питання її дослідження, сформоване вченими ще в XX ст., не втратило актуальності до теперішнього часу. Ендогенна інтоксикація організму є ланкою єдиного синдрому інтоксикації, що супроводжує низку захворювань і в багатьох випадках стає причиною летальних наслідків [1].

До причин розвитку синдрому відносяться як деструктивні процеси, в результаті яких в організмі накопичується надмірна кількість проміжних та кінцевих продуктів обміну речовин, так і порушення стану фізіологічних систем організму, що відповідають за зв'язування, інактивацію та видалення природніх метаболітів і токсичних продуктів. До шляхів формування синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) відносяться ретенційний, резорбтивний, продукційний та інфекційний [2].

Головними біохімічними механізмами ендотоксикозу є активація тканинного протеолізу, процесів вільнорадикального окиснення (ВРО), дія бактеріальних токсинів. Активація гідролітичного катаболізму білків під впливом тканинних протеаз катепсинів супроводжується накопиченням молекул середньої маси (МСМ- від 500 до 5000Да), головним чином, пептидного походження, токсичної дії. Активатії протеолізу перешкоджають антипротеази – інгібітори серинових протеаз альфа-1-АТ, альфа-1-антихімотрипсин і альфа-2-МГ [1].

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) – шлях утилізації кисню в клітині

¹⁰ *Authors: Knyazyeva Maryna Vladyslavivna, Prokopyuk Olexandra Victorivna*

Number of characters: 74742

Author's sheets: 1,86



субстратом якого є залишки ненасичених жирних кислот ліпідів біологічних мембран, продуктами- пероксидами та гідропероксидами- нестійкі реакційно-здатні речовини з токсичною дією [3].

Багатьма дослідниками відмічено значну роль в патогенезі захворювань порушення процесів ПОЛ і дії антиоксидантної системи (АОС). Молекулярні механізми цих порушень відбиті в низці оглядів і статей, присвячених окремим патологіям [4]. В них головна увага приділяється активним формам кисню (АФК). Підвищене утворення АФК володіє токсичною дією на клітини з пошкодженням мембран. В здоровому організмі АФК контролюються АОС. В умовах патологічного процесу ефективність такого контролю знижується. Це створює умови для розвитку окислювального стресу. Для визначення дії АФК використовують непрямі методи – досліджують показники ПОЛ і АОС, окислювальну модифікацію білків.

В розвитку ендотоксикозу беруть участь токсини мікроорганізмів. Серед них є екзотоксини, що вивільняються у зовнішнє середовище, ендотоксини, що міцно пов'язані з мікробними клітинами і вивільняються після їх загибелі, і мезотоксини, пов'язані неміцно, вивільняються при збереженні життєздатності клітини. Розрізняють серед ендотоксинів: речовини нормального метаболізму в нефізіологічних концентраціях (сечовина, лактат, піруват, глюкоза, креатинін, білірубін та інш.); продукти порушеного метаболізму (альдегіди, кетони, спирти, карбонові кислоти); імунологічно чужорідні речовини (гліко- і ліпопротеїди, фосфоліпіди); ферменти і медіатори запалення (цитокіни, біогенні аміни, простагландини, лейкотриєни, антитіла, циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), молекули адгезії; продукти деградації білків та перетворення амінокислот (фенол, крезол, індол, скатол, путресцин, кадаверін) [5].

Ендогенні токсини руйнують клітинні структури і метаболізм. Ендогенна інтоксикація (ЕІ) супроводжує хронічні захворювання печінки, нирок, підшлункової залози, токсикоз при опіках, гостру кишкову непрохідність, великі травми, гінекологічні захворювання. Велика увага приділяється вивченню токсичного впливу на організм хворих з серцево-судинними захворюваннями



(ССЗ) накопичення в крові метаболітів, що характерні для організму людини в нормі. Так, наприклад, відомо, що накопичення в крові метаболітів як то: глюкоза, сечовина, тироксин мають на організм токсичну дію [6]. Метаболічна і ендогенна інтоксикація впливає на розвиток поліорганної патології при наявності у хворих з різними патологічними процесами супутніх ушкоджень органів травної системи [7]. Цікаво, що вивчення проблеми ЕІ змінило погляд окремих дослідників на виникнення гіпертонічної хвороби. Вона розглядається як адаптація організму до ендогенної інтоксикації, спроба організму позбутися токсинів (знизити їх концентрацію) в плані реалізації біологічної функції підтримки «чистоти» внутрішнього середовища.[8].

До теперішнього часу синдром інтоксикації привертає все більшу увагу. Вивчаються механізми його розвитку, підходи до оцінки ступеня виразності і методам терапії. При деяких захворюваннях визначені не тільки універсальні показники ендогенного запалення, що супроводжують будь-яке захворювання, і характеризують ЕІ, але й унікальні компоненти, наприклад, сполучної тканини, що мають діагностичне значення (погроза розриву аневризми аорти, рак яєчників III-IV стадій та інш.). Особисту увагу приділяють вивченню негативного впливу на організм людини популярних останнім часом енергетичних напоїв [9,10], використанню мінеральної води для відновлення органів детоксикації [12-14].

Правильна оцінка синдрому інтоксикації сприяє використанню відповідних лабораторних методів у її дослідженні і підвищенню ефективності терапії захворювань [16] .

10.1. Приклади механізмів руйнівної дії деяких токсинів

Відома токсична дія підвищеного рівня галактозо-1-фосфату, що супроводжує поразку центральної нервової системи (ЦНС) й виникненням катаракти. В той же час, молоко, що містить дисахарид лактозу, що розщеплюється на глюкозу і галактозу, є головним джерелом харчування



новонароджених. У деяких новонароджених може бути порушений метаболізм галактози в результаті генетичного дефекту галактозо-1-фосфат-урідинтрансферази, що призводить до накопичення галактозо-1-фосфату [15].

Механізм руйнівної дії підвищеного вмісту заліза пов'язаний з підсиленням ПОЛ за рахунок прискорення вільнорадикальних реакцій; посилення утворення колагену в місцях відкладання заліза, прямої взаємодії заліза з ДНК, призводить до поразки ДНК і підвищенню ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [17].

Оксидативні пошкодження мітохондріальної ДНК (мт-ДНК) призводять до дисфункції мітохондрій, що відіграють головну роль в забезпеченні тканин енергією, утворенні супероксид-радикала, механізмах апоптозу тощо [18]. Тому дисфункція мітохондрій призводить до розвитку багатьох патологічних процесів. Придбані порушення виникають, як правило, в результаті пошкодження мітохондріальних структур під впливом вільно-радикальних процесів, порушення роботи дихальних комплексів, стимуляції апоптогенних сигналів. Найчастішими факторами, що викликають ці процеси, є формування білкових агрегатів в клітинах, ішемія/реперфузія, вплив токсинів різного походження, порушення ліпідного обміну, гіперглікемія. Більшість патологічних процесів у печінці перебігають з участю мітохондріальної дисфункції, до механізмів якої можна віднести роз'єднуючий ефект вільних жирних кислот (ВЖК) на дихання мітохондрій, пошкодження їх під впливом ПОЛ, дії на клітину TNF- α , жовчних кислот, АФК, що продукуються нейтрофілами. Розвиток атеросклерозу (АС) асоціюється з пошкодженням мітохондріальних структур клітин-мішеней. Мітохондріальний потенціал людини знижується під впливом перекисно модифікованих ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). При цукровому діабеті пошкодження мітохондрій викликано токсичними ефектами надлишкової концентрації глюкози. Мітохондріальна дисфункція має відношення до генетичних механізмів ожиріння, пошкодження органів і тканин при ішемії. Гіпоксія сприяє перенавантаженню дихального ланцюга електронами, зниженню активності цитохромоксидази і супероксиддісмутази,



що після реоксигенації перетворює мітохондрії в джерело вільних радикалів. Мітохондріальна дисфункція є критичною подією в патогенезі поліорганної недостатності як наслідка септичної ендотоксемії.

