

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ БОЛЬШОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИЕЙ

Г.Б. ГАДЖИЕВ, И.Э. БАЙРАМАЛИБЕЙЛИ, А.А. РАГИМОВ

Кафедра «Клинической трансфузиологии» ФППО ММА им. И.М.Сеченова.

Москва, 119881 ул. Большая Пироговская, д.2/6

А.С. КИРИЛЕНКО, Ю.В. ТАРИЧКО

Кафедра госпитальной хирургии РУДН. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

Медицинский факультет

Целью настоящей работы явилось установление наличия и степени выраженности эндогенной интоксикации у пациентов с большой формой бета-талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии. Выявлено изменение концентрации основных показателей интоксикации-среднемoleкулярных пептидов, лейкоцитарного индекса интоксикации, циркулирующих иммунных комплексов и аланинаминотрансфераз; показаны факторы, способствующие возникновению и поддержанию состояния интоксикации. Исследована эффективность традиционных и сочетанных методов (с применением плазмафереза) в коррекции эндогенной интоксикации у больных талассемией, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии.

Как известно, проблема эндоинтоксикации приобрела важное значение в последнее десятилетие. Эндотоксикоз обуславливает тяжесть клинических проявлений, затрудняет проведение полноценной терапии, ухудшает прогноз при различных болезнях [3]. Особенно большую роль эндотоксикозы играют у гематологических больных, так как в их генезе принимает участие не только патология внутренних органов и систем: печени, почек, иммунной системы и т.п., но и само лечение.

Основа терапии больных большой бета-талассемией – длительная гемотрансфузионная терапия, наряду с положительным воздействием, приводит к накоплению в организме железа, избыток которого может вызвать нарушение функции многих органов, что является одним из главных причин эндоинтоксикации, наблюдающийся у больных данной группы.

Согласно современным представлениям, основным биохимическим маркером эндоинтоксикации и ее важнейшим патохимическим критерием являются незэлиминированные из организма конечные и промежуточные продукты обмена, так называемые среднемoleкулярные пептиды СМ [4]. Степень их накопления в крови определяет тяжесть состояния больных при различной патологии [1,5].

Помимо концентрации СМ, показателями интоксикации могут служить некоторые лабораторные показатели, характеризующие функции органов и систем естественной детоксикации - печени, почек, легких, кишечника [2], являющиеся неспецифическими показателями эндоинтоксикации.

В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных проблемам эндоинтоксикации, сопровождающей болезни, при которых гемотрансфузии являются жизненно необходимыми, в частности это касается бета-талассемии.

Материалы и методы исследования.

Закономерности развития эндогенной интоксикации исследованы у 25 больных бета-талассемией, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии (16 лиц женского пола и 9 - мужского), в возрасте от 6 до 30 лет. Контрольную группу составили 25 здоровых лиц (14 лиц женского и 11 мужского пола).

Диагноз бета-талассемии ставили на основании увеличения содержания фракции HbA_2 выше 3.5% или повышении HbA_2 и HbF . Гемоглобиновые фракции определяли у всех пациентов. Одновременно исследовали другие показатели: осмотическую резистентность эритроцитов, гипохромию, ретикулоцитоз, мишеневидные эритроциты, базофильную пунктуацию, уровень непрямого билирубина, железа сыворотки крови.

Гемотрансфузии осуществляли из расчета эритроцитарной массы в объеме 20-40 мл/кг веса каждые 4-6 недель для поднятия уровня гемоглобина до 110-130 г/л. Десфе-

рал вводился в течение 7-10 дней ежемесячно из расчета 30-40 мг/кг веса (уровень ферритина >1500нг/мл).

Для оценки состояния у исследуемых больных определяли маркеры интоксикации, каковыми являются среднемолекулярные олигопептиды (СМ) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

При определении средних молекул к 1 мл сыворотки добавляли 0.5 мл 10% трихлоруксусной кислоты, помещали в пробирку, центрифугировали 30 минут. Затем к 0.5 мл надосадочной жидкости прибавляли 4.5 мл дистиллированной воды и наливали в кювету 1 мл. Снимали показание на спектрофотометре; длина волны 254 (дейтеровая лампа).

