

Т.А. Шакаева

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПАРАМЕТРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА БЕЛКОВ, ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ

Государственная медицинская академия, г. Караганда

Последнее десятилетие ознаменовалось крупными научными достижениями в изучении фундаментальных проблем гастроэнтерологии, позволившими пересмотреть наши взгляды на этиологию и патогенез язвенной болезни (ЯБ), коренным образом улучшить результаты их диагностики и лечения. Заболевания гастродуоденальной зоны – ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки широко распространены среди населения, занимаемая в общей структуре заболеваний III-е место. Так, согласно статистическим материалам «Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1999 г.», распространенность ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки возросла с 1556,6 больного на 100000 населения в 1997 г. до 1611,3 больного на 100000 населения в 1999 г. Количество больных с желудочно-кишечными кровотечениями увеличилось с 28913 человек в 1990 г. до 64045 человек в 1999 г. По данным статистических материалов Агентства Республики Казахстан по делам здравоохранения, число заболеваний ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки увеличилось с 91,8 больного в 2000 г. до 94,7 больного в 2001 г. на 100000 населения.

Проблема прогнозирования ЯБ – этого распространенного, часто рецидивирующего и нередко прогрессирующего заболевания имеет большое практическое значение. Правильное предсказание дальнейшего клинического течения болезни дает возможность выбрать наиболее целесообразную тактику лечения. Однако крайне сложный патогенез болезни, включающий большое количество различных факторов, является причиной трудностей прогнозирования. Исследования [1, 2, 3] свидетельствуют о существенной роли состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в развитии заболевания.

В этой связи актуальной является оценка состояния процессов свободнорадикального окисления при ЯБ для поиска прогностических критериев течения патологического процесса.

Цель исследования: проведение анализа корреляционных взаимосвязей между параметрами окислительной модификации белков (ОМБ), ПОЛ, АОЗ, уровнем гемоглобина (МГ) при различном течении ЯБ в динамике лечения.

Материал и методы. Под наблюдением находились 118 больных (женщин – 40 (33,9%), мужчин – 78 (66,1%), в возрасте от 23 до 57 лет). Из них 72 больных (61,0%) – с неосложненным течением язвенной болезни (НЯБ), 46 больных (39%) – с осложненным течением язвенной болезни (ОЯБ). Длительность заболевания составила от 2 до 17 лет. Диагноз подтвержден рентгенологическим, эндоскопическим и морфологическим методами исследования.

Для проведения исследований у больных в утренние часы натощак проводился забор венозной крови. В качестве антикоагулянта использовали раствор гепарина. У больных с НЯБ забор крови осуществлялся до начала курса лечения, которое проводилось согласно «Стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» (1999), и в конце курса лечения. У больных с ОЯБ забор крови осуществлялся перед оперативным вмешательством (по поводу кровотечения, перфорации, пенетрации) и при выписке из стационара.

В комплекс специальных исследований входили следующие операции:

1. Определение интенсивности окислительной модификации белков по методу Е.Е. Дубининой и соавт. [4]. Результаты выражали в единицах оптической плотности на мл сыворотки (ед. опт. пл/мл).

2. Определение продуктов ПОЛ: содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме определяли по методу Э.Н. Коробейниковой (1989) [5], в эритроцитах – по М.С. Гончаренко и А.М. Латыповой (1985) [6], диеновые конъюгаты (ДК) в плазме определяли по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкородной (1983) [7], в эритроцитах ДК и кетодиены (КД) – по В.Н. Ушкаловой и Г.Д. Кадочниковой (1987) [8]. Для определения суммарных первичных продуктов (СПП), суммарных вторичных продуктов (СВП) и шиффовых оснований (ШО) в мембранах эритроцитов использовали методологический подход, предложенный Е.И. Львовской и соавт. (1991) [9]. Определение содержания среднемолекулярных пептидов (СМ) в эритроцитах определяли по методу А.Н. Ковалевского и О.Е. Нифантьева (1989) [10]. Скорость генерации оксида азота (NO) в плазме оценивали по уровню конечного продукта – нитрита по методу П.П. Голикова и соавт. [11]. Результаты выражали в мкмоль/л.

