

© Н.Ю. КЕЛИНА, Н.В. БЕЗРУЧКО, Г.К. РУБЦОВ

nukelina@yandex.ru, bnv1976@rambler.ru, rubczoff.georgij@yandex.ru

УДК 61:577.1

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА:
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ И ОЦЕНКИ,
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ (аналитический обзор)**

АННОТАЦИЯ. Эндотоксикоз — это количественные и качественные изменения продуктов нарушенного метаболизма, распределенных в биологических средах организма. Маркерные биохимические тесты в мониторинге эндотоксикоза позволяют оценить и спрогнозировать степень нарушений обменных процессов в организме.

SUMMARY. Endotoxycose — quantitative and qualitative changes for the products violation of the metabolism, distribution in the biological environments of the organism. Markers biochemical tests in the monitoring of endotoxycose allow appraise and prognosis extant violations of exchange process in the organism.

*КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА. Эндотоксикоз, биохимические проявления, оценка, прогноз.
KEY WORDS. Endotoxycose, biochemical manifestation, assessment, prognosis.*

В оценке выраженности эндотоксикоза общепризнана актуальность исследования его биохимической составляющей, так как развитие эндогенной интоксикации сопровождается метаболическими нарушениями различной степени выраженности. При этом в жидкостях и тканях организма в нефизиологических концентрациях накапливаются промежуточные и конечные продукты нормального и нарушенного обмена веществ, которые оказывают токсическое влияние и вызывают дисфункцию различных органов и систем.

Общепринятым подходом к анализу биохимических проявлений выраженности эндотоксикоза является регистрация степени нарушений обменных процессов в организме. Биохимические лабораторные тесты не могут быть строго специфичными, но по результатам анализа можно сделать заключение о тяжести эндогенной интоксикации.

Такой подход характеризуется универсальностью, но современные потребности лабораторной практики требуют также методологического обоснования выбора маркерных экспресс-тестов, подтверждения их прогностической значимости на основе четких критериев информативности.

**Характеристика составляющих биохимических проявлений
выраженности эндотоксикоза, их прогностическая значимость**

Универсальным биохимическим маркером, отражающим уровень патологического белкового метаболизма, коррелирующим с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями метаболических нарушений при эндогенной интоксикации, считаются вещества средней молекулярной массы (ВСММ или молекулы средней массы — МСМ) [1-2].

Молекулы средней массы, по классификации М.Я. Малаховой [3], состоят из 2 групп соединений — веществ низкой и средней молекулярных масс (ВН и СММ) и олигопептидов (ОП), имеющих молекулярную массу менее 10 кДа.

ВН и СММ можно подразделить на два пула: катаболический и анаболический. Они распределяются в крови между белками-носителями плазмы, мицеллами липопротеидов разных классов плотности и гликокаликсом эритроцитов, способными транспортировать эти вещества. Как концентрация, так и распределение ВН и СММ между плазмой и эритроцитами, поддерживаются в организме на постоянном и индивидуальном уровне, зависящем в том числе от характера метаболизма. ОП включают в свой состав регуляторные пептиды (нейротензины, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, энкефалины и другие биологически активные вещества) и нерегуляторные пептиды (продукты протеолитической деградации плазменных и тканевых белков, поступившие в кровь в результате аутолиза, ишемии, гипоксии органов, процессов протеолиза) [4].

Накопление большой концентрации молекул средней массы и нарушение их распределения между плазмой и эритроцитами, а также нарушение их выведения почками, вызванное различными этиологическими факторами, приводят к развитию эндогенной интоксикации организма [5].

Эндогенная интоксикация, тяжесть которой служит мерой метаболического ответа организма на агрессивный фактор, сопровождается развитием неотложных состояний. Происходит активация нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов и других клеток, способных продуцировать активированные формы кислорода (АФК), могут создаваться предпосылки для развития окислительного стресса [6-8].

Активированные формы кислорода (АФК) выступают инициаторами интенсификации свободнорадикальных процессов в тканях и органах больного при критических состояниях любого генеза. Основные виды АФК исходно являются нормальными компонентами клеточного метаболизма и выполняют определенные биологические функции. Их реактивная агрессивность сдерживается антиоксидантной системой (АОС), присутствующей в любом живом организме, но в патологических условиях этот баланс нарушается в сторону неконтролируемой генерации реактивных оксигенирующих радикалов, что приводит к формированию оксидантно-антиоксидантного дисбаланса в развитии эндотоксикоза, в том числе повышению уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9].

