

УДК: 616-053.2

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕПСИСА И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ИХ КОРРЕКЦИИ

Шейман Б.С., Васильева Е.Г.

*Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины;
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ
Украины, г. Киев*

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, токсикометрические параметры эндотоксикоза, аутоиммунная и цитолитическая активность.

Введение

Острая почечная недостаточность (ОПН) у детей до настоящего времени продолжает оставаться актуальной проблемой интенсивной медицины и является предметом повышенного внимания клиницистов. В Украине ежегодно регистрируется 30–50 случаев ОПН у детей. [6].

Известно, что структура причин возникновения ОПН, во многом, зависит от возраста ребенка. Так у детей в возрасте от 1 мес до 3-х лет лидирующие позиции среди причин ОПН занимает гемолитико-уремический синдром (ГУС). У детей в возрасте от 3-7 лет ОПН, чаще всего, возникает на фоне лекарственного интерстициального нефрита и болезни Мошковица. Ведущими причинами ОПН у детей в возрасте от 7 до 17 лет являются системные васкулиты, подостро-злокачественное течение острого гломерулонефрита и шок различной этиологии. При этом среди причин общей заболеваемости ОПН более 50 % случаев приходится на ГУС. [5].

Известно, что течение большинства заболеваний и патологических состояний сопровождается накоплением в кровяном русле токсических субстанций с пос-

ледующим развитием эндотоксикоза, который негативно влияет на течение и ухудшает прогноз заболевания [3].

В медицинской литературе имеется большое количество сообщений о негативных проявлениях эндотоксикоза и аутоиммунных реакциях, которые возникают у больных в процессе развития заболевания [2, 4]. При этом, до настоящего времени остается неясным вопрос о наличии причинно-следственной связи между этими реакциями и эндотоксемией в целом, и у больных с ОПН в частности.

Вполне понятно, что решение этого вопроса является крайне важным в аспекте разработки подходов к терапии аутоиммунных реакций и должно может привести к повышению эффективности лечения заболевания в целом.

Цель работы

Изучить особенности проявлений эндотоксикоза, взаимосвязь между аутоиммунными реакциями и эндотоксемией у больных с ОПН для разработки подходов к детоксикационной и иммунооптимизирующей терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 3 мес. до 16 лет, у

печение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Все данные, распределение которых приближалось к нормальному, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); другие данные - как M и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Также проводили корреляционный анализ с определением парного коэффициента Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

Результаты исследований

Исследование аутоиммунных реакций

Результаты исследования показателей аутоиммунной активности (АА) цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС представлены на рис. 1.

Установлено, что у больных сепсисом все этапы острого периода заболе-

этом, наиболее высокие уровни АА цельной плазмы отмечались у этой группы больных на начальном этапе ОПН ($57,44 \pm 2,78$ %).

У больных с ГУС все этапы острого периода заболевания также сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При этом, наиболее высокие уровни АА цельной плазмы отмечались на этапе разгара ОПН ($62,62 \pm 5,5$ %).

Результаты исследования АА токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных стадиях ОПН представлены в табл. 1.

Установлено, что практически на всех этапах олигоанурической стадии ОПН у больных 1-ой группы (сепсис) наибольшей АА обладала фракция свободноциркулирующих эндотоксинов ($60,78 \pm 2,28$ %).

У больных 2-й группы (ГУС) наибольшие уровни АА были обнаружены также у фракции свободноциркулирующих эндотоксинов ($59,22 \pm 3,89$ %); а на этапе разгара олигоанурической стадии ОПН - у свободноциркулирующей и глобулиновой токсиннесущих фракций ($54,00 \pm 5,52$ % и $54,54 \pm 4,89$ % соответственно).