3. АОЗ оценивали по уровню каталазы (КАТ) в эритроцитах и плазме. Активность КАТ в эритроцитах определяли по методу М.А. Королюка и соавт. (1988) [12], а в плазме – по Aebi et al. (1968) [13], активность фермента выражали в мкМ H₂O₂/мл за 1 мин. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах определяли по методу С.И. Власовой и соавт. (1990) [14] и выражали в единицах активности/мл эритроцитов в 1 мин.

4. Уровень гемоглобинемии определяли гематоглотинационным тестом с помощью препарата «Диагностикума эритроцитарного для выявления гемоглобина иммуноглобулинового сухого». В сравнительных исследованиях этот метод имеет равноценную информационную значимость. Чувствительность колеблется в пределах 0,4-0,5 нг/мл (Т.В. Блинова, А.М. Поверенных, 1989).

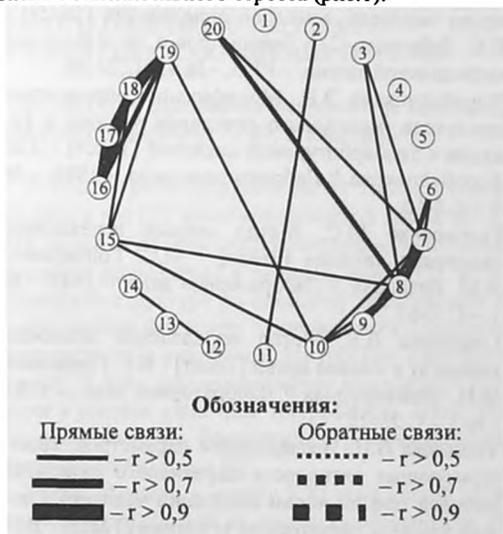
Полученные данные обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики, дискриминантного и факторного анализа [15,16].

Зависимость признаков оценивали по следующим степеням: высокая связь ($r = 0,7-0,9$), средняя связь ($r = 0,5-0,69$), слабая связь ($r = 0-0,49$).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ взаимосвязей показателей окислительного метаболизма при НЯБ до лечения свидетельствует о

том, что у больных с НЯБ устанавливаются прямые корреляционные связи между параметрами, характеризующими ПОЛ, ОМБ, АОЗ и уровнем МГ. Так, выявлен высокий коэффициент сопряженности между СПП и СВП ($r=0,9$), между КД и ШО также существуют положительные корреляционные связи ($r>0,7$), являющиеся индикаторами стойкого синдрома пероксидации.

Кроме того, выявлена высокая положительная корреляция между всеми компонентами ОМБ ($r=0,9$), что также указывает на наличие метаболических нарушений в крови больных НЯБ, обусловленных развитием окислительного стресса (рис.1).



Номер	Показатель
1	ВОЗРАСТ
2	МДА ЭР
3	МДА ПЛ
4	ДК ПЛ
5	ДК ЭР
6	КД
7	СПП
8	СВП
9	ШО
10	КАТ ЭР
11	КАТ ПЛ
12	ГПО
13	АДА
14	СМ
15	NO
16	ОМБ ₃₅₆
17	ОМБ ₃₇₀
18	ОМБ ₄₃₀
19	ОМБ ₃₃₀
20	МГ

Рис. 1. Корреляционные связи показателей окислительного метаболизма белков, липидов и антиоксидантной защиты при неосложненном течении язвенной болезни до лечения

В динамике лечения у больных НЯБ наблюдается некоторое изменение соотношений корреляционной зависимости определенных параметров, что выражается в усилении корреляционных связей, чаще средних ($r = 0,5-0,69$) между показателями продуктов

ПОЛ, ОМБ и АОЗ, что свидетельствует о вовлечении адапционных возможностей организма и развитием состояния гетеростаза (рис.2). Обращает на себя внимание сохраняющаяся после лечения высокая корреляционная зависимость продуктов ОМБ: ОМБ₃₅₆, ОМБ₃₇₀ ($r=0,9$), что, на наш взгляд, является прогностически неблагоприятным признаком.