Перекисное окисление — физиологичный этап воспаления, часть биологической функции поддержания «чистоты» внутренней среды многоклеточного организма. Нарботка и секреция клетками РСТ (нейтрофилы, моноциты, эндотелиальные клетки и макрофаги) АФК есть этап синдрома системного воспалительного ответа. Активация же синтеза клетками антиокислительных ферментов — это часть синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Антиоксидантами *in vivo* являются все вещества, которые предотвращают формирование эндогенных патогенов [10].

Характерно, что интенсивность процессов ПОЛ нарушается при многих патологических состояниях, сопровождающихся эндогенной интоксикацией организма. Процессы ПОЛ не относятся к специфическим, и их оценку необходимо проводить в комплексе с оценкой активности системы антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, в комплексе биохимических проявлений выраженности эндотоксикоза прогностически значимо, наряду с оценкой уровня молекул средней массы, изучение показателей оксидантной и антиоксидантной систем.

Обоснование методических подходов биохимической оценки выраженности эндотоксикоза

Сопоставляя применение различных методических подходов биохимической оценки выраженности эндотоксикоза, можно определить следующие основные тенденции их развития:

- разработка структурных основ организации биохимических анализов — одной из основных составляющих лабораторной информационной системы [11-12];
- применение статистических методов анализа полученных данных в динамике наблюдений для изучения их прогностической ценности [13-14];
- внедрение в практику методологии интерпретации выявленных особенностей конкретного клинико-биохимического материала на основе технологий визуализации и выбора оптимальных вариантов представления результатов мониторинга тяжести эндотоксикоза [15-16].

Потребности клинической практики диктуют необходимость того, что современная лабораторная медицина должна решать задачи разработки наиболее эффективных, безопасных и экономически обоснованных диагностических стратегий, способствуя выбору оптимального варианта в каждом конкретном клиническом случае [17-18].

Одним из основных методических подходов в клинико-биохимических исследованиях эндогенной интоксикации организма человека может служить математическое моделирование, предусматривающее выявление наиболее информативных качественных и количественных лабораторных критериев.

Под моделью понимается связь между многочисленными переменными, выраженная на языке различных математических уравнений и их систем. Теоретически рассчитанная модель сопоставляется с результатами клинико-биохимического мониторинга для устранения возможных расхождений [19].

В качестве методической основы биохимической оценки тяжести эндотоксикоза организма человека для объективизации выбора лабораторных показателей и построения модели метаболических реакций на интоксикацию, как правило, используются:

- разработка специализированной базы данных, необходимой для формализации и накопления сведений для решения конкретной практической задачи;
- отбор и ранжирование информативных показателей;
- получение ряда математических уравнений, описывающих связь между критерием состояния организма человека и набором наиболее информационно значимых показателей и составляющих базис клинико-биохимической модели эндогенной интоксикации;
- выбор оптимального уравнения и проверка его на независимой выборке группы обследованных людей.

Реализация описанных методических подходов биохимической оценки тяжести эндотоксикоза организма человека позволяет решать задачу разработки наиболее эффективных и обоснованных программ лабораторного обследования, способствуя выбору оптимального варианта в каждом конкретном случае.

На наш взгляд, анализ каскадности биохимических нарушений в организме в условиях эндогенной интоксикации с помощью математических методов исследования может быть полезен при создании прогностических комплексов в клинико-биохимическом мониторинге. Комплекс биохимических исследований должен включать в себя следующие блоки:

- изучение параметров катаболизма белка, антиоксидантной и оксидантной систем в крови;
- сопоставление динамики полученных данных с изменениями гематологических и клинико-биохимических тестов;
- оценка уровня эндотоксикоза с применением расчетных индексов;
- проведение многофакторного регрессионного анализа изучаемых параметров.

Комплекс стандартных гематологических и клинико-биохимических тестов в совокупности с индексными параметрами имеет ряд преимуществ перед регистрацией отдельных лабораторных тестов, позволяя более информативно проанализировать выраженность биохимических проявлений эндогенной интоксикации. Применение ряда расчетных индексов по биохимическим и гематологическим параметрам является одним из методологических подходов изучения патогенетических основ эндогенной интоксикации, направленных на выявление функциональных взаимосвязей и взаимозависимостей биохимических и гематологических параметров крови.

Достоинством индексных параметров является также возможность обобщить информацию по изучению широкого спектра определяемых клинико-лабораторных тестов — маркеров проявлений эндотоксикоза, представить результаты ее анализа в наглядном и доступном для практического использования виде, в том числе в виде шкалы диапазонов возможных отклонений от нормы.

Разработан критерий, позволяющий оценить совокупность вкладов отдельных параметров в нарушение метаболических процессов при эндотоксикозе, простой в расчете, использующий стандартные, доступные данные гематологических и клинико-биохимических тестов. Этот критерий позволяет выявить наличие отклонений от нормы клинико-биохимических тестов, показать их информационную значимость, а также может служить основой классификации степеней интоксикации. Преимуществом применения критерия является то, что его можно рассчитывать, исходя из диагностических возможностей конкретной лаборатории: он может быть адаптирован к перечню применяемых клинико-биохимических параметров [20].

Заключение. Эндотоксикоз — это количественные и качественные изменения продуктов нарушенного метаболизма, распределенных в биологических средах организма.

Выявление составляющих клинико-биохимической оценки для комплекса прогностических критериев выраженности эндотоксикоза, определение способов своевременной и информативной клинико-биохимической оценки проявлений эндогенной интоксикации является одной из фундаментальных научных проблем клинической биохимии. Актуален и практически значим выбор и обоснование объективного выявления степени тяжести эндогенной интоксикации на основе клинико-биохимических тестов, обобщенных в виде комплексного критерия, характеризующего эндогенную интоксикацию по совокупному вкладу отдельных параметров в нарушение метаболических процессов в организме.

Одним из важнейших аспектов решения рассматриваемой проблемы может служить разработка методики клинико-биохимической оценки эндотоксикоза с использованием критерия, характеризующего эндогенную интоксикацию по совокупному вкладу отдельных параметров в нарушение метаболических процессов в организме человека. Этот критерий позволяет провести разработку теоретических основ сопоставления чувствительности биохимических маркеров эндотоксикоза к его проявлениям на ранних стадиях клинико-лабораторного мониторинга.

В конечном итоге на основе данного критерия возможна оптимизация использования комплекса клинико-биохимических параметров при определении

выраженности эндотоксикоза и изучение их прогностической ценности для обоснования выбора программы клинико-биохимического мониторинга и оценки эндогенной интоксикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3-8.
2. Алабовский В.В., Василенко Д.В., Маслов А.И. и др. Сопоставление среднемолекулярных пептидов в плазме и сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 2. С. 21-25.
3. Малахова М.Я. Формирование биохимического понятия «субстрат эндогенной интоксикации» // Тез. Международного симпозиума «Эндогенные интоксикации». Санкт-Петербург, 1994. С. 38.
4. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Справочник / Под ред. А.И. Карпищенко. Санкт-Петербург: Интермедика, 2002. Т. 2. 600 с.
5. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А. Даниловой. СПб.: Питер, 2003. 736 с.
6. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 3. С. 27-31.
7. Часовских Н.Ю. Молекулярные механизмы апоптоза при окислительном стрессе: Автореф. дисс. ... д. мед. наук. Томск, 2009. 45 с.
8. Чистяков В.А. Биохимические механизмы неспецифической защиты от окислительного стресса: Автореф. дисс. ... д. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2011. 44 с.
9. Семенов В.Н., Пасечник И.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 1. С. 3-7.
10. Титов В.Н., Лисицын Д.М. Регуляция перекисного окисления *in vivo* как этапа воспаления. Олеиновая кислота, захватчики активных форм кислорода и антиоксиданты // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 6. С. 3-11.
11. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 4. С. 13-17.
12. Назаренко Г.И., Полубенцева Е.И., Кишкун А.А. и др. Практический опыт применения технологических карт для повышения эффективности использования лаборатории // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 10. С. 51-55.
13. Каменская В.Н., Каменская М.А., Болякина Г.К. и др. Методология доказательной медицины (evidence-based medicine) в клинической практике специалистов по медицине критических состояний (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии. 2000. № 2. С. 3-11.
14. Боженко В.К., Шишкин А.М. Многопараметрический анализ лабораторных показателей крови для получения прогностической информации // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 20.
15. Кобринский Б.А., Сухоруков В.С. Перспективы интеграции клинико-диагностических лабораторных данных в едином информационном поле // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 9. С. 17.
16. Лукашевич И.И., Савина М.И. Информативная система для оценки биохимических данных // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 9. С. 37.
17. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 240 с.
18. Кишкун А.А., Арсенин С.Л., Кольченко О.Л. Доказательная лабораторная медицина (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 5. С. 25-32.
19. Славин М.Б. Практика системного моделирования в медицине: Учебное пособие. М.: Медицина, 2002. 168 с.
20. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Эндотоксикоз: доказательные критерии биохимической оценки выраженности его проявлений при неотложной абдоминальной патологии: Монография. Ч. 2. Пенза: Изд-во ПГПУ, 2008. 241 с.