Результаты исследования уровня АА эндотоксинов с различными токсиметрическими характеристиками у больных обеих групп

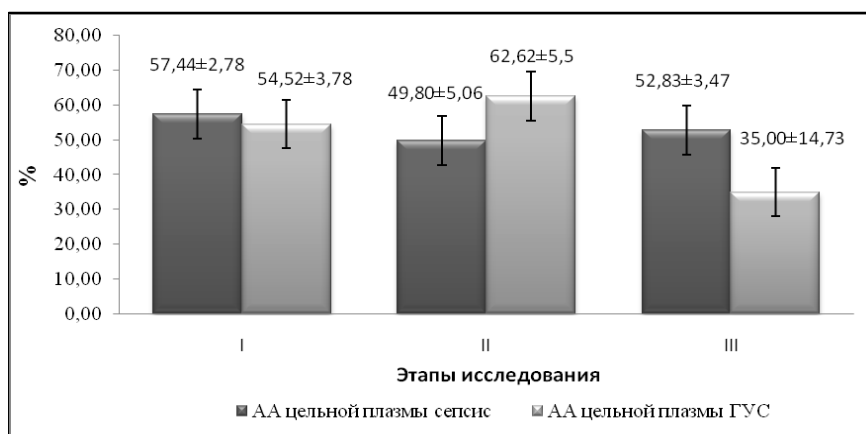


Рис. 1. Уровни АА цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС.

Примечание:

- 1) I-начальный этап олиго-анурической стадии ОПН;
- 2) II – этап разгара олиго-анурической стадии ОПН;
- 3) III – этап исхода ОПН.

вания сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При

Таблица 1

Уровни аутоиммунной активности токсиннесущих фракций крови у больных с сепсисом и ГУС на различных этапах исследования ($M \pm m$, %).

Токсиннесущие фракции плазмы крови	Нозологическая форма / Этапы исследования					
	Сепсис			ГУС		
	Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
Альбуминовая	44,81 ± 2,96	44,7 ± 4,76	40,5 ± 5,47	43,87 ± 3,63	41,31 ± 6,61	39,67 ± 9,43
Глобулиновая	56,81 ± 3,04	54,50 ± 3,1	48,92 ± 5,04	55,22 ± 4,57	54,54 ± 4,89	34,67 ± 9,44
Свободно-циркулирующая	60,78 ± 2,28	56,10 ± 3,98	56,00 ± 6,23	59,22 ± 3,83	54,00 ± 5,52	59,67 ± 7,15

Таблица 2

Уровни АА эндотоксинов с различными токсиметрическими характеристиками у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		Сепсис			ГУС		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	48,52 ± 3,44	43,50 ± 3,32	43,08 ± 4,70	50,26 ± 3,27	47,46 ± 3,72	42,67 ± 11,22
<10 нм		35,70 ± 2,99	34,40 ± 3,31	29,83 ± 3,44	34,74 ± 2,67	36,69 ± 5,60	28,00 ± 5,72
>200 нм		14,37 ± 4,65	28,20 ± 9,08	21,33 ± 8,25	24,65 ± 5,98	28,23 ± 9,09	06,67 ± 5,44
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	38,63 ± 2,79	37,60 ± 4,35	33,67 ± 4,45	41,13 ± 2,65	46,54 ± 2,92	29,67 ± 6,33
<10 нм		27,33 ± 2,70	23,40 ± 2,05	26,50 ± 3,74	29,35 ± 2,78	27,00 ± 3,01	23,67 ± 5,44
>200 нм		52,89 ± 4,35	44,10 ± 7,59	41,33 ± 7,47	48,13 ± 6,51	42,77 ± 8,65	30,67 ± 12,66
10-200 нм	Свободно-циркулирующие токсины	48,52 ± 3,44	56,10 ± 3,98	62,08 ± 2,86	59,22 ± 3,83	54,00 ± 5,52	59,67 ± 7,15
<10 нм		41,74 ± 2,53	35,40 ± 3,71	30,17 ± 2,45	38,35 ± 3,70	43,38 ± 4,65	37,00 ± 8,81
>200 нм		75,00 ± 4,54	62,50 ± 5,30	60,42 ± 6,22	54,35 ± 7,63	61,54 ± 7,00	41,67 ± 6,80

представлены в табл. 2.