Дія інсуліну вимагає наявності хрому, що транспортується трансферином. Цей хімічний елемент витісняється залізом при його підвищеній концентрації. Це сприяє розвитку діабету [19].

Велика увага дослідниками проблеми приділяється оксиду азоту NO, що володіє широкою біологічною активністю. В організмі людини NO утворюється з L-аргініну під впливом дії специфічних ферментів, синтаз оксиду азоту - нейрональної, індукованої, ендотеліальної. Метаболітами NO є нітрити і нітрати. NO є багатofункціональним. Шкідлива дія NO проявляється в інгібуванні низки ферментів, порушенні структури ДНК, індукції процесів ПОЛ, зниженні антиокислювального потенціалу клітин, підвищенні їх чутливості до алкілюючих агентів, токсичних іонів металів [20].

Відомо, що інфекційні захворювання та інш. хвороби, що супроводжуються розвитком запального синдрому, викликають значні зміни метаболічних процесів, пов'язаних з продукцією енергії, і біосинтетичними реакціями, в тому числі біотрансформації ксенобіотиків [21]. З іншого боку, запальний процес супроводжується значним посиленням продукції оксиду азоту внаслідок посиленої експресії індукцибельної синтази оксиду азоту. Введення експериментальним щурам ендотоксину Sh.Boydii викликало зниження ізоферментних форм цитохрому P450 і ферментів кон'югації ксенобіотиків з глутатіоном, сульфатом і глюкуроновою кислотою в печінці одночасно з підвищенням вмісту нітритів і нітратів. Гальмування активності ферментних систем при введенні неспецифічного інгібітору синтази оксиду азоту корелює з значним підвищенням метаболітів оксиду азоту- метилового ефіру L-N ω -нітроаргініну (L-NAME), аміногуанідину, що попереджає вплив ліпополісахариду на ферментні системи [20].

Слід зазначити, що при розгляданні патогенезу різних захворювань, як і раніше, особливе значення надається цитокінам, які є сигнальними молекулами,



що здійснюють взаємозв'язок на клітинному, органному і системному рівнях. Вони регулюють узгоджене функціонування практично усіх систем організму – згортаючої, нервової, імунної, ендокринної, сполучної, кісткової й м'язової тканини, що забезпечує видалення мікробних антигенів з циркуляції, обмеження вогнища запалення і наступної регенерації пошкодженої тканини, або переходу процесу в хронічний в умовах порушення регуляції [22].

Цікавим аспектом проблеми розвитку метаболічної інтоксикації при ССЗ може стати вивчення «внеску» метаболітів сполучної тканини в цей процес. За даними літератури, виникнення серцево-судинних захворювань супроводжується змінами метаболізму сполучної тканини і накопиченням продуктів її метаболізму в крові [23]. Судинна стінка є сполучнотканинним утворенням, до складу якого на 90-99% входить екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ), що містить волокнисті та неволокнисті компоненти (колагенові, еластинові, ретикулінові, протеоглікани, глікопротеїни, мінеральні речовини та інш.) і на 1-10% - клітинні елементи (фібробласти, макрофаги, тучні клітини). Багато властивостей судинної стінки визначаються станом сполучної тканини, про що можна судити, наприклад, за кількісними та якісними змінами глікозаміногліканів (ГАГ) в стінці судини і за рівнем продуктів їх метаболізму в біологічних рідинах [24].

10.2. Лабораторні маркери ендогенної інтоксикації.

Оцінка ступеню тяжкості синдрому ЕІ побудована, головним чином, на лабораторних даних.

Одним із загальних показників, що характеризують розвиток синдрому інтоксикації, може бути рівень в крові речовин з середньою молекулярною масою (СМ). СМ – це неоднорідна за хімічною структурою і біологічною дією група речовин (500-5000 дальтон). До групи СМ відносять середньомолекулярні пептиди й інші речовини. Вміст СМ залежить від інтенсивності їх утворення й



від стану органів і систем, що беруть участь в їх метаболізмі та видаленні. Видалення метаболітів відбувається різними шляхами, один з яких – нирки - сеча. У здорової людини видаляється невелика частина СМ, оскільки вони реабсорбуються в проксимальній частині канальців нефрону. Значне підвищення в крові СМ при низці хірургічних захворювань корелює з ендогенною інтоксикацією і є прогностичним у плані розвитку гнійних ускладнень. Підвищення вмісту СМ виявляється у хворих на гострий панкреатит, хворих з перитонітом, панкреанекрозом, захворюваннями серцево-судинної системи, різними формами інсульту, ревматизмом, артритом. Часто з вмістом СМ визначається зв'язуюча здатність альбуміну. СМ пептиди характеризуються значним вмістом дикарбонових кислот і низьким- ароматичних амінокислот. Вони володіють мембранотоксичною дією. Це в своїй більшості продукти порушення метаболізму білків- гідролізу фібриногену, глікопротеїдів, глобулінів, фрагменти гормонів, фактори роз'єднання дихання і фосфорилювання, транспорту амінокислот та інш. Вони викликають інгібування дихання мітохондрій, порушення синтезу ДНК в лімфоцитах і гепатоцитах, активності ферментів виведення креатиніну, утворення хибних нейромедіаторів [1,2,16].

Одним з маркерів ЕІ можна вважати парціальний тиск кисню, оскільки основою порушень метаболізму при поліорганній недостатності є гіпоксія та її наслідки- порушення взаємозв'язку важливих систем гомеостазу- дихальної, циркуляторної, метаболічної [26]. При цьому значний ацидоз викликає наступні клітинні процеси як то- інгібування ферментів гліколізу, підвищення енергодефіциту, активацію ПОЛ.

До маркерів ЕІ можна віднести вміст лактату, пірувату, АТФ як показники енергодефіциту і гіпоксії. Підвищення лактату на тлі незмінності вмісту пірувату може свідчити про порушення ферментативних процесів у клітинах [27].

Оскільки при гіпоксії особливо порушується метаболізм білків, також до маркерів ЕІ можна віднести зниження концентрації загального білку за рахунок альбуміну (до 45 г/л)- фактору зв'язування і видалення токсинів. До маркерів ЕІ



належать амінокислоти, серед яких метіонін та його похідні- метан, метилмеркаптан, диметилсульфід. Їх накопичення сприяє розвитку енцефалопатії і коми. Фенілаланін і тирозин- попередники хибних нейромедіаторів, триптофан є попередником токсичної 5-гідроксиоцтової кислоти. Вони володіють церебротоксичною дією при підвищенні їх вмісту, що супроводжується гальмуванням моноамінооксидаз та інших ферментів, порушенням синтезу біогенних амінів, окислювальних процесів, мітохондріального дихання [28].

Білірубін можна вважати маркером ЕІ. Він є мембранотоксичним- вбудовується в мембрани, заходить у клітину, руйнує ліпіди мітохондрій. Він не пов'язан з альбуміном при гіпоальбумінемії та внаслідок витіснення його сульфаніламидами, гормонами, саліцилатами. Білірубін інгібує процес згортання, використання клітинами глюкози, порушує активність ферментів. Його токсичність підвищується в присутності жирних кислот. До маркерів ЕІ відносяться вазоактивні метаболіти, наприклад, адреналін, накопичення якого порушує макро- та мікроциркуляції. Накопичення серотоніну сприяє виникненню «серотонінового інфаркту» і «шокової легені». Кортикотропін- релізінг фактор- гальмує функцію мононуклеарів, вазоактивний кишковий пептид викликає гіпотензію, ретикулодепресорний фактор відповідає за дисфункцію клітин ретикулоендотеліальної системи, активацію лізосомальних ферментів. Токсична ензимопатія розглядається як показник пошкодження клітинних мембран. Амінотрансферази АлАТ і АсАТ, ізоферменти лактатдегідрогенази ЛДГ1, ЛДГ2, ЛДГ5 є індикаторами порушення проникності клітинних мембран. Лізосомальні ферменти РНКаза, ДНКаза, кисла фосфатаза, катепсин Д- свідчать про ступень деструкції і енергодефіциту клітин. До маркерів ЕІ можна віднести підвищення рівня сечовини (вище 16 ммоль/л) і креатиніну (вище 0,2 мкмоль/л) [26,28] .

