

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ЭНДОТОКСИКОЗА

С.Л. Пешев, А.Н. Чудайкин, Л.П. Пешев,
О.А. Фомина, О.Н. Пешева

Кафедра акушерства и гинекологии
Медицинский институт ГОУВПО «МГУ им. Н.П. Огарева»
ул. Ульянова, 26 А, Саранск, Россия, 430032
тел.: (8342) 354907

Исследована значимость биохимических показателей гомеостаза: общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации альбуминов, содержание малонового диальдегида (МДА), каталазы, сульфгидрильных групп в крови диагностики и определения уровня эндогенной интоксикации тяжести эндотоксикоза у беременных с хроническим тонзиллитом, кольпитом, у больных эктопией шейки матки (ЭШМ) и при дисфункциональных маточных кровотечениях (ДМК).

Ключевые слова: угрожающий аборт, хронический тонзиллит, эктопия шейки матки, кольпит, дисфункциональные маточные кровотечения; эндотоксикоз.

В последние годы в тематических изданиях активно обсуждается проблема эндотоксикоза при различных заболеваниях, включая акушерско-гинекологическую патологию [4, 5, 6]. Под термином «эндотоксикоз» принято понимать клинический синдром, возникающий в результате накопления в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов и протекающий стадийно: от начальной токсемии из первичного очага до эндогенной интоксикации различной степени выраженности, вплоть до полиорганной недостаточности.

Но, судя по данным литературы, в настоящее время нет единой точки зрения относительно важности биохимических показателей метаболического гомеостаза для диагностики и определения степени тяжести эндотоксикоза при различной патологии.

Одни авторы [1, 6] считают важнейшим маркером выраженности эндотоксикоза соотношение общей (ОКА) и эффективной (ЭКА) концентрации альбуминов, другие [2, 3] — интенсивность мембранных реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), третьи — разницу суммарной концентрации в крови SH-группы и их небелковой фракции [8].

Цель работы: исследование значимости определения ОКА, ЭКА, МДА, SH-групп, каталазы в крови для диагностики и выраженности эндотоксикоза при некоторых осложнениях беременности и гинекологических заболеваниях.

Материал и методы исследований. Обследованы 512 женщин, в том числе 107 беременных с угрожающим абортом, 113 — с хроническим тонзиллитом, 93 — с кольпитом, а также 111 гинекологических больных с эктопиями шейки матки и 88 — с дисфункциональными маточными кровотечениями на почве функциональной недостаточности желтого тела яичника.

Показатели нормы получены нами при обследовании 40 соматически здоровых женщин — добровольцев, 20 из которых были беременными.

Беременные были в возрасте 18—34 лет, пациентки остальных групп — 19—41 года.

О степени эндогенной интоксикации судили по РСА и ИТ, которые определяли по формулам: $РСА = ЭКА/ОКА$, $ИТ = ОКА/ЭКА-1$, где ОКА — общая концентрация альбуминов, ЭКА — эффективная концентрация альбуминов [6]. ОКА и ЭКА определяли в сыворотке крови флюоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 «Зонд» с использованием стандартного набора реактивов «Зонд-Альбумин» (Москва). Результаты выражены в усл. ед. [8].

Интенсивность мембранных реакций ПОЛ оценивали по содержанию вторичного продукта окисления — малонового диальдегида (МДА) отдельно в плазме и в эритроцитах [7]. Активность антиоксидантной защиты организма изучалась по содержанию в крови ключевого фермента каталазы [4].

Универсальным индикатором внутриклеточной интоксикации служили показатели общих тиоловых групп и их небелковой (свободной) фракции, по соотношению которых вычисляли индекс детоксикации (ИДТ) в усл. ед. [6].

Обследование больных проводили в динамике: до лечения, на 3, 5-е сутки стандартной для каждого вида патологии терапии и перед выпиской из стационара.

Все результаты статистически обработаны с использованием компьютерных прикладных программ.

Результаты исследований показали, что характер патологии существенным образом отражается на изучаемых параметрах гомеостаза.

Согласно полученным нами данным, при ДМК наблюдается повышение активности каталазы крови на 17,6% ($p < 0,05$), снижение суммарной концентрации сульфидгидрильных групп на 14,2% ($p < 0,05$), причем, на этом фоне отмечено относительное снижение — на 6,0% ($p < 0,05$) небелковых SH-групп и снижение ИДТ до 1,18 усл. ед., что свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях на макромолекулярном уровне.