Установлено, что на этапе начала и разгара ОПН АА свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем АА) у больных 1-й группы была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц >200 нм (75,00 ± 4,54 %, 62,50 ± 5,30 %, соответственно этапам); на этапе исхода - свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм (62,08 ± 2,86 % и 60,42 ± 6,22 % соответственно размерам эндотоксинов).

У детей 2-й группы, на этапе начала и исхода ОПН АА свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем АА) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (59,22 ± 3,83 % и 59,67 ± 7,15 %, соответственно этапам); на этапе разгара – глобу-

лин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (46,54 ± 2,92 %).

Исследование цитолитической активности (токсичности).

Результаты исследования показателей цитолитической активности лейкоцитов (ЦАЛ) или токсичности цельной плазмы крови у больных с сепсисом и ГУС, на различных этапах ОПН, представлены на рис. 2.

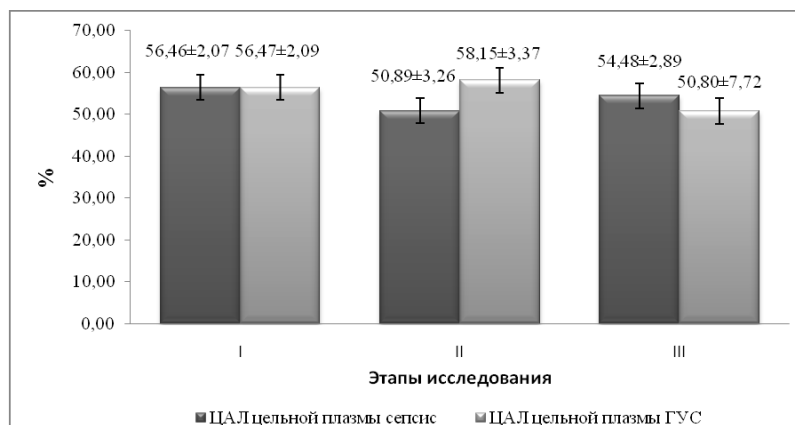


Рис. 2. Уровни ЦАЛ цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС.

Примечание:

- 1) I-начальный этап олиго-анурической стадии ОПН;
- 2) II – этап разгара олиго-анурической стадии ОПН;
- 3) III – этап исхода ОПН.

Таблица 3 дотоксинов с различными характеристиками у больных обеих групп представлены в табл. 4.

Уровни цитолитической активности токсиннесущих фракций крови у больных с сепсисом и ГУС, на различных этапах исследования (M ± m, %).

Токсиннесущие фракции плазмы крови	Нозологическая форма / Этапы исследования					
	Сепсис			ГУС		
	Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
Альбуминовая	60,38 ± 1,86	52,79 ± 3,74	54,54 ± 3,69	59,27 ± 2,17	58,45 ± 2,62	44,77 ± 4,88
Глобулиновая	53,06 ± 1,77	52,26 ± 3,65	47,55 ± 3,4	54,92 ± 2,4	50,55 ± 3,63	44,6 ± 0,78
Свободно-циркулирующая	61,46 ± 1,9	54,47 ± 4,21	57,57 ± 4,38	62,15 ± 2,55	57,29 ± 4,06	53,83 ± 6,21

Установлено, что цельная плазма крови у больных обеих групп на всех этапах ОПН, демонстрировала высокие уровни ЦАЛ (>40%). При этом, достоверных отличий между уровнем ЦАЛ цельной плазмы у больных 1-ой и 2-ой группы мы не выявили.

Результаты исследования ЦАЛ токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных этапах ОПН представлены в табл. 3.

Установлено, что на всех этапах ОПН у больных 1-й группы наибольшим уровнем ЦАЛ обладали свободноциркулирующие эндотоксины (61,46 ± 1,9%). У больных 2-й группы на этапах начала и исхода ОПН наибольшим уровнем ЦАЛ обладали свободноциркулирующие эндотоксины (62,15 ± 2,55% и 53,83 ± 6,21%, соответственно); на этапе разгара ОПН - альбуминовая токсиннесущая фракция (58,45 ± 2,62%).

