

70. Sanchez J.A., Stefani E. Inward calcium current in twitch muscle fibres of the frog // *J.Physiol.*-1978.-Vol.283.-P. 197-209.

71. Sherman M.S., Lang D.M., Matityanu A. et al. Theophylline improves measurements of respiratory muscle efficiency // *Chest.*-1996.-Vol.110, №6.-P. 1437.

72. The effect of aminophylline on inspiratory muscle contractility/ S. Sigrist, D. Thomas, S. Howell, C. Rousos // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1982.-Vol.126.-P. 46-50.

73. Smith T.W., Maber F. Digitalis // *N.Engl.J.Med.*-1973.-Vol.289.-P. 945-952.

74. Supinski G.S., Deal E.C., Kelsen S.G. The effect of caffeine and theophylline on diaphragm contractility in man // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1984.-Vol.130.-P. 429-433.

75. Suzuki S., Numata H., Sano F. et al. Effect and mechanism of fenoterol on fatigued canine diaphragm // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1988.-Vol.137, №5.-P. 1048-1054.

76. Tan Wei, Lahrman H., Zwick H. Beijing yike daxue xuebao // *J.Beijing.Med.Univ.*-1998.-Vol.30, №2.-P. 169-171.

77. Varagic V.M., Kentera D. Interaction of calcium, dibutyryl cyclic AMP, isoprenaline and aminophylline on the isometric contraction of the isolated contraction of the isolated hemidiaphragm of the rat // *Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*-1978.-Vol.303.-P. 47-53.

78. Viires N., Aubier M., Murciano D. et al. Effect of theophylline on isolated diaphragmatic fibers // *Am.Rev.Resp.Dis.*-1986.-Vol.133.-P. 1060-1064.

79. Zhu E.H., Petrof B.J., Gea J. et al. Diaphragm muscle fiber injury after inspiratory resistive breathing // *Amer.J.Resp.Crit.Care Med.*- 1997.- Vol.155, №3.- P. 1110.



УДК 616.24-099+612.015

Е.В.Егоршина, Е.А.Бородин, Н.В.Новик

**К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И МЕТОДАХ
ДИАГНОСТИКИ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ**

РЕЗЮМЕ

Изучены основные биохимические механизмы развития эндогенной интоксикации у 60 больных первичной острой пневмонией. Установлены наиболее информативные лабораторнодиагностические критерии для оценки степени тяжести эндотоксикоза. Применение этих критериев позволит своевременно диагностировать ранние проявления эндотоксикоза и проводить эффективную медикаментозную коррекцию у больных острой пневмонией.

SUMMARY

E.V.Egorshina, E.A.Borodin, N.V.Novik

**ENDOTOXICOSIS DEVELOPMENT
MECHANISMS AND DIAGNOSTICS
METHODS IN NON-SPECIFIC
INFLAMMATORY LUNG DISCASES**

Main biochemical mechanisms of endogenous intoxication in 60 patients with primary acute pneumonia were studied. The most informative laboratory diagnostic criteria for assessing endotoxycosis severity were deter-

mined. These criteria will allow to timely diagnose and treat early endotoxycosis in patients with acute pneumonia.

Под эндотоксикозом принято понимать самоотравление организма токсичными продуктами обмена веществ, образующимися как в самом макроорганизме, так и продуцируемыми бактериями [1]. Синдром эндогенной интоксикации, в большей или меньшей степени, сопутствует любому соматическому, инфекционному, хирургическому и другим заболеваниям [9] и в настоящее время трактуется как «клинический синдром с проявлениями симптомов интоксикации при патологических состояниях, неоднородных по этиологии и обусловленных накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, деструкции тканевых структур» [14].

К важнейшим биохимическим механизмам развития эндотоксикоза относятся активация тканевого протеолиза с накоплением токсичных молекул средней массы (МСМ) [4] и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], действие бактериальных токсинов [16]. Лабораторная диагностика эндотоксикоза включает биохимические [11, 13], биофизические [12] и гематологические [15] методы, а также постановку различных биологических проб [5]. Получаемые с помощью различных методов данные трудно сопоставимы. Многие из предложенных ме-

тодов лишь косвенно отражают уровень интоксикации. Большинство биологических методов не могут выполняться в условиях клинико-диагностических лабораторий. Поэтому проблема разработки достаточно простых и приемлемых в условиях большинства лечебно-профилактических учреждений методов количественной оценки степени тяжести эндотоксикоза является на сегодняшний день весьма актуальной.

Клиническая картина течения неспецифических воспалительных заболеваний легких со всей очевидностью свидетельствует о развитии выраженного интоксикационного синдрома [8], обусловленного действием токсинов микроорганизмов [17], продуктов деструкции легочной ткани [2] и некоторых биологически активных веществ, накапливающихся в организме вследствие выпадения детоксицирующей функции легких [10]. Являясь следствием основного заболевания, эндотоксикоз существенно отягощает течение воспалительных заболеваний органов дыхания и может приводить к осложнениям вплоть до летального исхода [7]. Тем не менее, проблеме эндогенной интоксикации при указанных болезнях не уделяется должного внимания со стороны пульмонологов и на сегодняшний день отсутствуют лабораторно-диагностические критерии степени выраженности эндотоксикоза при неспецифических воспалительных заболеваниях легких.

В связи с изложенным целью настоящей работы явилось изучение процессов, способствующих развитию синдрома эндогенной интоксикации и выявление лабораторно-диагностических критериев, позволяющих количественно оценивать степень тяжести эндотоксикоза при острой пневмонии.

Поставленная цель потребовала решения следующих конкретных задач:

- исследовать у больных острой пневмонией (ОП) при поступлении в стационар и при выписке показатели, отражающие развитие воспаления и эндотоксикоза: гематологические (количество лейкоцитов в периферической крови, индекс ядерного сдвига – ИЯС, токсикогенную зернистость нейтрофилов, лейкоцитарный индекс интоксикации – ЛИИ); биохимические (содержание серомукоида, фибриногена, С-реактивного белка, креатинина, мочевины и МСМ в сыворотке крови, диеновых конъюгатов, гидроперекисей липидов и молонового диальдегида (МДА) в цельной крови), выявить статистически значимые изменения определяемых параметров в группах больных с различной тяжестью течения указанных заболеваний по отношению к здоровым людям;

- установить наиболее “чувствительные” показатели, обнаруживающие достоверные сдвиги на начальных стадиях развития эндотоксикоза;

- выяснить роль активации протеолиза и ПОЛ в возникновении эндотоксикоза при ОП для чего исследовать в крови больных содержание продуктов протеолиза, общую протеолитическую активность, активность катепсина Д, содержание α_1 -анти-трипсина (α_1 -АТ), содержание продуктов ПОЛ, окисляемость и антиокислительную активность (АОА) сыворотки крови, активность каталазы и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (Гл-6-Ф ДГ).

Нами обследованы 60 больных первичной острой пневмонией в возрасте от 25 до 45 лет, находившихся на лечении в клинике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН. Пациенты были разделены на три группы с различ-

ной тяжестью течения болезни (легкое течение – 25 человек, средней тяжести – 20, тяжелое – 15) на основании критериев, предложенных К.Г.Никулиным (1977) с учетом частоты пульса, дыхания, высоты лихорадки, площади поражения и выраженности явлений интоксикации [6]. Все больные обследованы при поступлении и перед выпиской из стационара. В контрольную группу вошли 30 здоровых людей аналогичного возраста. Достоверность различий значений показателей в сопоставляемых группах оценивали по величине t-критерия Стьюдента для малых выборок.

Полученные результаты изменения показателей эндотоксикоза у больных ОП в процентах по отношению к здоровым людям представлены на (рис.).

Результаты исследования позволяют заключить, что возникновение острого воспалительного процесса в легких приводит к возникновению синдрома эндогенной интоксикации. В группе больных с легким течением ОП незначительно уменьшено парамециевое время на 13%, на 38 % увеличено общее число лейкоцитов, на 17% увеличен ИЯС, на 57% возросло содержание фибриногена и на 25% – МСМ. Содержание мочевины и креатинина остается в нормальных пределах. У пациентов со средним и тяжелым течением заболевания отмечено появление токсикогенной зернистости в нейтрофилах, увеличение ЛИИ на 124 и 273%, уменьшение парамециевого времени на 25 и 36%, увеличение содержания креатинина на 15 и 85%, мочевины на 17 и 42% и МСМ на 34 и 59%, соответственно.

Клиническое выздоровление больных к моменту выписки из стационара сопровождалось нормализацией большей части лабораторных маркеров эндотоксикоза только при легком течении ОП, но они оставались повышенными при средней тяжести и тяжелом течении: ИЯС и ЛИИ в 1,7-2,3 раза, соответственно. В группе больных с тяжелым течением ОП содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови хотя и достоверно уменьшается, но все равно остается увеличенным на 10 и 47% по отношению к контролю. Содержание МСМ во всех группах достоверно уменьшается, но на 10-25% превышает их содержание в группе здоровых людей. Следовательно, к моменту выписки биохимические проявления эндотоксикоза частично сохраняются.

Поскольку одним из основных материальных субстратов эндогенной интоксикации являются продукты протеолиза и свободнорадикального окисления липидов представило интерес провести детальное исследование состояния этих систем у наших пациентов (табл. 1).

Общая протеолитическая активность сыворотки крови возрастает у больных ОП пропорционально тяжести течения заболевания - при легком течении до $0,38 \pm 0,014$ Е/мл по отношению к $0,30 \pm 0,010$ Е/мл у здоровых людей, при средней тяжести течения – до $0,46 \pm 0,020$ Е/мл и при тяжелом до $0,64 \pm 0,020$ Е/мл. После лечения общая протеолитическая активность снижается до показаний контроля в группах больных с легком и средней тяжести течением ОП и остается увеличенной в 1,4 раза в группе с тяжелым течением. Активность катепсина Д возрастает в 1,3 раза при легком течении, в 1,6 раза при средне-тяжелом и в 2,1 раза при тяжелом течении. После лечения содержание фермента снижается, но остается выше показателей здоровых лиц.

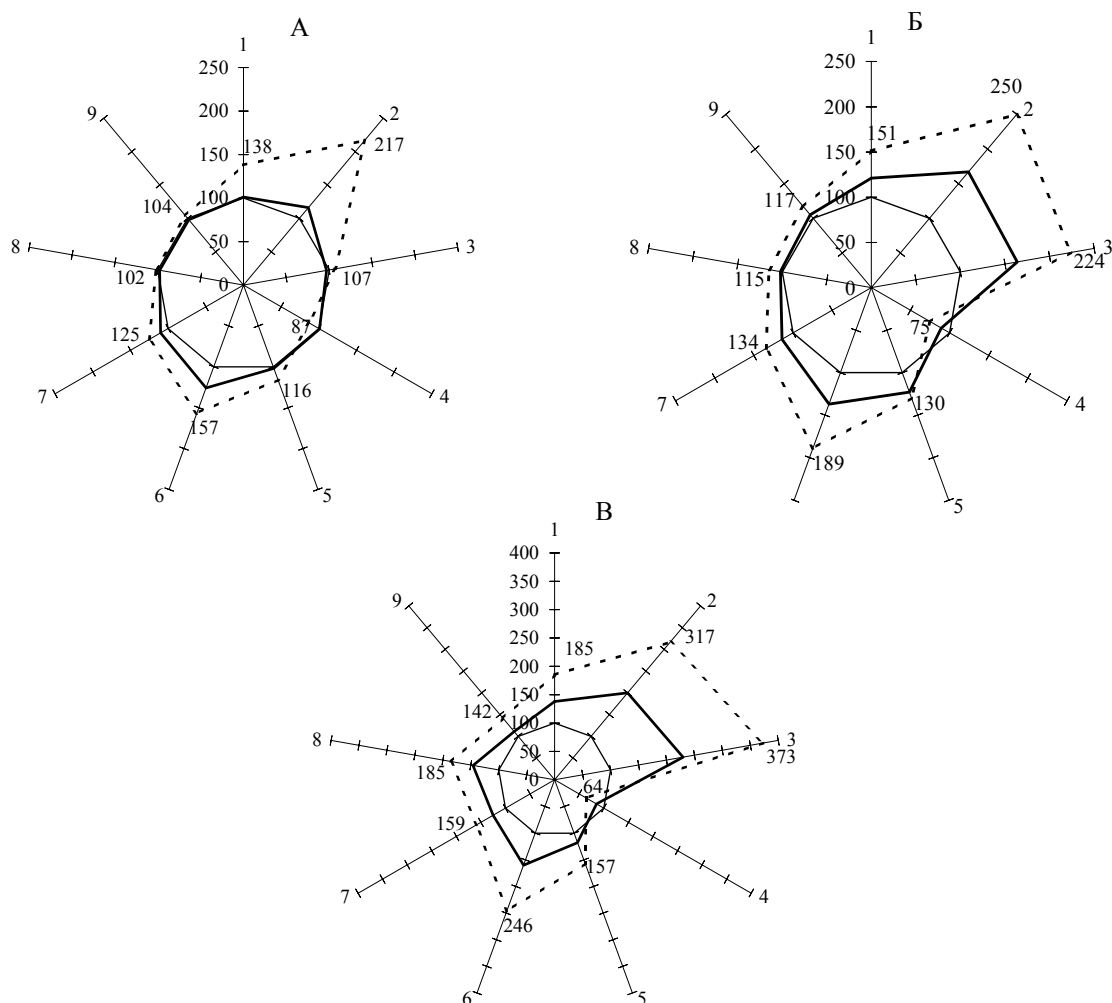


Рис. Гематологические, биологические и биохимические показатели эндотоксикоза и воспалительного процесса у больных острой пневмонией (% от контрольных величин).

— -контроль; ····· - до лечения; ——— - после лечения.

А – лёгкое течение; Б – течение средней тяжести; В – тяжёлое течение.

1 - лейкоциты; 2 - ИАС; 3 - ЛИИ; 4 - параметричное время; 5 - серомукоид; 6 - фибриноген; 7 - МСМ; 8 - креатинин; 9 - мочевина.

Таблица 1

Состояние протеазно-ингибиторной системы в крови здоровых людей и больных острой пневмонией (M±m)

Группы обследованных	Общая БАЭЭ - эстеразная активность, МЕ/мл	Катепсин Д, усл. ед.	α ₁ -АТ, ИЕ/мл
Контроль, n=30	0,30±0,010	400±7	29,0±0,49
Легкое течение ОП, n=25	до лечения	525±12 ^a	44,7±0,47 ^a
	после лечения	448±14 ^{бв}	32,3±0,97 ^{бв}
Средней тяжести ОП, n=20	до лечения	677±20 ^a	47,8±0,31 ^a
	после лечения	516±24 ^{бв}	34,7±0,92 ^{бв}
Тяжелое течение ОП, n=15	до лечения	826±12 ^a	32,1±1,0 ^a
	после лечения	535±19 ^{бв}	34,7±0,30 ^{бв}

Примечание: здесь и далее ^{a, б, в} – достоверность различий значений показателей (p<0,05); а – в контрольной группе и группе больных при поступлении в клинику; б – в группе больных при поступлении в клинику и при выписке; в – в контрольной группе и группе больных при выписке из стационара.

Таблица 2

Содержание продуктов ПОЛ и окисляемость сыворотки в крови здоровых людей и больных ОП (M±m)

Группы обследованных	Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл	Окисляемость сыворотки на аскорбате, нмоль МДА мин ⁻¹ мл ⁻¹	Окисляемость сыворотки на НАДФН, нмоль МДА мин ⁻¹ мл ⁻¹
Контроль	25,5±2,1	6,40±0,45	1,30±0,09	0,47±0,04	0,88±0,07
Легкое течение ОП до лечения	27,1±2,6	7,05±0,69	1,74±0,03 ^a	0,52±0,05	1,25±0,09 ^a
после лечения	28,4±3,3	6,70±0,72	1,27±0,10 ^b	0,49±0,05	0,95±0,09 ^b
Средней тяжести ОП до лечения	32,8±2,9 ^a	7,20±0,62	1,81±0,20 ^a	0,58±0,03 ^a	1,42±0,12 ^a
после лечения	24,2±2,5 ^b	6,80±0,58	1,35±0,10 ^b	1,52±0,05	1,05±0,13 ^b
Тяжелое течение ОП до лечения	36,1±3,3 ^a	10,3±1,12 ^a	2,23±0,21 ^a	0,63±0,06 ^a	1,38±0,11 ^a
после лечения	29,4±3,5	7,50±0,88 ^b	1,57±0,18 ^b	0,55±0,06	0,98±0,09 ^b

Таблица 3

Активность каталазы, Гл-6-Ф ДГ и АОА сыворотки в крови здоровых людей и больных ОП (M±m)

Группы обследованных	Каталаза, ммоль Н ₂ O ₂ с ⁻¹ л ⁻¹	Гл-6-Ф ДГ, мкмоль НАДФН с ⁻¹ л ⁻¹	АОА сыворотки на аскорбате, %	АОА сыворотки на НАДФН, %
Контроль	147±8	5,50±0,45	63±3,1	36±2,9
Легкое течение ОП до лечения	174±10 ^a	6,03±0,49	60±4,3	47±4,1 ^a
после лечения	162±10	6,12±0,67	61±4,2	45±6,2
Средней тяжести ОП до лечения	182±13 ^a	6,62±0,40 ^a	55±2,2 ^a	51±4,6 ^a
после лечения	177±12	6,44±0,56	64±3,7 ^b	51±6,5 ^b
Тяжелое течение ОП до лечения	162±14	6,14±0,52	54±3,0 ^a	49±4,3 ^a
после лечения	155±12	5,81±0,52	59±4,6	42±3,7

Активность главного ингибитора протеиназ - α₁-АТ у больных с легкой и средней степенью тяжестью заболевания достоверно повышена до 44,7 ± 0,47 ИЕ/мл и до 47,8 ± 0,31 ИЕ/мл, соответственно, по отношению к 29,0 ± 0,49 ИЕ/мл у здоровых людей. При тяжелом течении ОП этот компенсаторный механизм, направленный на предупреждение активации протеолиза, уже не срабатывает и активность α₁-АТ не имеет достоверных различий с контролем. Ко времени клинического выздоровления активность α₁-АТ в группах с течением легкой и средней тяжести – снижается, но все же на 10-20% превышает таковую у здоровых людей, а в группе с тяжелым течением, напротив, незначительно возрастает. Таким образом, результаты исследования состояния протеазно-ингибиторной системы показали, что снижение антипротеолитической активности обуславливает активацию протеолиза и накопление МСМ в крови обследованных групп больных.

Содержание продуктов ПОЛ в крови больных ОП при поступлении в клинику возрастает по отношению к здоровым пропорционально тяжести течения заболевания (табл. 2). Уровень диеновых конъюгатов у пациентов с легким течением ОП не изменяется, со средней тяжестью и тяжелым течением – увеличивается на 30 и 43%, соответственно. Содержание гидроперекисей липидов достоверно возрастает в 1,6

раза только в крови больных с тяжелой пневмонией. Содержание МДА увеличивается при легком течении болезни на 34%, при средней тяжести – на 39%, а при тяжелом течении – на 72%. После проведенного лечения содержание продуктов ПОЛ в крови больных ОП в большинстве случаев достоверно снижается, но при тяжелом течении не достигает величин, характерных для здоровых людей.

В качестве критериев состояния АОС были выбраны активность каталазы, Гл-6-Ф ДГ и АОА сыворотки крови в системах неферментативного и ферментативного ПОЛ (табл. 3). При исследовании окисляемости сыворотки установлено достоверное ее увеличение у больных ОП по отношению к таковой у здоровых людей. Аскорбат-зависимая окисляемость сыворотки крови у больных со средней степенью тяжести возрастает в 1,2 раза, с тяжелым течением – в 1,3 раза. НАДФН-зависимая окисляемость сыворотки крови увеличивается во всех группах больных ОП на 42, 61 и 57%, соответственно тяжести течения ОП. После курса лечения окисляемость сыворотки крови уменьшается, но остается выше значений контрольной группы. Активность каталазы достоверно увеличена у пациентов с течением ОП легкой и средней тяжести, соответственно на 18 и 23%, а у лиц с тяжелым течением не имеет достоверных отличий от величин у здоровых. Для активности Гл-6-Ф ДГ в

крови также характерна тенденция к возрастанию, но достоверное увеличение на 20% выявлено только у больных со средней тяжестью заболевания. После курса лечения отмеченные изменения сохраняются.

Таким образом, активация ПОЛ у больных со средней степенью тяжести течения ОП развивается на фоне возрастания активности двух ферментативных компонентов АОС крови – каталазы и Гл-6-Ф ДГ. У больных с тяжелым течением болезни эти компенсаторные механизмы, по-видимому, истощаются и активность ферментов достоверно не возрастает. При исследовании у больных такого интегративного показателя АОС, как антиокислительная активность сыворотки крови, установлены противоположные изменения при аскорбат- и НАДФН-зависимом ПОЛ. В первом случае АОА снижается у пациентов со средней тяжестью и тяжелом течении болезни, а во втором, напротив, возрастает во всех группах больных ОП. После проведенного лечения АОА сыворотки крови снижается, но не достигает показателей контрольной группы.

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что течение острой пневмонии сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации. Степень выраженности эндотоксикоза пропорциональна тяжести клинического течения болезни. О развитии эндотоксикоза в группах больных со средним и тяжелым течением ОП свидетельствуют гематологические показатели – появление токсической зернистости в нейтрофилах, увеличение ЛИИ, результаты биологической пробы – уменьшение параметийного времени, а также биохимические показатели – увеличение содержания в крови “азотистых шлаков” (креатинина и мочевины), продуктов протеолиза (МСМ) и ПОЛ, возрастание активности катепсина Д и общей протеолитической активности. У больных с легким течением ОП выявляются лишь отдельные биохимические признаки эндотоксикоза – увеличение содержания серомукоида и МСМ, возрастание общей протеолитической активности и активности катепсина Д на фоне увеличения содержания антипротеазы – α_1 -АТ, увеличение содержания в крови отдельных продуктов ПОЛ (молонового диальдегида) и возрастание окисляемости сыворотки крови.

Таким образом, наиболее информативными показателями эндотоксикоза следует признать количество лейкоцитов, величину ЛИИ, содержание серомукоида, мочевины, креатинина, МСМ и катепсина Д. Применение перечисленных лабораторно-диагностических критериев в клинической практике позволит своевременно диагностировать ранние проявления эндотоксикоза и проводить эффективную медикаментозную коррекцию эндотоксемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперин Д.Е., Кудряшов Ю.Б. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. - Т. 2.- 3-е изд.- М.: Сов. энциклопедия, 1975. - С. 379-381.
2. Новые возможности оценки эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции в лече-

нии больных с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры /А.Н.Бельских, А.Л.Костюченко, А.Е.Жибурт, Д.Н.Сизов // Клини. лаб. диагностика. - 1996. - №1. - С. 42-43.

3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 320 с.

4. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. - 1984. - №3. - С. 138-140.

5. Неустроев Г.В., Ярема И.В., Неустроев Д.Г. и др. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных // Вестн. хирургии. - 1998. - Т. 157, №3. - С. 30-33.

6. Никулин К.Г. Лечение острых пневмоний на различных этапах болезни // Тер. архив. - 1977. - №1. - С. 70-79.

7. Самсонов В.П. Дренирование правого и грудного лимфатических протоков, методы эфферентной терапии и эндолимфатического введения антибиотиков в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких: Дис... д-ра мед. наук.- Благовещенск, 1990.- 296 с.

8. Сильверстов В.П. Пневмония // Клини. медицина. - 1990. - №10. - С. 111-118.

9. Спасс В.В., Павлович С.А., Дорохин К.М. Оценка тяжести эндотоксикоза и эффективности детоксикационной терапии // Клини. лаб. диагностика.- 1994. - №7. - С. 7-9.

10. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А. Переспирационные функции легких // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р.Палеева. - Т. 1. - М.: Медицина, 1989. - С. 193-201.

11. Тупилова З.А. Среднемолекулярные уремические токсины (обзор литературы) // Вопр. мед. химии. - 1983. - №1. - С. 2-10.

12. Связывающая способность альбумина в оценке эндотоксемии / Н.М.Федоровский, К.С.Каперская, Д.В.Куренко, А.В.Смоляр // Вест. интенсивной терапии. - 1998. - №4. - С. 21-23.

13. Харьков А.Л. Эндогенные токсины в хирургии: современные исследования в биологии и медицине. Сообщение II. Диагностика // Клини. хирургия. - 1997. - № 11-12. - С. 90-93.

14. Цыбульский Э.К., Иванеев М.Д. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрическом отделении интенсивной терапии // Международ. мед. обзоры. - 1994. - Т. 2, №5. - С. 312-318.

15. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - №2. - С. 25-30.

16. Brun-Buisson C., Roupie E. Septic shock. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment // Rev. Pract. - 1995. - Vol.45, №14. - P. 1797-1803.

17. Burgmann H., Breyer S. Biochemistry, molecular mechanism of action and biological effects of endotoxin // Wien. Med. Wochenschr. - 1995. - Vol 145, №9. - P. 211-217.