В отличие от них, у больных эктопиями шейки матки констатировано снижение пероксидазной активности мембран эритроцитов на 12,4% ($p < 0,05$), гипоальбуминемия и, что особенно заметно, — уменьшение ЭКА в крови на 29,6% по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

При физиологической беременности, как нами установлено, достоверно увеличивается общее количество тио-групп в крови — на 24,4% по сравнению с нормой у небеременных, а также возрастает содержание белковосвязанных SH-групп на 14,6% против нормы у небеременных ($p > 0,05$). В результате таких модуляций крови ИДТ у беременных возрастает до 1,56, что, по-видимому, следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма матери на поступление в кровоток дериватов метаболизма от плода.

Параллельно наблюдается снижение ЭКА на 17,4% ($p < 0,05$) и, соответственно, возрастание ИТ до 0,91, т. е. более, чем в 1,5 раза по сравнению с аналогичным показателем у небеременных женщин.

Осложнение беременности угрожающим абортom вызывает патологическую активизацию реакций ПОЛ на фоне угнетения антиоксидантной защиты, что проявляется увеличением МДА в плазме на 10,3% ($p < 0,05$) и уменьшением каталазной активности крови на 12,3% ($p < 0,05$) против нормы. Синхронно наблюдается повышение ЭКА на 8,0% ($p < 0,05$) и, соответственно, РСА на 0,12 усл. ед.,

что также можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма матери, направленную на восстановление физиологического гомеостаза.

У беременных с хроническим тонзиллитом наиболее выраженные изменения наблюдаются в серосодержащих группировках — общее количество SH-групп снижено по сравнению с нормой на 15,5%, а белковосвязанных — на 16,0% ($p < 0,05$). Второе отличие заключается в выраженной гипоальбуминемии-ОКА на 10,9% ниже нормального показателя.

При кольпите у беременных отмечаются: патологическая активизация мембранных реакций ПОЛ-МДА в плазме повышается до $8,06 \pm 0,72$ ммоль/л (14,9% против нормы; $p < 0,05$), в эритроцитах на 10,4% ($p < 0,05$), при синхронном снижении активности каталазы, в среднем до $2172,4 \pm 202,4$ ммоль/мин/л, что ниже нормы на 10,2% ($p < 0,05$).

Существенные различия описываемых показателей эндотоксикоза наблюдались и в динамике лечения изучаемых видов патологии. У больных ДМК под влиянием дюфастона (лечение по стандартной схеме) концентрация МДА в плазме приходила к норме только на 9—11-й день, а ОКА оставалась ниже нормы на 6,8% ($p < 0,05$) даже перед выпиской больных из стационара.

Наиболее демонстративно на изменения метаболизма в динамике лечения данного контингента больных реагировали SH-группы, что подтверждалось колебаниями ИДТ: 1,18 усл. ед. до лечения, 1,25 усл. ед. — на 3-и сутки терапии, 1,75 усл. ед. — на 5-е сутки лечения и 1,38 усл. ед. — по окончании стационарного этапа лечения.

В процессе лечения кольпита (раствором гипохлорита натрия + инфракрасным лазерным излучением (ИКЛИ) 1 раз в день, курс 9—10 дней) модуляции реакций ПОЛ заключались в повышении МДА плазмы на 3-и сутки терапии на 5,6% ($p < 0,05$), с последующим стабильным снижением его уровня по сравнению с исходным на 11,4% ($p < 0,05$), начиная с 5-го дня лечения и до выписки больных из стационара.

Аналогичная картина отмечена и при анализе показателей МДА эритроцитов, содержание которого на 5-й день лечения достоверно снижалось на 14,3%, а по окончании курса терапии — на 22,4% по сравнению с исходным уровнем.

Параллельно зафиксировано повышение каталазной активности крови до $2442,5 \pm 178,3$ ммоль/мин./л — на 1,1% ($p > 0,05$) на 5-е сутки лечения с последующим повышением ее на 7,8% против исходного значения ($p < 0,05$).