Результаты исследования ЦАЛ эн-

дотоксинов (фракция с наибольшим уровнем ЦАЛ) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (61,46 ± 1,90% и 54,47 ± 4,21% соответственно этапам заболевания).

У больных 2-й группы на этапе начала и исхода ОПН ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем ЦАЛ) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (62,15 ± 2,55% и 53,83 ± 6,21% соответственно этапам заболевания); на этапе разгара - преимущественным накоплением альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (52,98 ± 3,73%).

Определение основного звена токсичности и аутоиммунной активности у больных с ОПН, развившейся на фоне сепсиса и ГУС

Результаты исследований представлены в табл. 5, 6.

Таблица 4

Уровни ЦАЛ эндотоксинов с различными характеристиками у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		Сепсис			ГУС		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	49,30 ± 2,35	45,73 ± 2,1	45,39 ± 3,37	54,78 ± 2,52	52,98 ± 3,73	47,00 ± 4,16
<10 нм		41,01 ± 1,62	42,90 ± 3,75	27,18 ± 3,25	39,55 ± 2,46	39,63 ± 2,68	36,63 ± 1,48
>200 нм		51,15 ± 4,47	40,91 ± 8,84	47,58 ± 6,96	40,93 ± 6,40	41,40 ± 7,89	18,47 ± 15,08
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	45,50 ± 2,53	33,85 ± 3,46	34,74 ± 2,63	44,43 ± 2,35	40,13 ± 2,97	32,33 ± 4,20
<10 нм		35,45 ± 2,15	34,68 ± 3,94	24,55 ± 3,45	34,34 ± 2,39	30,35 ± 3,44	17,87 ± 2,03
>200 нм		38,19 ± 4,99	43,26 ± 7,64	43,78 ± 5,10	43,41 ± 5,68	44,99 ± 6,04	44,60 ± 0,78
10-200 нм	Свободно-циркулирующие токсины	61,46 ± 1,90	54,47 ± 4,21	57,57 ± 4,38	62,15 ± 2,55	57,37 ± 4,00	53,83 ± 6,21
<10 нм		46,54 ± 2,47	34,68 ± 2,54	33,35 ± 2,80	42,63 ± 3,02	39,98 ± 3,08	32,40 ± 5,56
>200 нм		0,46 ± 0,02	0,50 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,48 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,04

Таблица 5

Характеристики основной биологической мишени (с наибольшим уровнем АА) у больных с ОПН на различных этапах исследования.

Нозологическая форма	Этап ОПН	Характеристики мишени	
		Токсиннесущая фракция	Размеры молекул/частиц эндотоксинов (нм)
Сепсис	Начальный	Свободноциркулирующая	>200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200
Сепсис	Разгар	Свободноциркулирующая	>200
ГУС		Глобулиновая	10-200
Сепсис	Исход	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	>200

Таблица 6

Характеристики основной биологической мишени (с наибольшим уровнем ЦАЛ) у больных с ОПН на различных этапах исследования.

Нозологическая форма	Этап ОПН	Характеристики мишени	
		Токсиннесущая фракция	Размеры молекул/частиц эндотоксинов (нм)
Сепсис	Начальный	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200
Сепсис	Разгар	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Альбуминовая	10-200
Сепсис	Исход	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200

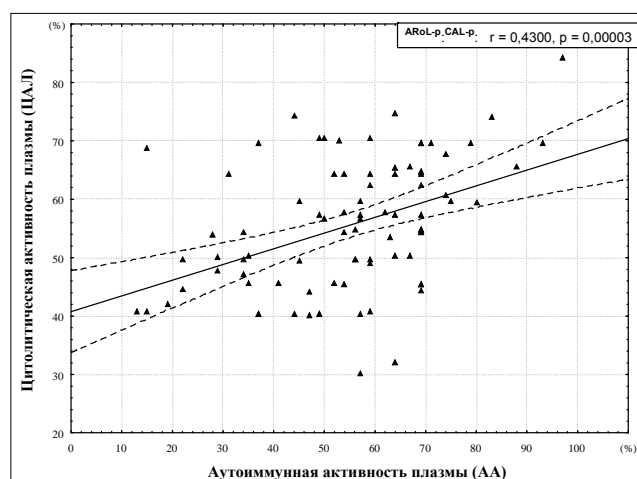


Рис. 3. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ плазмы крови у больных с ОПН.