Оскільки гіпоксія, мікроорганізми та їх токсини, антитіла, антигени провокують ПОЛ, окислювальний стрес, до маркерів ЕІ можна віднести дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), перекисний гемоліз,



гідроперекиси, а також арахідонову кислоту. Дослідження інтенсивності пероксидації ліпідів і окиснення білків плазми крові хворих в гострому періоді кардіоемболічного інсульту на тлі різних варіантів терапії показало, що доповнення традиційного лікування гірудотерапією сприяє зменшенню рівню продуктів ПОЛ і окислювальної модифікації білків [29,30].

Гемолітичні процеси з наступним розвитком анемії є розповсюдженим явищем і можуть спостерігатися при дії на організм різних стресорних факторів і деяких захворювань, що супроводжуються розвитком гіпоксії в різних органах і тканинах [30]. Деякі анемії, викликані внутрішньосудинним гемолізом, супроводжуються накопиченням в кров'яному руслі і тканинах деяких органів вільного гему [31,33], що здатен проявляти прооксидантні властивості і викликати активацію ВРО в крові. Накопичення вільних радикалів є загальним етіопатологічним фактором багатьох захворювань, особисто ССЗ і захворювань легень. Але ж причини і механізми виникнення вільних радикалів при дії багатьох токсичних агентів, фармпрепаратів, а також при різноманітних патологіях залишаються остаточно невизнаними. Дослідження впливу гемолітичних агентів на стан ССС і легень, причин утворення АФК, пошук препаратів, попереджуючих активацію ВРО, залишається актуальним. Відомо, що при введенні CdCl_2 спостерігається потужний внутрішньосудинний гемоліз з накопиченням вільного гему в кров'яному руслі. Унітіол здатен запобігти цим змінам, попереджаючи гемоліз, викликаний CdCl_2 [31,32].

Оскільки метаболічна інтоксикація виникає у ході стресорної відповіді і супроводжується підвищеною зміною реакції запалення, до її біохімічних маркерів можна віднести показники крові, що характеризують запальний процес, наприклад, С-реактивний білок (СРБ) [31,34]. Його синтезують гепатоцити у відповідь на секрецію клітинами пухкої сполучної тканини, первинних медіаторів запалення -фактору некрозу пухлини α (ФНП α) і інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). СРБ є інтегральним неспецифічним показником запалення незалежно від етіології (грамнегативні коки, віруси, рикетсії, хламідії, травма, аутоімунний або неопластичний процеси). Рівень СРБ при цьому підвищується в десятки і сотні



разів. Було виявлено значну кореляцію між СРБ, фібриногеном, лейкоцитозом і альбуміном [30,35]. Розглядається діагностичне значення підвищення СРБ в “клінічному” (вище 10 мг/л) і “субклінічному” (0,5- 10 мг/л) інтервалі. При інфекційних і аутоімунних процесах, спонтанній деструкції тканин при інфаркті міокарду (ІМ) і хірургічних втручаннях, відторгненнях трансплантатів, деструкції тканин при онкологічних некротичних процесах рівень СРБ в сироватці крові хворих був підвищений в клінічному інтервалі. У здорової людини рівень СРБ не перевищує 5 мг/л. Перевищення СРБ в субклінічному інтервалі використовують головним чином кардіологи для діагностики небезпеки ускладнення перебігу стенокардії- виникнення ІМ [36]. Підвищення СРБ в субклінічному інтервалі відображає активацію запалення, що викликано накопиченням у внутрішньому середовищі організму ендогенних патогенів. Це відбувається при підвищенні ЛПДНЩ- ліпопротеїнів дуже низької щільності, ЛПНЩ- ліпопротеїнів низької щільності, імунних комплексів, антигеном яких є апоВ-100 (вторинні ендогенні патогени), приєднанні (загостренні) аутоімунного процесу, приєднанні інфекції, коли до ендогенних патогенів додаються ще екзогенні патогени, появленні у внутрішньому середовищі токсинів- ліпополісахаридів (ЛП), що містять фосфатидилхолін [37].

Один з напрямків оцінки ЕІ- вибір універсальних маркерів, біохімічних та функціональних, що характеризує її незалежно від етіології- тромбоцити, середні молекули, сечовина креатинін, білірубін, лімфоцити, гематокрит, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, парамеційний тест, загальний периферичний опір, хвилинний об'єм серця, серцевий індекс, діастолічний реопатографічний індекс [30,38]. Інший напрямок- встановлення унікальних маркерів ЕІ при окремих захворюваннях і станах організму- при сепсисі, шоці, імуноневрологічних захворюваннях. Використання методу кореляційного аналізу дозволило визначити прогностичні критерії ендотоксикозу. Так, високий кореляційний зв'язок з летальним результатом захворювання було виявлено у показників центральної гемодинаміки. Це підтверджує уявлення, що найчастішою причиною загибелі хворих є порушення кровообігу внаслідок патологічних порушень метаболізму- ендотоксикозу. Цей



метод дозволив описати ЕІ як порушення взаємозв'язку між головними складовими системи детоксикації.

Імунологічними маркерами ЕІ є кількісний вміст лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), якщо він перебільшує значення 1,5 це свідчить про ЕІ з інфекційним компонентом. Ядерний індекс інтоксикації (ЯІІ)- в нормі складає 0,1. Гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ), в нормі складає 0,8. Підвищення свідчить про ЕІ. Концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК)- її підвищення свідчить про порушення здібності рецепторів імунних клітин реагувати з різними тканинами. Фагоцитарна активність лейкоцитів- її зниження свідчить про низьку активність нейтрофілів. Мікробне число- його підвищення свідчить про низький фагоцитарний захист. Також до маркерів ЕІ можна вінести РБТЛ (реакцію бластної трансформації лейкоцитів), концентрацію імуноглобулінів, вміст Т- і В-РОК, комплемент, співвідношення нейтрофіли/лімфоцити, титр антитіл до ацетилхолінових рецепторів і скелетних м'язів [30]. Дослідниками [40] був визначений інтегральний індекс інтоксикації організму при гострому апендициті у дітей та прогнозування на його основі різних форм ускладненого перебігу захворювання з урахуванням показників розширеного загального аналізу периферійної крові.

10.3. Вплив стану систем детоксикації на перебіг ЕІ

Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) виникає при недостатності функції природньої детоксикації організму, яка є результатом взаємодії роботи монооксигеназної, імунної і видільної систем [26,42]. Узгоджена діяльність перших двох систем спрямована на забезпечення розпізнавання токсинів, зв'язування та наступної їх екскреції печінкою, нирками, шкірою, легеньми, селезінкою, травним трактом [27,44]. При цьому мікросомальна система метаболізує вільні ксенобіотики і речовини з низькою молекулярною масою, а імунна система розпізнає сполуки, кон'юговані з макромолекулами. Порушення



узгодження в діяльності цих двох систем призводить до невідповідності швидкості утворення і усунення патологічних і фізіологічних продуктів метаболізму. Таким чином, ЕІ виникає внаслідок розбалансування складових системи детоксикації або порушенні дії кожної складової [27,44]. Видалення газоподібних речовин відбувається через легені, гідрофільних низько- і середньомолекулярних речовин- через нирки, шкіру, ШКТ. Гідрофобні низько- і середньомолекулярні речовини- транспортуються білками і клітинами крові в печінку і легені, де в монооксигеназній системі біотрансформуються або змінюються в реакціях зв'язування з наступним видаленням нирками, шкірою, ШКТ. Або зв'язуються з білками плазми крові і поглинаються клітинами імунної системи; високомолекулярні сполуки транспортуються по лімфатичним судинам, видаляються моноцитарно-макрофагальною системою. При достатньому рівні функціонування захисних механізмів організм здатен протистояти впливу токсинів. При порушенні стану захисних антитоксичних і регуляторних систем підвищення рівня ендогенних токсинів призводить до зниження резистентності організму. Ступінь тяжкості синдрому ЕІ дозволяє прогнозувати перебіг основного захворювання.