Другая особенность гомеостаза у данной группы больных заключалась в активизации белоксинтетической функции печени в процессе лечения: содержание альбуминов в крови у них на 5-е сутки возросло на 10,9%, а по окончании терапии — на 13,7% по сравнению с первоначальным уровнем. При этом параллельно увеличивалась также ЭКА: на 38,0% и на 36,0% в соответствующие дни лечения. В результате ИТ к концу лечения снижался с 1,12 до 0,76, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии.

Но более чувствительными индикаторами уровня эндогенной интоксикации у данной группы больных являлись SH-группы, общее содержание которых в ди-

намике лечения начинало повышаться с 3-го дня на 7,6% ($p < 0,05$) и концу стационарного этапа увеличивалось на 26,4% ($p < 0,05$).

У беременных с угрожающим абортom наиболее значительные сдвиги отмечены в интенсивности реакций пероксидации: содержание МДА в плазме на 5-й день лечения снижалось на 11,7% ($p < 0,05$), по окончании курса терапии — на 10,5% ($p < 0,05$), а МДА в эритроцитах, наоборот, в те же сроки увеличивалось на 59,8% и, соответственно, на 46,2% ($p > 0,05$) в сравнении с показателями до лечения. В то же время антиоксидантная система, судя по каталазной активности крови, реагировала недостаточно адекватно — уровень каталазы на 5-е сутки лечения повысился только на 3,8% ($p > 0,05$), а по окончании терапии — на 9,7% ($p < 0,05$), что свидетельствовало о сохраняющемся дисбалансе мембранных реакций пероксидации. О выраженных метаболических нарушениях в организме матери при угрожающем абортe свидетельствовали и колебания концентраций SH-групп, увеличение которых на 9,5% ($p > 0,05$) наблюдалось только к окончанию лечения, причем, синхронно возрастало и количество белковосвязанных тио-групп — на 13,4% ($p < 0,05$). Поэтому ИДТ в процессе лечения практически не изменялся: до лечения он составлял 1,5 усл. ед., на 3-и сутки — 1,4 усл. ед., на 5-е сутки — 1,37 усл. ед., по окончании курса терапии — 1,47 усл. ед.

При хроническом тонзиллите у беременных существенные изменения метаболических реакций в динамике лечения (ИКЛИ — чрезкожно на небные миндалины + раствор гипохлорита натрия местно 1 раз в день; курс 8—10 дней) происходили в основном на мембранах эритроцитов и в печени. Уровень МДА эр. начинал снижаться на 5-й день лечения — на 15,8% ($p < 0,05$) и сохранялся таким до окончания терапии. Параллельно отмечалось повышение каталазной активности крови на 20,8% ($p < 0,05$), т. е. включались компенсаторные механизмы антиоксидантной защиты. Под влиянием лечения у этого контингента больных значительно возрастала синтетическая активность гепатоцитов: содержание альбуминов в крови увеличивалось на 17,6% против исходного уровня ($p < 0,05$). При этом ЭКА повышалась на 22,7% ($p < 0,05$) и, соответственно, ИТ снижался с 0,93 усл. ед. до 0,85 усл. ед., т. е. наблюдался saniрующий эффект.

В процессе лечения эктопий шейки матки (облучение ИКЛИ 1 раз в день + тампоны с раствором дерината-Na 0,25% ежедневно на 5 часов; курс 9—10 дней) у больных повышались общая и эффективная концентрации альбуминов, в среднем до $62,4 \pm 3,8\%$ и $43,5 \pm 3,5\%$, т.е. на 9,8% и 20,1% соответственно ($p < 0,05$); увеличивалось содержание в крови SH-групп на 18,6% ($p < 0,05$) и их небелковой (свободной) фракций — на 23,6% ($p < 0,05$), что указывало на повышение репаративных способностей тканей.

Обсуждение результатов. На основании проведенных исследований можно заключить, что развивающийся при различных заболеваниях эндотоксикоз осложняет течение болезни.

Длительная активация процессов свободнорадикального окисления, лежащая в основе патогенеза различных патологических состояний, в том числе опухолевых, воспалительных, сердечно-сосудистых, радиационных и т.п., приводит к раз-

виту синдрому ліпидної пероксидації, манифестує пошкодженням мембранних ліпідів, угнетенням ресинтезу АТФ, накопленням продуктів перекисної денатурації ліпідів і білків. Избыток ліпидних перекисей порушує фізико-хімічну структуру мембран кліток, інгібує їх ферментативні системи, інактивує цитоплазматическі ферменти, деполаризує ДНК, рашепляє АТФ і амінокислоти, знижує активність тиолових ферментів, знижує акцепторну здатність альбумінів, порушує активність SH-груп. Крім того, відбувається зниження антиоксидантної активності крові, зменшення ефективної концентрації альбуміна, підвищення рівня індексу токсичності плазми.

Проведені нами дослідження дозволяють визначити взаємозв'язок між характером патологічного процесу і змінами маркерів антиоксидантної системи захисту організму.

Більше того, виявлено, що рівень ендогенної інтоксикації залежить не тільки від характеру патології, але і від фізіологічного стану організму, в частині, вагітності. Застосування описаних методик дослідження дозволяє більш точно визначити патогенетичне ланка ендотоксикозу при різних патологіях і призначати адекватну комплексну терапію, включаючи антиоксиданти, гепатопротектори, при необхідності білкові компоненти крові і др. в цілях оптимізації проводимого лікування.

По наших даних, з перерахованих методів найбільш чутливим є метод визначення SH-груп в крові з наступним визначенням ІДТ, який дає можливість більш об'єктивно оцінювати ефективність проводимої терапії.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Антонова А.Н., Пешев С.Л., Фомина О.А. Функціональна активність альбумінів крові у жінок в нормі і при патології // Технічні і природні науки: проблеми, теорія, практика: міжвуз. зб. наук. тр. — Вип. ІХ. — Саранск: Ковчуг. тип. — 2009. — С. 186—187.
- [2] Барабой В.А., Сутковій Д.А. Окислюючо-антиоксидантний гомеостаз в нормі патології / Під ред. акад. АМН України Ю.А. Зозулі. — К.: Чорнобильінтерінформ, 1997. — 420 с.
- [3] Владимиров Ю.А. Свободні радикали і антиоксиданти // Вестник РАМН. — 1998. — № 2. — С. 3—7.
- [4] Власов А.П., Костин Л.В., Тарасова Т.В. і др. Активність фосфоліпази А₂, ПОЛ і їх фармакорекції при ендотоксикозі // International Journal on Immunorehabilitation. — 1999. — № 12 — С. 100—101.
- [5] Власов В.П., Ляліна Е.Л., Аширов Р.Р. і др. Патогенетичний підхід в терапії ендотоксикозу. В кн.: Здоров'я і освіта в ХХІ столітті: Матеріали ІV міжнародної науково-практичної конференції. — М., 2003 — С. 130—131.
- [6] Гаврилов В.Б., Бидуля М.М., Фурманчук Д.А. Зниження ефективної концентрації альбумінів як індикатор дисбалансу між накопленням і зв'язуванням токсинів в плазмі крові при ендогенній інтоксикації. — Альбумін сыворотки крові в клінічній медицині. — М.: Іриус, 1998. — С. 268—271.

- [7] *Киртичников А.А., Саксин А.А., Нынь Е.Н. и др.* Гемостатические нарушения при эндотоксикозе и их коррекция // Технические и естественные науки: проблема, теория, практика: межвуз. сб. науч. тр. — Вып. X. — Саранск: РНИИЦ, 2009. — С. 46—47.
- [8] *Пешев Л.П.* Синдром дезадаптации при угрожающем аборте: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1998. — 34 с.

BIOCHEMICAL INDICES OF ENDOTOXICOSIS

**S.L. Peshev, A.N. Chudaykin, L.P. Peshev,
O.A. Fomina, P.M. Saleh, O.N. Pesheva**

The Chair of Obstetrics and Gynecology/
Medical Institute of Mordovia N.P. Ogarev State University
Ulyanova str., 26 A., Saransk, Russia, 430032

We have studied the significance of biochemical indices of metabolic homeostasis: general (GAC) and efficient concentration of albumins, malonic aldehyde (MDA), catalase, SH-groups in blood to determine and diagnose endogenous intoxication degree in pregnant women with chronic tonsillitis, in imminent abortion women with colpitis; in patients with cervical uterine ectopia (CUE) and in dysfunctional uterine bleeding (DUB).

Key words: tonsillitis, imminent abortion, chronic tonsillitis, cervical uterine ectopia, colpitis, dysfunctional uterine bleeding, endotoxiosis.