Таким образом, полученные результаты позволяют указать на закономерности и особенности проявлений АА у больных с ОПН, и особенности ее проявлений в зависимости от нозологической формы заболевания. Закономерным является высокие уровни АА (тяжелая степень) с преимущественным накоплением в кровяном русле свободноциркулирующих эндотоксинов у больных с ОПН. При этом, особенностью проявления АА у пациентов с сепсисом на этапе начала и разгара ОПН является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм; на этапе исхода ОПН – 10-200 нм и >200 нм; у больных с ГУС – глобулин-ассоциированных эндо-

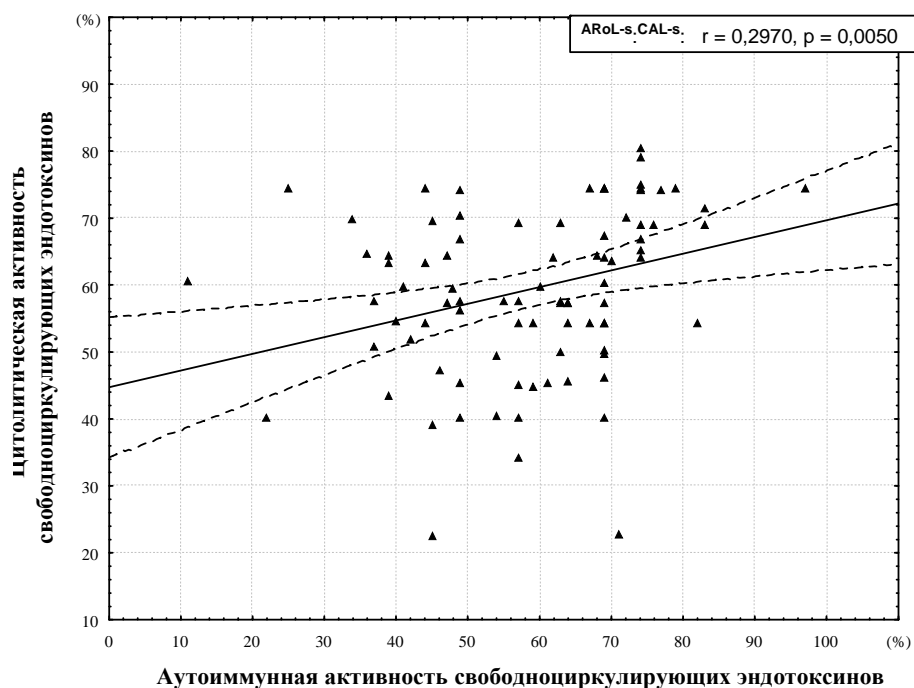


Рис. 4. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов у больных с ОПН.

токсинам, с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

Закономерностью проявлений ЦАЛ (токсичности) у больных с ОПН является высокие уровни токсичности с преимущественным накоплением в кровяном русле свободноциркулирующих эндотоксинов. При этом, особенностью проявления АА у пациентов с сепсисом на всех этапах ОПН является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм; у больных с ГУС – альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

Исследование корреляционных связей

Для исследования причин возникновения АА нами были проведен анализ корреляционной зависимости между токсиметрическими параметрами АА и ЦАЛ (рис. 3-6).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови у детей с ОПН ($r = +0.43$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА

и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов у детей с ОПН ($r = +0,30$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ глобулиновой токсинесущей фракции у детей с ОПН ($r = +0.43$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у детей с

ОПН ($r = +0.29$).