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле (Каль-Калиф, 1941)

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{Ми} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С})(\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мо})(\text{Э} + 1)},$$

где Ми - относительное количество миелоцитов, Ю - юных форм, П - палочкоядерных, С - сегментоядерных нейтрофилов, Пл - плазматических клеток, Л - лимфоцитов, Мо - моноцитов, Э - эозинофилов.

В норме ЛИИ равняется 0,3 - 1,5.

Плазмаферез проводили прерывистым способом: поэтапная эксфузия крови, разделение ее на плазму и эритроцитарную массу при помощи центрифугирования, извлечение плазмы и реинфузия аутоэритроцитов больному. За одну процедуру проводили 2 - 3 цикла, общий объем плазмы, который удаляли за один сеанс, составлял от 0.5 до 1.2 мл, на курс проводили 2-3 сеанса.

Для оценки достоверности полученных данных был применен параметрический критерий Стьюдента. Для статистической обработки результатов исследования использовали статистическую программу "Statistica 6".

Результаты исследования.

Согласно современным представлениям, основными показателями интоксикации организма являются незлиминированные из организма коечные и промежуточные продукты обмена, так называемые среднемолекулярные пептиды. Эндоинтоксикация - накопление в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов различного происхождения. Степень их накопления в крови определяет тяжесть состояния больных при различной патологии [1.4.5].

Анализ полученных данных (табл. 1) показал, что в предтрансфузионном периоде у больных бета-талассемией отмечено достоверное повышение уровня СМ, которое превосходит показатели, характерные для здоровых лиц в 2 раза (330.4 ± 20.6 , $p < 0.001$). Подтверждением состояния выраженной интоксикации явилось также повышение уровня ЛИИ, ЦИК и АСТ (2.79 ± 0.5 , 126 ± 6.2 и 0.64 ± 0.09 $p < 0.01$, по сравнению со здоровыми лицами, соответственно).

Хорошо известно, что состояние интоксикации прогрессирует особенно при несостоятельности трех основных защитных систем организма - иммунной, монооксигеназной (печень) и экскреторной (почки). При большой форме бета-талассемии вследствие отложения железа в различных органах, в том числе и в печеночной ткани, развивается печеночная недостаточность, что подтверждается значительным повышением уровня АСТ (0.62 ± 0.1 , мкмоль/ч.мл) и общего билирубина сыворотки (38 ± 3.5 , $p < 0.01$), по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц (табл. 2).

Проявлениями иммунной недостаточности служат понижение процентного содержания показателей, CD3+, CD4 и CD8, (42.7 ± 0.6 , 25.1 ± 1.1 и 16.8 ± 0.8 , $p < 0.01$), которое сопровождается достоверным понижением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 (1.48, $p < 0.01$), по сравнению с показателями у здоровых лиц.

Исследование закономерностей развития и течения эндотоксемии при проведении гемотрансфузионной терапии выявило повышение всех основных показателей интокси-

Таблица 1

Влияние ПА на маркеры интоксикации у больных бета-талассемией

Показатели	Здоровые пациенты	Большая бета-талассемия		
		3-7 сут.	2-3 мес.	12 мес. и >
СМ у.е.	164.2±11.3	330.4±20.6# 270±20.1*	335.5±21.2 217±17.4* **	327±18.6 182.6±14.2**
ЛИИ	1.29±0.13	2.79±0.5# 2.72±0.3	2.67±0.3 2.02±0.2* **	2.8±0.5 1.62±0.4
ЦИК у.е	60.4±6.5	126±6.2# 108±4.2*	129.0±5.1 68±4.5* **	143.0±4.3 60.4±4.2
АСТ (мкмоль/ч.мл)	0.29±0.02	0.64±0.09 0.62±0.1	0.63±0.07 0.47±0.04***	0.59±0.09 0.32±0.07* **

Примечание: в числителе приведены данные без ПА, в знаменателе – с применением ПА;

*- $p<0.05-0.01$ -показатель статистической достоверности представленных данных по сравнению с величинами полученными без применения ПА (в числителе)

** - $p<0.05-0.01$ - показатель статистической достоверности представленных данных по сравнению с исходными величинами

#- $p<0.05-0.01$ - показатель статистической достоверности представленных данных по сравнению с исходными величинами для больных без применения ПА.