Оскільки функція детоксикації- одна з найважливіших функцій печінки, патологія печінки призводить до порушення цієї функції, накопиченню в організмі ендотоксинів. Крім того, токсини з будь-якого вогнища запалення можуть руйнувати тканину печінки. Наприклад, у хворих з важким перебігом пневмонії виявляються ознаки реактивного процесу в печінці- зниження альбумінів, підвищення гама-глобулінів, активності лужної фосфатази, трансаміназ, що сприяє затяжному перебігу пневмонії і потребує корекції вже на ранніх стадіях захворювання [27,40].

Наслідком печінкової недостатності є гіпопротеїнемія, яка може сприяти розвитку запалення в легенях за рахунок активації ПОЛ. Хронічні захворювання печінки, нирок, підшлункової залози, токсикоз при опіках, сепсис, травми супроводжуються розвитком ЕІ, характеризуються гіпербілірубінемією, порушенням синтезу білків, амінокислот за рахунок порушення детоксикаційної,



білоксинтезуючої функції печінки при накопиченні продуктів азотистого метаболізму (креатиніну, сечової кислоти) при порушенні функції нирок, при перитоніті, опіковій хворобі, гнілостних процесах переважають поліаміни-продукти деградації білків. У хворих з хронічними гепатитами (ХГ) і цирозом печінки (ЦП) виявлено підвищення вмісту ЦІК і МСМ порівняно з нормою, що свідчить про те, що ЕІ часто зустрічається при хронічній патології печінки [25,35]. Визначено роль фібронектину плазми. Його функція- видалення з кровотоку різних мікрочасток, ліпополісахаридів мікроорганізмів, ЦІК тощо. Виявлено зниження його концентрації при ХГ і ЦП. Універсальними ендогенними токсинами є регуляторні білки (РБ)- сумарний продукт катаболізму рецепторів різної специфічності. Підвищення РБ супроводжувалося підвищенням ЦІК і зниженням альбуміну. Таким чином, фібронектин в клінічній практиці при ХГ і ЦП може розглядатися як чутливий маркер синдрому ЕІ [26].

Крім того, виявили пряму залежність між рівнем ендотоксемії і порушенням гемодинаміки. Ендотоксемія, що виникає в результаті переміщення бактерій через слизову оболонку кишечника, стимулює індукцибельну синтазу оксиду азоту ендотелію судин, підвищуючи його продукцію, погіршує функції печінки, порушує гемостаз у хворих з ЦП, може бути критичним фактором ризику крововиливів з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС). Відмічено пряму кореляційну залежність між рівнем ендотоксемії і ризиком крововиливів з ВРВС [27].

Отримано дані про тривалі метаболічні порушення у хворих на гострий вірусний гепатит В- зміни показників альбумінових тестів і підвищення рівню МДА спостерігалось в період розпалу захворювання і не нормалізувалось в період реконвалесценції в умовах відсутності клінічних симптомів [28]. Визначено істотну ЕІ у хворих на вірусний гепатит В з попередніми видами патології- дегенеративними захворюваннями, ознаками зниження реактивності організму, токсичними впливами, порушенням видільної функції травної системи [30].

При хронічному вірусному гепатиті (ХВГ) біохімічні показники можуть



бути маркерами ефективності тривалої протівірусної терапії-АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, загальний білірубін, загальний білок, альбуміни, глобуліни, білковий спектр, протромбіновий індекс, фібриноген. Хворим, яким протипоказано протівірусне лікування, використання гепатопротектору препарату Урсофальк позитивно впливало на клінічні прояви ХВГ, сприяло зменшенню дегенеративних і збільшенню репаративних процесів в гепатоцитах. При хронічних дифузних захворюваннях печінки використання гепатопротектору гепадифу (карнітиноротат, карнітингідрохлорид, антитоксична фракція екстракту печінки, аденозин, піридоксальгідроксихлорид, ціанкобаламід) веде до зниження показників ЕІ як то ЛП, МСМ1, МСМ2 [41].

10.4. Особливості ендогенної інтоксикації при деяких захворюваннях

Ацетонемічний синдром характеризується наявністю в крові кетонових тіл. Вторинний ацетонемічний синдром на тлі гострої кишкової інфекції призводить до підвищення рівня маркерів метаболічної інтоксикації: середніх молекул, еритроцитарного індексу інтоксикації, продуктів окислювальної модифікації білків крові, ПОЛ, продуктів метаболізму оксиду азоту, різних цитокінів [47]. Критичний стан будь-якої етіології супроводжується активацією вільнорадикальних процесів в органах і тканинах хворого, що призводить до формування окислювального стресу. Включення в комплексну терапію ентеросорбентів є патогенетично обґрунтованим. Ентеросорбент «Силикс»-синтетичний аморфний високодисперсний кремнезем. Молекули сорбенту-об'ємні полімери, на поверхні яких знаходяться ОН-групи, що забезпечують його високу гідрофільність. Його головна особливість- висока протеїнозв'язуюча властивість, що надає можливість використовувати його для виведення екзо- та ендотоксинів, патогенних імунокомплексів, продуктів неповного розщеплення білків, в тому числі тих, що утворюються в процесі їх окислювальної модифікації. В умовах окислювального стресу головними є процеси нерегулюємої модифікації білків, що призводить до втрати їх біологічної



активності (ферментативної, рецепторної, транспортної функції). В свою чергу, окислювальна модифікація білків генерує нові антигени і впливає на імунну відповідь, що є причиною вторинного пошкодження інших біомолекул. Тому при патологічних станах, що супроводжуються окислювальним стресом, процеси окислювальної модифікації білків треба контролювати лабораторними методами. Глибину метаболічної інтоксикації і ефективність проведеної терапії можна оцінити на підставі визначення окислювальної модифікації білків плазми крові за допомогою спектрофотометричного аналізу карбонільних груп, що утворюються при взаємодії АФК з залишками амінокислот з використанням 2,4-дінітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ).

Артеріальна гіпертонія (АГ). Як відомо, для характеристики ЕІ при захворюваннях використовують уявлення про ендогенне запалення (ЕЗ). При цьому в крові і міжклітинній рідині відбувається накопичення білків, які поза клітин не мають функціонального значення, а видалити їх можна тільки шляхом поглинання функціональними фагоцитами (клітини-сміттярі), тобто, шляхом запалення [48]. «Непотрібні» макромолекули білка, що циркулюють в крові, - ендогенні патогени- є ініціаторами запалення. До ендогенних патогенів відносяться- ферменти, ізоферменти і протеїни цитозоля клітин, що ми використовуємо як діагностичні (АлАТ, АсАТ, КК, ЛФ, ЛДГ); транспортні макромолекули білка сироватки крові; ЦІК, білки теплового шоку (білки-шаперони), гліковані, сіальовані і окислені з участю АФК; денатуровані молекули ДНК і РНК, що виходять з клітин при їх загибелі за типом некрозу або апоптозу. ЕЗ спрямоване на їх видалення. Запалення формує два протилежно спрямованих процеси: синдром системної запальної відповіді і синдром компенсаторного протизапального захисту. В першому беруть участь цитокіни ІЛ-1, ІЛ-6, ФНО α , тощо. Первинні медіатори запалення активують синтез гепатоцитами вторинних медіаторів- комплексу білків гострої фази- СРБ, амیلіди Р і S, α -інгібітор протеїназ,, церулоплазмін, гаптоглобін, α 1-макроглобулін, фібриноген, білки- шаперони. До негативних білків гострої фази відносять альбумін. Діагностичним тестом запалення є зниження в крові



холестерину (ХС) і підвищення вільних жирних кислот (ВЖК). Тестами запалення є також білки, що синтезують клітини стінки артерій з метою посилити: транскитоз патогенів через моношар ендотелію в інтиму, сорбувати їх на протеоглікановом матриксі і поглинути макрофагами інтими-клітинами-сміттярами; вихід нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів в міжклітинне середовище, макрофаги посилюють синтез металопротеїназ. Про запалення свідчать також гуморальні маркери регуляції клітин- хеміатрактанти, молекули адгезії лейкоцитів на ендотелії, ейкозаноїди, лейкотриєни. Це супроводжується порушенням вазоділятації. Маркерами запалення є також компоненти системи комплемента. Етапом запалення є і активація ПОЛ, жирних кислот (ЖК) в складі ліпідтранспортуючих протеїнів. Запалення змінює всі фізіологічні функції ендотелію. ЕЗ залучено в патогенез артеріальної гіпертонії (АГ). Стала більш зрозумілою роль ЕЗ в патогенезі атеросклерозу (АС), при якому ендегенним патогеном стають ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ). Порушується взаємодія АпоВ-100 ліганд-рецептор. Клітини не поглинають ЛПНЩ. Видалити ці ендегенні патогени з крові можуть тільки функціональні фагоцити (клітини-сміттярі), осілі макрофаги інтими артерій. Але до них патогени ще треба доставити. Можна припустити, що при АГ, як і при АС, в організмі відбувається накопичення ендегенних патогенів. Для характеристики патогенезу АГ доцільно простежити маркери запалення у хворих на початкових стадіях захворювання. При АГ в крові помічено підвищення рівню білків маркерів запалення. Так, було виявлено позитивну залежність між значенням артеріального тиску (АТ), рівнем в крові позаклітинних молекул адгезії-1 і ІЛ-1, ІЛ-6 [49]. Підвищення АТ активує синтез ендотелієм цитокінів, молекул адгезії і стимулює запалення. Було виявлено тісну залежність між підвищенням АТ і вторинними медіаторами запалення. Білки гострої фази (фібриноген, α 1-інгібітор протеїназ, гаптоглобін, церулоплазмін, орозомукоїд) асоційовані з АТ [49]. При цьому, позитивна залежність була характерна більш для систолічного АТ. До специфічних маркерів ЕЗ при АГ можна вважати СРБ, що є специфічним регулятором потоку субстрату енергії- насичених ЖК в гострій фазі запалення. При ЕЗ рівень СРБ



підвищується до 6-8 мг/л (норма 0,3 мг/л). Підвищення рівню СРБ в сотні разів при нормі до 10 мг/л відбувається тільки при дії екзогенних, інфекційних патогенів. Підвищення рівню СРБ і ендотеліальних молекул адгезії супроводжується підвищенням мікроальбумінурії (МА) [51]. СРБ і МА вважають маркерами запалення, що асоційовані з різною патологією серцево-судинної системи.

При АГ низький вміст оксиду азоту в сироватці крові сполучується з найбільш високим вмістом фактору некрозу пухлини (ФНП). Реципрокна залежність між ними спостерігається і при нормотомії. Можна припустити, що дія цитокінів запалення в патогенезі АГ реалізується шляхом активації проліферації гладком'язових клітин, підвищення товщини протеогліканового матриксу інтими, гальмування синтезу оксиду азоту з порушенням ендотелійзалежної вазоділататії [51].

Як відомо, ангіотензин II (АНГ II)- діючий пептид системи ренін-АНГ-альдостерон гуморальної регуляції АТ. Його фізіологічно підвищені концентрації стимулюють запалення. Він підвищує проникність моношару ендотелію, активує синтез простагландинів, поділ ендотеліоцитів. Ця дія може активувати видалення з крові ендогенних патогенів шляхом запалення. Коли ж ендогенні фактори ініціюють утворення великої кількості АНГ II, він посилює ЕЗ, викликає дисфункцію ендотелію, секрецію АФК, цитокінів і молекул адгезії. АНГ II ініціює ці процеси шляхом експресії генів при взаємодії з рецепторами на мембрані ядра клітин (транскрипційний фактор κB) [52]. При цьому генералізована дія АНГ II (посилення синтезу вторинних медіаторів запалення в гепатоцитах) сполучується з формуванням локального запалення: в стінці артерій, нирках. Цьому передують посилення клітинами синтезу ангіотензиногену. Активуючи запалення, АНГ II посилює утворення і секрецію клітинами пухкої сполучної тканини АФК, активації перекисного окиснення білків і ліпідів. АНГ II розглядається як вазоконстриктор, ініціатор запалення, накопичення протеогліканового матриксу інтими, фактор зростання, гіпертрофії і гіперплазії гладком'язових клітин стінки судин і формування фіброзної тканини.



Ендогенний регулятор перекисного окиснення і функціональної денатурації ендогенних патогенів. Тривале використання інгібітора АПФ еналаприлу (тривала блокада утворення ангіотензиногену і АНГ II) на 23% знижує ризик розвитку ІМ. При цьому, фізіологічна здібність АНГ II ремоделювати стінку артерій при її пошкодженні може стати умовою для формування аневризми.

Таким чином, в патогенезі АГ на початкових стадіях мають значення накопичення в організмі ендогенних патогенів і активація їх видалення шляхом гломерулярної фільтрації і запалення. Підвищення АТ є одним із симптомів синдрому запалення, що спрямовано на видалення ендогенних патогенів. Біологічна реакція підтримки «чистоти» внутрішнього середовища в організмі об'єднує функцію гломерулярної фільтрації і функцію запалення.

Накопичення в міжклітинному середовищі і сироватці крові будь-якого ендогенного, великого чи малого метаболіту (патогену) є фактором, що у зв'язку з порушенням фізіологічної функції «чистоти» внутрішнього середовища багатоклітинного організму буде сприяти підвищенню АТ. Зниження АТ повинно відбуватися при використанні препаратів, що будуть знижувати утворення, рівень в організмі ендогенних патогенів і таким шляхом нормалізувати активність ЕЗ, синтез первинних і вторинних медіаторів запалення і ПОЛ [53].

Погроза розриву аневризми аорти. Зв'язок з процесами ПОЛ і запаленням. Метаболічні критерії розриву.

Механічна міцність судинної стінки визначається станом сполучної тканини [54]. Пошук біохімічних критеріїв погрози розриву АА пов'язаний зі станом екстрацелюлярного матрикса (ЕЦМ) сполучної тканини аорти, найважливішим компонентом якого є глікозаміноглікани (ГАГ). Розвиток АА може бути пов'язаний із кількісними змінами структури ГАГ, що призводять до деструкції стінки абдомінальної аорти при аневризмі [55]. У зв'язку з цим, визначення порушень метаболізму й виявлення біохімічних маркерів змін стану стінки аорти, що передують її розриву, – логічний підхід до діагностики ймовірного розриву [56]. Розвиток багатьох патологічних процесів в серцево-судинній



системі (облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок-синдром Леріша (СЛ), атеросклероз (АС), гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та інш.) супроводжується розвитком запального процесу. При АА також розвивається запальний процес, який загострюється зі збільшенням загрози її розриву [57]. При цьому рівень вмісту прозапального цитокіну- інтерлейкіну-6 у сироватці крові відбиває процеси ранніх стадій утворення аневризми черевної аорти (АЧА) ще до її розширення [58] Метаболічна інтоксикація, спричинена продуктами зміненого метаболізму, наприклад, ПОЛ, може збільшувати дисфункцію різних органів і систем.

Розвиток АА супроводжується зміною обміну сполучної тканини стінки аорти, агрегатного стану крові та посиленням утворенням активних форм кисню (АФК) деякими клітинами крові, що може призвести до швидкого росту АА та її розриву.

Ефективним у визначенні погрози розриву АА виявилось вивчення деяких біохімічних показників запалення та системи ПОЛ і АОС. Були визначені концентрації сіалових кислот, церулоплазміну, гексоз, фібриногену, загального білку, вмісту продуктів ПОЛ, цитокінів- ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП-альфа, вмісту серомукоїдів, глікопротеїнів, СМП, АОА, а також ШОЕ [56,57].

Було виявлено підвищене значення ШОЕ в усіх клінічних групах хворих з найбільшим значенням у хворих з АА з погрозою розриву. Зі збільшенням погрози розриву АА в організмі хворого підсилюється вже існуючий запальний процес не тільки за даними ШОЕ, а й за даними вмісту фібриногену, сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, від контрольного значення при АС, АА, СЛ.

Дослідження вмісту цитокінів показало, що вміст прозапального ІЛ-6 збільшувався при АС, СЛ, АА з погрозою розриву й був найбільшим при АА. Його зміни за спрямованістю збігалися зі змінами ШОЕ та інших показників запалення, що дозволило розглядати його як критерій розриву АА. Такий же висновок стосується й ІЛ-4. Визначення концентрації СМП свідчить про підвищення її при АА з погрозою розриву та в інших клінічних групах майже в 3 рази [58].



Визначення рівня продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих показало відсутність змін концентрації МДА між окремими групами й підвищення концентрації ДК у хворих з АА1 і СЛ у порівнянні з АС та контролем на тлі підвищення активності АОС при АА з погрозою розриву. Це можна розглядати як компенсаторне напруження системи антиоксидантного захисту в умовах загрози розриву аорти і найбільш вираженої запальної реакції. При цьому частина перекисів нейтралізується за допомогою АОС у тканині аорти, а частина- активує запалення, деструкцію ЕЦМ сполучної тканини аорти. З цим припущенням узгоджується підвищення вмісту СМП в сироватці крові при АА з погрозою розриву. Отримані результати показали підвищення інтенсивності процесів запалення зі збільшенням загрози розриву АА. Це дозволяє припустити важливу роль цього процесу в механізмі розриву і використовувати з діагностичною метою [53, 59].

Вивчення біохімічних характеристик функціонального стану клітин крові, що беруть участь у розвитку запалення, дозволило сформувати більш поглиблене розуміння механізмів розвитку даного процесу. Досліджувався вміст дієнових кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МДА) і шифових основ (ШО) у нейтрофілах, лімфоцитах й еритроцитах, виділених із крові хворих з АА з погрозою розриву, АС і СЛ [59].

Розрахування коефіцієнта кореляції між накопиченням зазначених видів перекисів в різних типах клітин і сироватці крові дозволило зробити висновок про те, що лімфоцити, еритроцити й нейтрофіли характеризуються різним внеском в механізм розриву АА і при близьких за походженням патологіях серцево-судинної системи – різним функціональним станом. Так, наприклад, при АА найбільш тісний позитивний кореляційний зв'язок було виявлено між накопиченням ДК в сироватці крові і лімфоцитах. Щодо нейтрофілів і еритроцитів – був встановлений тісний негативний зв'язок. Вочевидь, при АА з погрозою розриву головним джерелом підвищення вмісту ДК у сироватці крові є лімфоцити. При визначенні вмісту МДА при АА з погрозою розриву в еритроцитах виявлено його тісний негативний зв'язок з рівнем цього показника



в сироватці крові. Вочевидь, накопичення всіх перекисів- ДК, МДА, ШО в еритроцитах активує АОС у сироватці, про що свідчить її підвищення. При цьому при АС було виявлено єдиний істотний позитивний зв'язок- між рівнем МДА в сироватці крові і еритроцитах, при СЛ- між рівнем досліджуваних показників у всіх клітинах і сироваткою крові. Наприклад, між накопиченням ДК і МДА в нейтрофілах і сироватці крові, між накопиченням МДА і ШО в клітинах і АОА в сироватці крові. Тому можна припустити, що основним джерелом перекисів ДК, МДА, ШО при АА з погрозою розриву є нейтрофіли і еритроцити, при АС- еритроцити (МДА), при СЛ- всі типи досліджуваних клітин [59].

Вивчення компонентів ЕЦМ сполучної тканини – оксипроліну (ОП), тирозину (ТИР), гексозамінів (ГА), гексуронових кислот (ГК), фракційного складу глікозаміногліканів (ГАГ) тканинах аорти при АА із загрозою розриву, інтенсивності процесів ПОЛ та антиоксидантної активності (АОА) у крові хворих з АА з погрозою розриву порівняно з синдромом Леріша та атеросклерозом (АС) виявилось плідним для створення прогностичних критеріїв розриву АА [54,59].

Аналіз кореляційних зв'язків між змінами деяких біохімічних показників крові і сполучної тканини аорти у хворих на АА, АС, СЛ показав, що найбільш значущим при АА зв'язком виявився взаємозв'язок між зміною вмісту хондроїтинсульфатів і ГК, що в 1,7 разів сильніше, ніж при АС й у 7 разів сильніше, ніж при СЛ.

Визначення сумарних ГАГ та їх фракцій- гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів, гепарансульфатів показало зниження хондроїтинсульфатів в стінці аорти при загрозі розриву АА порівняно з контролем. При цьому в сироватці крові хворих з АА збільшувалась кількість хондроїтинсульфатів з перевагою в них хондроїтин-6-сульфату, джерелом якого ймовірно були протеоглікани стінки аорти. Зниження вмісту оксипроліну, тирозину, хондроїтинсульфатів і підвищення рівня гепарансульфату можуть слугувати показниками стану тканин аорти в процесі загрози її розриву.

Зміни біохімічних компонентів сполучної тканини аорти при АА, що



характеризують зниження її механічної міцності, корелюють із показниками запалення в сироватці крові і доводить інтенсифікацію запальної реакції в тканині аорти при підвищенні загрози розриву. Це дозволяє використовувати показники запалення в прогнозування розриву АА [58].

З урахуванням цих даних був розроблений спосіб прогнозування розриву аневризми аорти на підставі визначення співвідношення сумарних ГАГ і хондроїтин-6-сульфату, що дозволило уточнити показання до загрози розриву АА [57].

Крім того, лабораторними критеріями загрози розриву аневризми аорти є: вміст сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, хондроїтин-6-сульфату, загального білка, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6, ДК, СМП, та АОС у сироватці, ШОЕ в крові, а також МДА, ДК і ШО у клітинах крові.

Збільшення у порівнянні з контрольними значеннями ШОЕ до 520-660%, сіалових кислот до 146-252%, гексоз до 140-150%, глікопротеїнів до 164-186%, фібриногену до 130-150%, хондроїтин-6-сульфату до 152-169% дозволяє діагностувати можливість розриву аневризми аорти [58].

Рак яєчників III-IV стадій. Підвищення ефективності неoad'ювантної терапії (НПХТ). Ендогенна інтоксикація.

Одним із варіантів комбінованого лікування РЯ є варіант з операцією на першому етапі з наступною поліхіміотерапією (ОП+ПХТ).

Але ж, як відомо, до 80% хворих на рак яєчників надходить у клініку для первинного лікування з III-IV стадіями захворювання. Третина цих хворих має місцевопоширений процес, що не дозволяє на першому етапі лікування виконати циторедуктивну операцію. Ці хворі на першому етапі лікування отримують неoad'ювантну поліхіміотерапію (НПХТ), застосування якої призводить до зменшення пухлинного конгломерату та збільшення рухливості пухлини, зникнення асцити, гальмування росту метастазів. Це відкриває можливість для проведення циторедуктивної операції- варіант комбінованого лікування НПХТ+ОП [60].

Для знищення чутливих пухлинних клонів необхідно 6 курсів хіміотерапії



(2-3 НПХТ). При цьому актуальним підходом до лікування є перехід від стандартних методів лікування до індивідуальних програм [61].

У зв'язку зі значенням сполучної тканини в реакціях організму на хіміотерапію пухлин, діагностичну роль ГАГ [62], перспективним є вивчення компонентів сполучної тканини як критеріїв ефективності НПХТ хворих на РЯ. На підставі вищесказаного, було розроблено діагностичний комплекс оцінки ефективності НПХТ хворих на РЯ III-IV стадіями захворювання [63], що дозволив індивідуалізувати кількість курсів НПХТ і підвищити ефективність лікування. Але ж все одно, 5-річна виживаність хворих на РЯ III-IV стадій залишається на низькому рівні (менш ніж 25% хворих, що лікувалися) і потребує нових підходів до підвищення ефективності лікування, наприклад, різні варіанти зниження ендогенної інтоксикації (EI), що виникає в організмі хворих в ході розвитку пухлинного процесу та його лікування [66].

Хворі з поширеними формами раку мають, як правило, значне гальмування імунного статусу, анемію, інтоксикацію і зниження функції печінки. Порушується ПОЛ, розвивається тканинна гіпоксія [61,64]. Проведення ПХТ з високою інтоксикацією залишається невирішеною проблемою. Необхідно створення терапевтичних схем і алгоритмів, знижуючих інтоксикацію, пошук препаратів, діючих на відновлення органів і систем, що беруть участь в детоксикації.

Слід зазначити, що ефективність ПХТ онкологічних хворих залежить від функціонального стану печінки. Однією з головних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів, є синдром ендотоксикозу в результаті пухлинної інтоксикації, бактеріальних і вірусних інфекцій, що приєднуються, а також масивного лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів. Цитостатики можуть в багато разів знижувати можливість виведення шкідливих для печінки речовин [67]. В цих умовах протипухлинні агенти можуть викликати кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан. Підвищення активності трансаміназ I-II ступеню залежно від типу хіміопрепаратів констатується частіше, ніж у 20% випадків [65].



Підвищення рівню білірубіну (загального і непрямого) може спостерігатися і без підвищення активності трансаміназ. Майже всі хіміопрепарати володіють токсичним навантаженням на печінку. Цисплатин призводить до важких ускладнень функції печінки і нирок, лікування яких тривається 2-3 місяці [66].

Для оцінки ступеню інтоксикації організму обстежених хворих на РЯ при розвитку пухлинного процесу і під впливом НПХТ враховували:

а) Клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, кольоровий показник, гематокрит, тромбоцити, лейкоцити, мієлоцити, паличкоядерні нейтрофіли, сегментоядерні нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, лімфоцити, моноцити, ШОЕ).

б) Біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, холестерин, білірубін- загальний, прямий, непрямий, активність ферментів -АсАТ, АлАТ, ЛДГ, ЛФ, ГГТП).

в) Показники ендотоксикозу: лейкоцитарна формула крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ).

ПХТ РЯ проводилася за схемою САР (Варіант 1).

У випадку протипоказань для варіанту 1- лікування за схемою СР (варіант 2).

Ступінь виразності токсичності ХТ оцінювали за рекомендаціями ВООЗ і Міжнародної протиракової спілки для врахування токсичності на тлі введення дослідженого препарату з оцінкою таких параметрів як:

а) динаміка показників ферментемії (АсАТ, АлАТ, ЛФ, ГГТП, ЛДГ);

б) динаміка показників пігментного обміну (загальний білірубін, прямий, непрямий);

в) наявність/відсутність холестази (ГГТП, ЛФ, ХС);

г) наявність/відсутність порушення білоксинтетичної функції печінки (альбумін, загальний білок);

д) динаміка показників ендотоксикозу; лейкоцитарна формула крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), рівень СРБ. Дослідження проводили за 6 днів до початку НПХТ і на 6 и 11 добу після 1 курсу НПХТ.

За результатами проведених тестів у 41,8% хворих був встановлений



токсичний гепатит. У хворих на РЯ з генералізацією пухлинного процесу при потраплянні до клініки з ознаками інтоксикації спостерігалися висока ШОЕ до 50 од., ЛП вище норми при збереженні в нормі співвідношення АЛТ/АСТ. У частини хворих на РЯ були підвищені білірубін і холестерин. На 6 і 11 добу після початку НПХТ активність АЛТ перевищувала в 1,4-1,5 рази верхню межу норми, що, відповідно призвело до підвищення співвідношення АЛТ/АСТ. Найбільша частота підвищення печінкових показників була констатована у хворих на РЯ, що отримували платину і доксорубіцин.

З метою зниження інтоксикації у хворих з злоякісними новоутвореннями (ЗН), в тому числі РЯ, для профілактики токсичних гепатитів в ході ПХТ, низкою вчених було вивчено використання ремаксолу в порівнянні з контрольною групою, а також з групою, що отримувала есенціале [66]. Ремаксол дозволяє істотно зменшити ступінь лікарського токсичного гепатиту порівняно з контрольною групою і групою хворих, що отримували есенціале. Ремаксол є одним з перспективних препаратів, що покращують енергетичне забезпечення печінки, має антиоксидантний ефект, створює детоксикацію. Це інфузійний розчин, що пришвидшує перехід анаеробних процесів в аеробні, покращує енергетичне забезпечення гепатоцитів (синтез макроергів), підвищує стійкість мембран гепатоцитів до ПОЛ і активність ферментів АОС. Препарат знижує цитоліз, що проявляється в зниженні активності індикаторних ферментів: АсАТ, АлаАТ. Препарат сприяє зниженню білірубину та його фракцій, покращує екскрецію прямого білірубину в жовч. Знижує активність екскреторних ферментів гепатоцитів- ЛФ і ГГТП, сприяє окисненню ХС в жовчні кислоти. Склад препарату: бурштинова кислота, рибоксин, нікотинамід, метіонін, N-метилглюкамін, натрію хлорид, гідроокис натрію. Бурштинова кислота, її солі і ефіри є універсальними внутрішньоклітинними метаболітами, виконуючи по відношенню до ЦТК каталітичну функцію, знижуючи вміст інших медіаторів циклу, що накопичуються на ранішніх стадіях гіпоксії. НАД активує НАД-залежні ферменти клітин, в тому числі антиоксидантні системи убіхінонових оксидоредуктаз, що захищають мембрани клітин від руйнування вільними



радикалами. Рибоксин (інозин), похідне пурину- попередника АТФ, сприяє посиленню концентрації макроергів. АО дія реалізується за рахунок активації НАД в мітохондріях, де рибоксин виконує роль джерела рибози. Метіонін бере участь в синтезі холіну, з недостатнім утворенням якого пов'язано порушення синтезу фосфоліпідів. Шляхом метилювання метіонін знешкоджує токсичні продукти.

Профілактичне введення ремаксолу за 5 діб до ПХТ і в процесі ХТ в в порівнянні з контрольною групою дозволяє зменшити частоту лікарського токсичного гепатиту порівняно з групою хворих, що отримували есенціале [66], а також знизити собівартість ПХТ за рахунок зниження витрат на лікування побічних ефектів хіміопрепаратів.

Таким чином, проблема лікування РЯ, що характеризується низькою ефективністю, остаточно не вирішена і потребує нових підходів. Одним з підходів до підвищення лікування РЯ поширених форм є індивідуалізація кількості курсів НПХТ з використанням діагностичного комплексу кількісних критеріїв оцінки ефективності НПХТ [63]. Іншим підходом до підвищення ефективності лікування РЯ III-IV стадій може бути подолання ЕІ в організмі хворих, визначеної при дослідженні динаміки пухлинного процесу і в процесі ПХТ. Оскільки в ході розвитку РЯ пізніх стадій і в процесі лікування РЯ у майже 40% хворих реєструється токсичний гепатит, виникає необхідність в використанні гепатопротекторів. Позитивним впливом володіє ремаксол. Але ж це не єдиний спосіб детоксикації при РЯ та його лікуванні. Інші способи потребують додаткового розглядання.

Проблема ЕІ в хірургії залишається, як і раніше, дуже актуальною у зв'язку з тим що супроводжується системною запальною відповіддю і поліорганною недостатністю [68]. Для попередження або зниження інтенсивності СЕІ склалися напрямки, серед яких можна назвати видалення джерела токсинів, джерела інфекції, а також розробка нових заходів детоксикаційної терапії. Вивчаються методи штучної детоксикації, а також стимуляція природних механізмів детоксикації як то : лікувальна гіпервентиляція легень, форсований діурез,



очищення ШКТ, вплив на ферментативну активність гепатоцитів та інш. Але ж за результатами лікування хворих з важкими ургентними патологіями можна зробити висновок, що проблему ЕІ в хірургії не вирішено. Додаткового розглядання потребує взаємозв'язок процесів розпаду клітинних структур вражених тканин і функціональний стан органів детоксикації з патогенами, що здібні гальмувати їх активність. Це відкриває шлях до своєчасної корекції функцій детоксикаційних органів [69,70]. Важливу роль у формуванні та прогресуванні ЕІ при гострій тонкокишковій непрохідності відіграють порушення гомеостазу мікроелементів - металів, що є одним із пускових механізмів формування факторів ЕІ [68,72]. ЕІ має вплив на функціональну активність тромбоцитів, клітин моноцитарно-макрофагального ряду, нейтрофілів і лімфоцитів, а також на систему гемостазу, призводячи до активації процесу зсідання крові, системи комплементу. Активізація і адгезія нейтрофілів з судинною стінкою, призводить до формування мікроемболів і значного вивільнення медіаторів, веде до поліорганної недостатності. Вона включає: респіраторний дистрес- синдром дорослих, гостру ниркову недостатність; гостру печінкову недостатність, ДВС-синдром, енцефалопатію, синдроми імунних порушень і ентеральної недостатності [68].

Оскільки в руйнуванні і дестабілізації клітинних мембран і формуванні СЕІ при хірургічних патологіях черевної порожнини велике значення відіграють продукти ПОЛ і активація фосфоліпаз, ці процеси потребують додаткового вивчення. В усіх випадках спостерігається функціональна дестабілізація органів системи детоксикації – печінки, кишечника, нирок. Тому шляхом до підвищення ефективності лікування є регулювання ендотоксикозу- зниження активності катаболізму і відновлення активності детоксикації організму. Терапія з використанням антиоксиданту і антигіпоксанту ремаксолу дозволила знизити виразність ендотоксикозу при ургентній патології органів черевної порожнини при гострому перитоніті та гострому панкреатиті. Позитивний ефект від проведеного лікування визначається здібністю препарату знижувати інтенсивність ПОЛ і фосфоліпазної активності [27]. Використання реамберину,



що володіє антиоксидантною, антигіпоксантною, гепатопротекторною дією на прояви ЕІ, у хворих на гостру тонкокишкову непрохідність знижує інтенсивність процесів ПОЛ [72]. Використання біорегуляторної терапії (БРТ) з препаратом Нереел призвело до зниження больового синдрому, диспептичних явищ, нормалізації діяльності кишечника й іншими клінічними ознаками покращення і зниження рівня ЕІ. Згідно з даними визначення МСМ, ЦІК та ЛПІ після проведеного комплексного лікування з включенням курсу БРТ, виявляли лише незначні ознаки ендотоксикозу [69]. Про інші варіанти корекції процесу ЕІ повідомляють дослідники [70, 71].

Діагностика гострого апендициту (ГА) у дітей залишається важливою проблемою сучасної хірургії і характеризується затримкою термінів хірургічного лікування, що веде до розвитку ускладнень [73].

В ході еволюції в організмі людини виникла така важлива функція – як забезпечення “чистоти” внутрішнього середовища організму (ендекології), що бере участь в підтримці гомеостазу та обмежує перевищення нормальних значень будь-яких метаболітів [74]. Ця функція реалізується завдяки реакцій екскреції та запалення. Коли біологічно активні частинки перевищують розмір проходження через нефрон 70 кД активуються нейтрофіли, макрофаги, ендотеліальні клітини. Сегментоядерні нейтрофіли мають рецептори для ідентифікації патогенів. Реакції гранулоцитарної системи можуть розвинути у відповідь на різноманітні інфекційні і неінфекційні (гіпоксія, стрес, травма,) фактори. Тому вважаються неспецифічними. При цьому лейкоцитарні індекси в деяких випадках не відображають наявності ЕІ, особливо при зменшенні їх рівнів нижче середньо визначених величин [74,75]. При ГА ЕІ може мати латентний перебіг, але з високим навантаженням на системи видалення, що важко визначити на ранніх стадіях розвитку патології та спрогнозувати її перебіг в подальшому лише по змінах в лейкограмі [75,76]. ЕІ – це каскадний, процес з накопиченням в кров'яному руслі токсичних речовин у концентраціях, які перевищують функціональні можливості природних систем детоксикації з подальшим пошкодженням інших органів та систем організму. Кістковий мозок



на ЕІ реагує змінами в гемограмі. Аналіз складових гемограми в динаміці перебігу запального процесу у інтегральному обчисленні дозволить моніторити наявність ГА у дітей.

Для прогнозування ускладненого перебігу ГА у дітей дослідниками було розраховано сумарний індекс ендогенної інтоксикації організму (СІЕІ) на підставі розрахунку ІСЛШОЕ-індексу співвідношення лейкоцитів і ШОЕ $= (Л * ШОЕ) / 100$ та ІЗЛ- індексу зсуву лейкоцитів $= (e + б + п + с + ю + мц) / (мон + лім)$, де е-еозінофіли, б- базофіли, п- паличкоядерні нейтрофіли, с- сегментоядерні нейтрофіли, мц- мієлоцити, мон- моноцити, лім- лімфоцити. $СІЕІ = (ІСЛШОЕ + ІЗЛ) / 2$. Це дозволяє оцінити виразність ендотоксемії, форму патології, прийняти рішення про доцільність виконання апендиктомії [40].

Перевищення величини СІЕІ організму більше, ніж в два рази свідчить про ендотоксикоз, характерний для деструктивних форм ГА, значення більше, ніж в 2,5 рази може бути ознакою ускладнення ГА у вигляді перитоніту. Введення розробленого сумарного індексу ендогенної інтоксикації в алгоритм гострого апендициту дозволить покращити результати ранньої діагностики захворювання.

Таким чином, узагальнюючи викладене щодо стану проблеми ендогенної інтоксикації до теперішнього часу, можна зробити наступні висновки:

1. Проблема ЕІ залишається актуальною до теперішнього часу. ЕІ- це ланка загального синдрому інтоксикації, що супроводжує багато захворювань з летальними наслідками. Характеризується накопиченням в тканинах і біологічних рідинах ендотоксинів- надлишку продуктів нормального або патологічного метаболізму.

2. Новими аспектами проблеми є визначення і вивчення ЕІ організму людини при окремих хірургічних патологіях, використанні неякісної питної води та популярних сьогодні енергетичних напоїв, розрахування сумарного індексу ендогенної інтоксикації організму (СІЕІ) для прогнозування ускладненого перебігу гострого апендициту у дітей

3. До шляхів формування синдрому ЕІ фахівцями відносяться: ретенційний,



резорбтивний, продукційний, інфекційний.

4. Головними біохімічними механізмами ендотоксикозу є активація тканинного протеолізу, процесів вільнорадикального окиснення, дія бактеріальних токсинів.

5. Механізми руйнівної дії багатьох токсинів реалізуються через активацію процесів перекисного окиснення макромолекул, мітохондріальну дисфункцію.

6. Лабораторні маркери ЕІ поділяються на універсальні (не залежать від її етіології)- середні молекули, сечовина, креатинін, С-РБ, білірубін, тромбоцити, лімфоцити, гематокрит, АЛАТ, АсАТ, ЛДГ, парамеційний тест, тощо, а також унікальні (при окремих захворюваннях і станах організму- погрозі розриву АА, РЯ та інш.) що можна використовувати з діагностичною метою.

7. Синдром ЕІ (СЕІ) виникає при недостатності функції природної детоксикації організму, виникає внаслідок розбалансування складових системи детоксикації або порушенні дії кожної складової. Супутня патологія печінки, що супроводжує головне захворювання чи стан організму, призводить до порушення її детоксикаційної функції, підвищенню ступеню ЕІ, що потребує корекції гепатопротекторами.

8. Останнім часом використовуються методи стимуляції природних механізмів детоксикації - лікувальна гіпервентиляція легень, форсований діурез, очищення ШКТ, вплив на ферментативну активність гепатоцитів, а також препарати з антиоксидантною, антигіпоксантною, гепатопротекторною дією- ремаксол, реамберин, Нереел (в складі біорегуляторної терапії), але ж проблема подолання ЕІ ще потребує додаткових досліджень.