Выводы

Полученные результаты исследования позволяют сделать предварительные выводы:

1. Течение олиго-анурического периода ПН сопровождается развитием аутоиммунных реакций и эндотоксемии тяжелой степени.
2. Установлен ряд закономерностей и отличий в формировании АА у больных с сепсисом и ГУС. Так, высокие уровни АА, у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС обусловлены преимущественным накоплением свободноциркулирующих токсинов.

Особенностями формирования АА у пациентов с сепсисом и ГУС являются отличия в размерах частиц эндотоксинов. Так, у больных 1-ой группы определено преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе начала и разгара ОПН; и свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм, на этапе исхода

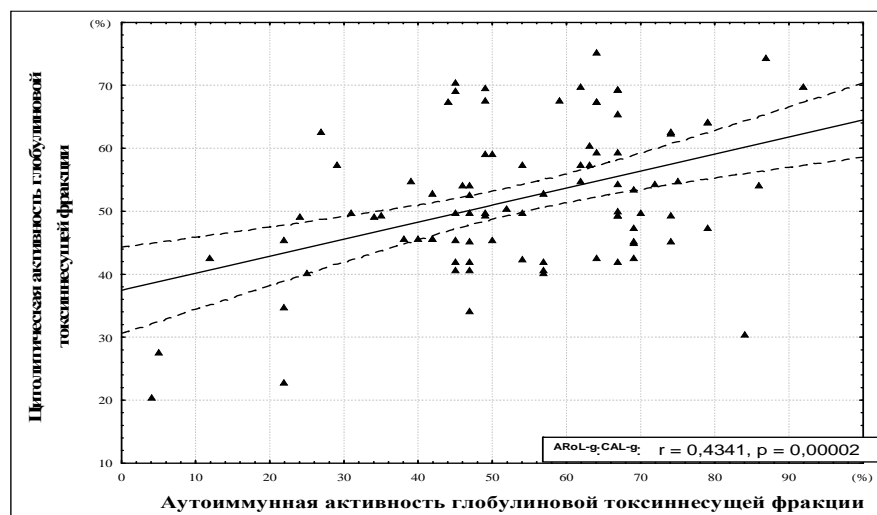


Рис. 5. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ глобулиновой токсиннесущей фракции у больных с ОПН.

ОПН. У больных с ГУС – глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

- Установлен ряд закономерностей и отличий в формировании ЦАЛ у больных с сепсисом и ГУС. Так, высокие уровни ЦАЛ, у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС обусловлены преимущественным накоплением свободно-циркулирующих токсинов. Особенности проявления ЦАЛ у пациентов с сепсисом является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (на всех этапах ОПН); у больных с ГУС – альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.
- Обнаружены достоверные прямые (позитивные) корреляционные зависимости между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови, отдельных токсиннесущих фракций плазмы крови и эндотоксинами, с различными характеристиками.

Полученные результаты позволяют предположить, что аутоиммунные реакции, которые наблюдаются у детей с сепсисом и ГУС, с наибольшей вероятнос-

тью, являются токсин-индуцированными и обусловлены накоплением в кровяном русле эндотоксинов. Можно полагать, что использование различных методов детоксикации, направленных на ускоренную элиминацию эндотоксинов из кровяного русла, должно позитивно влиять на проявления аутоиммунных реак-

ций и, тем самым, оказывать иммунооптимизирующее действие.

Результаты исследования характеристик повреждающих потенциалов (ЦАЛ и АА), эндотоксинов и токсиннесущих фракций плазмы крови позволят предположить, что использование элиминационных лечебных технологий (плазмафереза) позволят усилить детоксикационную терапию. Работа в данном направлении продолжается.