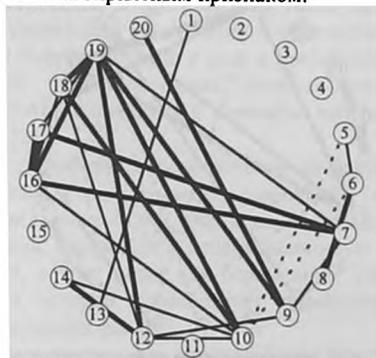


Рис. 2. Корреляционные связи показателей окислительного метаболизма белков, липидов и антиоксидантной защиты при неосложненном течении язвенной болезни в динамике лечения

Особенностью корреляционных взаимоотношений параметров окислительного метаболизма при ОЯБ (до лечения) заключается в несколько ином распределении зависимости. При этом сохраняются прямые высокие связи между звеньями ОМБ ($r=0,9$), продуктами ПОЛ: КД, СПП, СВП, ШО. Однако обращает на себя внимание, что в значительной степени увеличилось количество обратных связей, причем наибольшая связь ($r = 0,9$) наблюдается между уровнем МГ и КД, между звеньями АОЗ (рис.3). Это свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях в крови, обусловленных дальнейшим углублением напряженности компенсаторно-приспособительных процессов.

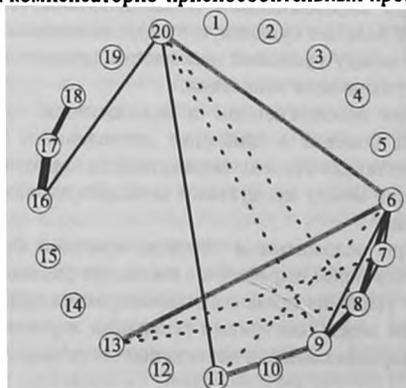


Рис. 3. Корреляционные связи показателей окислительного метаболизма белков, липидов и антиоксидантной защиты при осложненном течении язвенной болезни до лечения

Изучение корреляционных взаимоотношений при ОЯБ после лечения показало, что устанавливается высокая корреляционная зависимость между уровнем МГ и ДК плазмы (рис.4) и резко снижается доля прямых связей. Так, прямые корреляционные связи со-

храняются, в основном, между продуктами ПОЛ. Обратная взаимосвязь выявлена между NO и ДК плазмы и МГ. В целом, в исследуемой группе уменьшается степень количественных взаимосвязей между исследуемыми параметрами.

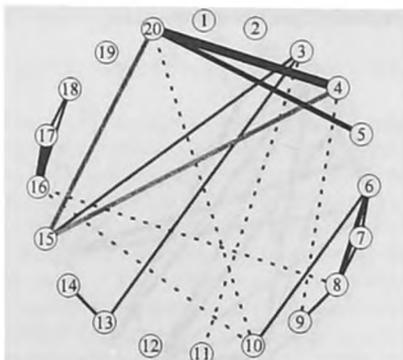


Рис. 4. Корреляционные связи показателей окислительного метаболизма белков, липидов и антиоксидантной защиты при осложненном течении язвенной болезни в динамике лечения

Таким образом, у больных ЯБ наблюдается активация ПОЛ, что документируется достоверным ростом продуктов, образующихся на разных этапах перекисного каскада: на стадии инициации (ДК, КД, СПП), пропации цепей окисления (МДА, СВП) и термации (ШО). Проведенный нами анализ корреляционных взаимосвязей показал, что система СРО отвечает достаточно выраженной напряженностью связанности при ЯБ, причем степень тяжести заболевания определяет рост напряжения в функционировании этой системы, изменяет сопряженность и взаимосвязь СРО-процессов.

Выводы

1. При неосложненном и осложненном течении язвенной болезни существуют корреляционные взаимосвязи между уровнями накопления продуктов свободнорадикального окисления.
2. При неосложненном и осложненном течении язвенной болезни в динамике исследования имеет место различная степень выраженности корреляционных связей между продуктами свободнорадикального окисления.
3. При осложненном течении язвенной болезни отмечается более выраженное смещение равновесия в сторону усиления процессов липопероксидации и разобщение между системами генерации и утилизации свободнорадикальных и перекисных метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Погромов А.П. Изменения в системе свободнорадикальные процессы - антиоксидантная защита при хронических гастродуоденальных заболеваниях [Текст] / А.П. Погромов, А.А. Стемоухов, И.Н. Шварц // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999. - № 4. - С.9-16.

2. Синдром эндогенной интоксикации при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и желчнокаменной болезни. Действие озонированного раствора [Текст] / Л.М. Бурмакова, Л.М. Пархименко, В.П. Пархименко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 2. - С.11-13.
3. Циммерман Я.С. Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения [Текст] / Я.С. Циммерман, И.И.Телянер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1998. - № 3. - С.35-40.
4. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения [Текст] / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров и др. // Вопросы медицинской химии. - 1995. - № 1. - С.24-26.
5. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Э.Н. Коробейникова // Лабораторное дело. - 1989. - № 7. - С.8-10.
6. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов [Текст] / М.С. Гончаренко, А.М. Латипова // Лабораторное дело. - 1985. - № 1. - С. 0-61.
7. Гаврилова В.Б. Метод определения диеновых конъюгатов в плазме крови [Текст] / В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С.23-25.
8. Ушкалова В.Н. Исследование параметров, характеризующих активность перекисного окисления липидов при изучении адаптации человека к новым климатографическим условиям [Текст] / В.Н. Ушкалова, Г.Д. Кадочникова // Биолотень экспериментальной биологии и медицины. - 1987. - № 5. - С.571-573.
9. Спектрометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов [Текст] / Е.И. Львовская, И.А. Волчегородский, С.Е. Шемьяков и др. // Вопросы медицинской химии. - 1991. - № 4. - С.93-99.
10. Ковалецкий А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средней массы [Текст] / А.Н. Ковалецкий, О.Е. Нифантьев // Лабораторное дело. - 1990. - № 10. - С.35-39.
11. NO синтаза в сыворотке [Текст] / П.П. Голиков, В.И. Картавенко и др. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1998. - № 1. - С.2-8.
12. Метод определения каталазы [Текст] / М.А. Королук, Л.И. Иванова и др. // Лабораторное дело. - 1988. - № 1. - С.16-19.
13. H. Aebi et al. Activity and stability catalase in blood and tissues of normal and acatalasemic mice [Text] / H. Aebi et al. // Biochem. Genet. - 1968, - Vol. 2. - P.245-257.
14. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей [Текст] / С.Н. Власова, Е.Н. Шабунина и др. // Лабораторное дело. - 1990. - № 8. - С.19-21.

15. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии [Текст] / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 175с.
16. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере [Текст]: для профессионалов / В. Боровиков. – Изд. 2-е. – СПб, Питер, 2003. – 688с.

А.И. Щинов, В.М. Борзунов,
Н.Н. Кузнецов, Г.И. Донцов, В.Н. Щинова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИЗЕНТЕРИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВОГО ПИЩЕВОГО ПРОДУКТА-ПРОБИОТИКА (СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ)

Уральская государственная медицинская академия, клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

В России регистрируется до 50 тыс. случаев шигеллёзов в год [5], причём летальность достигает 1,4% [28]. Более половины госпитализированных больных переносят заболевание в тяжёлой форме [2]. В этиологической структуре по-прежнему преобладают возбудители вида Флекснер, отличающиеся повышенной вирулентностью и полирезистентностью к антибиотикам [2]. У всех реконвалесцентов выявляются отклонения в составе кишечной микрофлоры. Более чем у 1/7 переболевших формируется реконвалесцентное бактерионосительство [9].

Таким образом, к началу XXI века нельзя назвать решёнными проблемы не только профилактики, но и лечения дизентерии.

Известно, что интоксикация является одним из ведущих клинических синдромов острой дизентерии. Причиной 20% летальных исходов при бактериальной дизентерии является инфекционно-токсический шок [28]. Лабораторные показатели эндогенной интоксикации, в частности, ВНиСММ (вещества низкой и средней молекулярной массы) объективно отражают ее выраженность при дизентерии Флекснера и могут быть использованы в качестве критерия оценки тяжести заболевания [17].

Общепризнанно, что дисбактериоз является неизбежным следствием дизентерии. Показано, что тяжесть и длительность течения дизентерии прямо коррелируют с глубиной дисбактериоза кишечника [8, 19, 20]. Антибактериальная терапия, губительно действуя на возбудителя, усугубляет кишечный дисбактериоз и связанные с ним нарушения иммунитета [7, 21]. Следовательно, нормализация флоры кишечника должна быть эффективным средством борьбы с эндогенной токсинемией [22, 23] и поддержания «чистоты» внутренней среды [16].

Как известно, оптимум pH среды для развития и роста шигелл составляет 7,2 [18]. При снижении pH среды до 6,8 шигеллы не выделяются [11]. По разным данным, у здоровых pH в толстом кишечнике около 5-6 [15] или 5,3-5,8 [4]. Адгезивные свойства лактобацилл [10], как и антагонистические, антибиотические свойства бифидобактерий [29,30] проявляются только в кислой среде.

Нами создан пробиотический пищевой продукт ацидофильный овсяный кисель-концентрат (АОКК), который содержит лактобактерии в количестве до 10⁹ КОЕ¹/мл [3]. Кисель приемлем на вкус, имеет улучшенный нутриентный и минеральный состав [27]. При его употреблении возможна быстрая, за двое суток, нормализация pH фекалий [26]. Нами также установлена корреляция pH фекалий и количества лактобацилл и бифидобактерий в кале и предложен способ первичной ориентировочной экспресс-диагностики дисбактериоза кишечника с помощью измерения pH фекалий [24].

Нами разработан способ лечения дисбактериозов, в том числе острых кишечных инфекций [14], основанный на приёме АОКК. Он не вызывает аллергии и осложнений, связанных с непереносимостью молока, безопасен, в том числе для беременных женщин и кормящих матерей, способствует нормализации кишечной микрофлоры [25].

С целью повышения эффективности терапии острых шигеллёзов нами в клинике инфекционных болезней Уральской медицинской академии проведена клиническая апробация ацидофильного овсяного киселя-концентрата как самостоятельного терапевтического средства при острой дизентерии. Задачами исследования были следующие: а) определение выраженности клинической симптоматики и лабораторных маркеров воспаления и эндогенной интоксикации у больных в остром периоде дизентерии и установление взаимосвязи этих показателей, б) исследование изучаемых показателей и уровня pH фекалий в динамике патологического процесса у пациентов, получавших стандартную антибактериальную терапию и диетическое лечение с применением АОКК и выявление корреляционной взаимосвязи между ними, в) сравнение эффективности двух способов лечения острой дизентерии.

Материал и методы исследования. В исследовании включались больные колитическим вариантом острой дизентерии средней степени тяжести. Опытная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу. Дизентерию Флекснер перенесли в опытной группе 80% больных, в группе контроля – 84%, в остальных случаях был установлен диагноз дизентерии Зонне. Таким образом, клиническая картина и этиологическая характеристика болезни в опытной группе и в контроле были идентичными.

Также идентичными в обеих группах были подходы к дезинтоксикационной и патогенетической терапии больных (ферменты, спазмолитики, вяжущие, регуляторы моторики, анальгетики). Контрольную группу составили 23 пациента, получавших стандартную антибактериальную терапию. Стартовым антибактериальным препаратом в 18 случаях был ципрофлоксацин. Терапия была продолжена в 9 случаях фуразолидоном, в 2 случаях – ампициллином, в 2 случаях – фталазолом, то есть, всего повторный курс антибактериальной терапии получили 13 больных контрольной группы. В 6 случаях для полной нормализации стула в качестве третьего курса после взятия контрольных бактериологических анализов назначался

¹ КОЕ – колониеобразующая единица