кации- СМ, ЛИИ, ЦИК и АСТ, которые сохранялись повышенными в течение всего времени проведения гемотрансфузионной терапии. Не установлено достоверных различий в уровне исследуемых показателей через 12 месяцев после начала проведения гемотрансфузионной терапии, относительно аналогичных значений, полученных в начале проведения гемотрансфузий (для СМ-327±18.6, для ЛИИ – 2.8±0.5, для ЦИК и АСТ – 143.0±4.3 и 0.59±0.09, $p>0.05$).

В группе больных, получавших в составе гемотрансфузионной терапии регулярные курсы плазмафереза (ПА) в качестве дезинтоксикационной и иммунокорректирующей терапии, наблюдается прогрессивное снижение маркеров интоксикации. Следует также отметить, что за весь период исследований величины СМ, ЛИИ, ЦИК и АСТ в группе лиц, получавших регулярные курсы ПА, были достоверно ниже показателей, выявленных у пациентов бета-талассемией, в схеме гемотрансфузионной терапии которых ПА не предусматривался. Эффективность включения ПА в схему гемотрансфузионной терапии при большой форме бета-талассемии отмечается уже через неделю после начала комбинированной терапии, объективными показателями которой являются достоверное снижение концентрации СМ, ЦИК, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных без применения ПА (270±20.1 и 108.0±4.2, $p<0.01$). Продолжение проведения ПА в комплексной гемотрансфузионной терапии приводит к еще большему снижению указанных выше маркеров интоксикации; для СМ - 217±17.4 у.е., для ЦИК- 68.0±4.5 у.е. ($p<0.01$). Значительное снижение токсичности плазмы при продолжительном применении ПА подтверждается также изменениями концентрации двух остальных маркеров интоксикации ЛИИ и АСТ, достоверное снижение концентрации которых отмечаются как по отношению к группе больных без применения ПА ($p<0.01$), так и по сравнению с аналогичными больными в начале терапии с применением ПА ($p<0.01$). Дальнейшее применение ПА вызывает неоднозначные изменения показателей токсикоза. Достоверные изменения установлены для СМ и АСТ, значения которых через год после начала детоксикационной терапии были ниже показателей в данной группе, полученных через 3 месяца. Не отмечено значимых изменений для ЛИИ и ЦИК.

При анализе результатов биохимических тестов (табл. 2), отражающих, в первую очередь, функцию органов естественной детоксикации, выявлены достоверные различия для ряда показателей в исследуемых группах больных через неделю после начала комбинированной терапии. Это касается билирубина сыворотки - 38.0±3.5, общего белка –

69.4±2.1 и мочевины – 3.2±0.2 по сравнению с показателями в группе пациентов без ПА ($p<0.01$). Однако наиболее выраженные изменения биохимических тестов отмечаются в более отдаленные сроки при проведении комбинированной гемотрансфузионной терапии.

Данные, полученные спустя 2-3 месяца от начала применения ПА, демонстрируют понижение концентрации щелочной фосфатазы, мочевины и АЛТ (207 ± 26.5 , 4.8 ± 0.3 и 0.35 ± 0.03), как по сравнению с показателями в группе пациентов без применения ПА, так и в аналогичной группе больных, через неделю после применения ПА, соответственно, ($p<0.01$).

Как видно из приведенных выше результатов исследований, при большой бета-талассемии динамика маркеров интоксикации в ходе проведения комбинированной гемотрансфузионной терапии следует за изменениями биохимических показателей. Это свидетельствует о том, что в патогенезе эндоинтоксикации при талассемических синдромах участвует комплекс факторов, среди которых снижение функции печени, почек и нарушение функции иммунной системы играют важную роль. Сохранение состояния интоксикации, а в некоторых случаях и усиление ее проявлений при проведении регулярной гемотрансфузионной терапии показывает, что гемотрансфузии, несмотря на улучшение гематологической и биохимической картины болезни, в полной мере не способны уменьшать проявления интоксикации у пациентов большой бета-талассемией, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии.

Таблица 2

Влияние ПА на показатели функции печени и обмен железа у больных бета-талассемией

Показатели	Нормальные величины	Больные большой формой бета-талассемии		
		3 – 7 сут.	2-3 мес.	12мес. и >
	110	50	45	40
Билирубин сыворотки (ммоль/л)	17.9±0.7	42.7±4.6 38±3.5*	43.4±3.1 24.4±2.68***	44.7±2.8 18.3±2.1***
Общий белок (г/л)	69.5±1.9	75.2±4.2 69.4±2.1*	73.4±2.2 67.3±3.5*	75.6±4.3 66.5±2.3*
АСТ (мкмоль/ч.мл)	0.29±0.02	0.64±0.09 0.62±0.1	0.63±0.07 0.47±0.04***	0.59±0.09 0.32±0.07***
АЛТ (мкмоль/ч.мл)	0.21±0.02	0.38±0.03 0.38±0.06	0.39±0.02 0.35±0.03***	0.38±0.04 0.25±0.04***
Щелочная фосфатаза	93.3±13.2	247.5±28.7 250.6±25.5	245.6±39.1 207±26.5 * **	212±33.5** 141±22.6 * **
Мочевина ммоль/л	6.1±1.3	3.62±0.3 3.2±0.2	3.81±0.4 4.8±0.3 * **	4.1±0.5 5.4±0.28* **

Примечание: в числителе приведены данные без ПА, в знаменателе – с применением ПА.

*- $p<0.05$ -0.001-показатель статистической достоверности представленных данных по сравнению с величинами полученными без применения ПА (в числителе);

** - $P<0.05$ -0.01- показатель статистической достоверности представленных данных по сравнению с исходными величинами.

Следует отметить, что такие показатели периферической крови, как пикноз, фрагментация ядер, вакуолизация цитоплазмы, токсическая зернистость лейкоцитов, свидетельствующих, как правило, о выраженной интоксикации у гематологических больных может быть затруднена. Недостаточно информативными являются также клинические симптомы болезни, в частности, утомляемость, головная боль, понижение аппетита, на-

рушения со стороны нервной системы, которые могут возникать в результате анемии, перегрузки организма железом, ведущих к дисфункциям многих органов и систем.

Таким образом, определение уровня СМ, ЦИК и ЛИИ является достаточно информативным показателем для оценки степени эндоинтоксикации. У больных большой формой бета-талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии, наблюдается значительное повышение концентрации маркеров интоксикации и биохимических показателей. Включение метода ПА в комплексную терапию данных пациентов способствует существенному улучшению токсикологических и биохимических параметров организма.

Литература

1. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Оценка эндогенной интоксикации у населения, проживающего в различных экологических условиях севера и северо-запада России. // Эфферентная терапия. 1998. №2. с. 50-56.
2. Неймарк А.И., Тютиков В.В. В кн. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении различных форм сепсиса. 93 с.
3. Саркисян А.П., Дуткевич И.Г., Селиванов Е.А. и др. Особенности диагностики и лечения эндотоксикозов у гематологических больных. // Эфферентная терапия, 2001, т. 7. №1.
4. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции. // Вест. Дерматол. Венерологии, 2001. №5. -с.40-43
5. Эндогенные интоксикации. Международный симпозиум: Тезисы докладов. Санкт-Петербург. 1994. 276 с.

THE MEANING OF ENDOINTOXICATION HAVE PATIENTS WITH ERYTHROBLASTIC ANEMIA

G.B. GADJIEV, I.E. BAYRAMALIBEYLI, A.A. RAGIMOV

Department of Transfusiology Clinical National Research Centre of Surgery. *Abrikosovsky per., 2, Moscow, Russia, 119874*

A.S. KIRILENKO, Yu.V. TARICHKO

Department of Hospital Surgery PFUR, *M.-Maklaya st., 8, Moscow, Russia, 117198*
Medical Department

The main ideas of this article is to establish the presence and the graduation of endointoxication which have patients with erythroblastic anemia having long therapy. The changing of concentration of main indicators.

Key words: erythroblastic anemia, endointoxication.