Литература

- Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. Методичні рекомендації. МОЗ України. Київ, 1998.-С.1-31.
- Вознюк В.В. Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах.// Журнал практичного лікаря.-2006.-№4.-С.27-33.
- Гаджиев Д.Б Эффективность плазмафереза для коррекции эндогенной интоксикации у больных с большой формой В-талассемии // Эфферентная терапия.-2006.-Т.12, № 1.- С. 33-36.
- Дранник Г.Н., Клиническая иммунология и аллергология. 2003, 604 с.
- Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. Л: Медици-

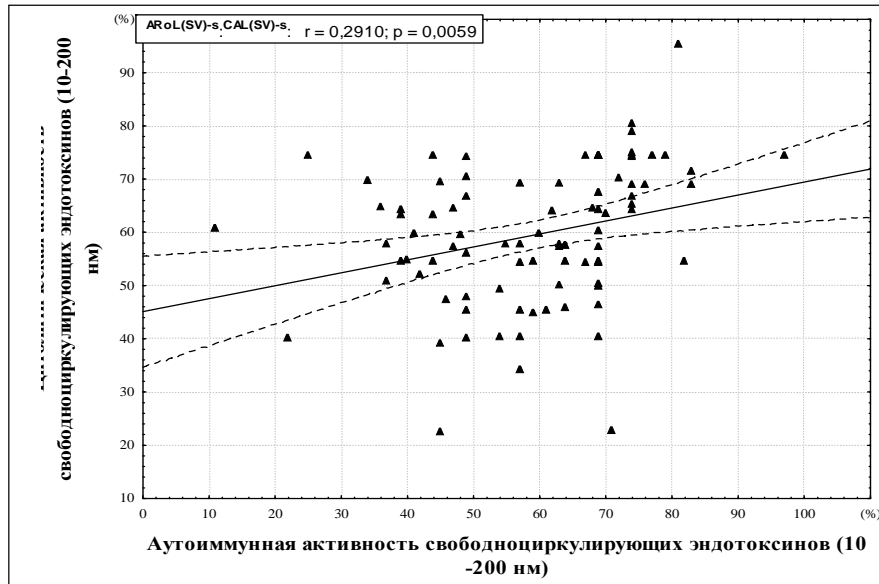


Рис. 6. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с ОПН.

на, 1991, 288 с.

6. Шейман Б.С., Багдасарова И.В., Ефименко Е.В., Волошина Н.А. Некоторые аспекты организации специализированной помощи детям с почечной недостаточностью в Украине // Совр. педиатрия. — 2004. — № 1. — С. 32-36.

Резюме

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЕНДОТОКСИКОЗА І АУТОІММУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ СЕПСИСУ І ГЕМОЛІТИКО-УРЕМІЧНОГО СИНДРОМУ. ПІДХОДИ ДО РІШЕННЯ ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Шейман Б.С., Васильева О.Г.

У роботі представлені особливості формування аутоімунних реакцій у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю на тлі гемолітико-уремічного синдрому і сепсису. Продемонстровані результати токсиметричних досліджень ендотоксемії: потенціали цитолітичної активності (токсичності) ендотоксинів, розміри частинок, розподіл їх в кров'яно-

му руслі. Досліджені аутоімунні реакції у хворих; проведений аналіз кореляційної залежності між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності цілісної плазми і її компонентів.

Ключові слова: аутоімунні реакції, токсиметричні параметри ендотоксикозу, аутоімунна і цитолітична активність.

Summary

FEATURES OF FORMING ENDOTOXICOSIS AND AUTORESPONSE AT PATIENTS WITH SHARP KIDNEY INSUFFICIENCY ON BACKGROUND OF SEPSIS AND HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. GOING NEAR DECISION OF QUESTION ABOUT POSSIBLE METHOD OF THEIR CORRECTION

Sheyman B.S., Vasylieva E.G.

The features of forming of autoimmune reactions are in-process presented for patients with a hemolytic-uremic syndrome and sepsis, acute kidney insufficiency. The results of toxicometrics researches of endotoxemia are shown: potentials of cytolytic activity of endotoxines, sizes of particles and molecules, distributing them in a bloody. The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the levels of autoimmune and cytolytic activity of whole plasma and its components.

Keywords: autoimmune reactions, toxicometry parameters of endotoxiosis, autoimmune and cytolytic activity.

Впервые поступила в редакцию 22.07.2009 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования