

“флаг”, если превышаются заложенные для каждого аналита, в том числе и для ферментов, пределы индексов липемии, гемолиза, иктемии L, H, I. Эта технология позволяет стандартизировать преаналитический этап, улучшить качество сообщаемых результатов. Изготовители анализаторов и реагентов в инструкциях сообщают значения индексов сыворотки/плазмы и пределы значений их для каждого аналита в зависимости от используемого прибора и реагента.

Что касается других интерферентов, например каротиноидов, лекарств или их метаболитов, в тех случаях, когда они изменяют внешний вид образца, то сведений относительно визуальной оценки их присутствия в образцах, в том числе и при измерении каталитической активности ферментов, практически нет. Влияние лекарственных веществ на лабораторные исследования активности ферментов широко распространено из-за многочисленности как лекарственных средств, так и лабораторных тестов. Аналитическое влияние происходит в результате воздействия лекарственного средства или его метаболита на ход реакции, лежащей в основе принципа аналитической технологии. Чаще всего это воздействия гепатотоксических, нефротоксических, противосудорожных средств, пероральных контрацептивов. Возможны другие механизмы влияния лекарств. Например, биологическое влияние *in vivo* циклофосамида на холинэстеразу проявляется через механизм торможения фермента в плазме, что вызывает занижение результатов. Фенитоин вызывает завышение результатов при измерении каталитической концентрации γ -ГТ в плазме, что связано с индукцией фермента.

Сведения о влиянии различных лекарств представлены в Приложении Д упомянутого ГОСТа Р 53079-4.2008 [2].

Сведения об условиях хранения и стабильности ферментов в крови с различными антикоагулянтами, сыворотке и плазме представлены в Приложении Б [2] этого национального стандарта.

Особенности преаналитического этапа для каждого фермента для повседневного и экстренного анализа должны быть отражены в стандартных операционных процедурах в каждой лаборатории, так же как рекомендации по менеджменту образцов, в которых выявлена неправильно оформленная документация, интерференция и др.

Таким образом, для выполнения преаналитического этапа при измерении концентрации каталитической активности ферментов, позволяющего получить точные результаты, объективно отражающие состояние пациента, необходимо следо-

вать правилам и рекомендациям указанных выше стандартов, касающихся каждого звена этого этапа, необходима разработка стандартных операционных процедур для этих звеньев, стандартных инструкций для пациентов и врачей, планирующих анализы, стандартных операционных процедур для персонала, ответственного за взятие биоматериала, его обработку, транспортировку и хранение до лаборатории и внутри лаборатории, пособий с описанием факторов, влияющих на результаты при выполнении конкретных аналитических технологий и использовании конкретных анализаторов, критериев и подходов к выявлению дефектных образцов и их выбраковке.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ Р ИСО 15189 – 2009. Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности. П. 5.4. Преаналитические процедуры. – М.: Стандартинформ, 2010.
2. ГОСТ Р 53079.4 – 2008. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Ч. 4. Правила ведения преаналитического этапа. – М.: Стандартинформ, 2009.
3. ГОСТ Р ИСО 6710 – 2009. Контейнеры для сбора образцов венозной крови одноразовые. Технические требования и методы испытаний. – М.: Стандартинформ, 2009.
4. Гудер В. Г., Нарайанан С., Виссер Г., Цавта Б. Диагностические пробы: от пациента до лаборатории. Влияние преаналитических факторов на качество результатов лабораторных исследований: Пер. с англ. В. В. Меньшикова. – М., 2010.
5. Кондрашева Е. А. // Клини. лаб. диагн. – 2010. – № 9. – С. 41.
6. Da Fonseca-Wollheim F., Guder W., Schmitt Y. M. et al. [http://www.diagnosticsample.com/introduction.php3?lang=en/...](http://www.diagnosticsample.com/introduction.php3?lang=en/)
7. Guder W. G., Schmitt Y. et al. Применение антикоагулянтов в клинических лабораторных исследованиях: Пер. с англ. В. В. Меньшикова. – М., 2002.
8. Lippi G., Banfo G., Buttarello M. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2007. – Vol. 45. – P. 728–736.
9. Plebani M., Carraro P. // Clin. Chem. – 1997. – Vol. 43. – P. 1348–1351.
10. Schumann G., Cannali F., Jorgensen P. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48. – P. 5.
11. Serum Indices: Reduction of clinical errors in laboratory medicine. Going straight for the answer. Roche Diagnostics GmbH. 2007. www.roche.com.
12. Thomas L. // *Clinical laboratory diagnostics* / Ed. L. Thomas. – Frankfurt/Main, 1998. – P. 29–100.

Поступила 07.12.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.33/34-036.12-053.2-092:612.015.31-074

Н. А. Соколова, М. И. Савина, Г. Л. Карян, Ю. Г. Мухина

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ИМЕЮЩИХ РАЗЛИЧНУЮ МАССУ ТЕЛА

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет, Москва

Цель исследования – изучить особенности изменений показателей минерального обмена при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей различного возраста с нормальной и избыточной в разной степени массой тела. Обследовано 127 детей в возрасте от 6 до 15 лет, у которых были выявлены хронические гастродуоденит, панкреатит, холестит. Концентрацию биоэлементов в плазме крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. В ходе исследования установлено повышение концентрации молибдена в 4,3 раза, хрома в 8,4 раза и селена в 1,36 раза. Выявленный биоэлементный дисбаланс оказывает влияние на общее состояние здоровья детей, течение заболевания и должен учитываться при проведении терапии, направленной на коррекцию минерального обмена.

Ключевые слова: хром, молибден, селен, масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, дети

N.A. Sokolova, M.I. Savina, G.L. Karyan, Yu.G. Mukhina

THE ALTERATION OF CONCENTRATION OF ESSENTIAL MICROELEMENTS IN BLOOD PLASMA IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF GASTROINTESTINAL TRACT AND HAVING DIFFERENT BODY MASS.

The article deals with the characteristics of alterations of mineral metabolism indicators in children of various age with chronic diseases of gastrointestinal tract and having body mass of normal and different surplus degrees. The sample consisted of 127 children aged from 6 to 15 years with chronic gastroduodenitis, pancreatitis and cholecystitis. The concentration of bioelements in plasma was determined using the technique of mass spectrometry with inductively coupled plasma. The study established the increase of concentration of molybdenum 4.3 times, chrome - 8.4 times and selenium - 1.36 times. The revealed bioelemental imbalance impacts the overall health of children and course of disease and hence has to be accounted in case of application of treatment targeted to the correction of mineral metabolism.

Key words: chrome, molybdenum, selenium, mass spectrometry with inductively coupled plasma, chronic disease, gastrointestinal tract.

Введение. В последние годы имеется отчетливая тенденция к росту гастроэнтерологической патологии у детей. По данным Всероссийской диспансеризации детского населения 2002 г. заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают 2-е место в структуре детской заболеваемости после заболеваний органов дыхания.

Для большинства микроэлементов (МЭ) основными регуляторными механизмами гомеостаза являются процессы всасывания, преимущественно из ЖКТ. Любые нарушения функций органов пищеварения, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции, ведут к дисбалансу биоэлементного состава организма.

Исследований, посвященных обмену биоэлементов при заболеваниях ЖКТ, проводилось мало, а при сопутствующих патологиях других систем организма их практически нет. Сказанное выше стало предпосылкой для появления нашей работы.

Цель работы – оценить изменения показателей минерального обмена при хронических заболеваниях ЖКТ у детей разного возраста с нормальной и избыточной массой тела.

Материалы и методы. Обследовано 127 детей, которые находились в ДГКБ № 13 в связи с обострением основного заболевания ЖКТ. У 84,5% детей, включенных в исследование, был хронический гастродуоденит, у 92,8% – хронический панкреатит, у 84,4% – хронический холецистит. Все дети в зависимости от возраста и антропометрических данных были разделены на 6 групп: дети с ожирением II степени ($n = 18$, средний возраст $k = 13,0 \pm 1,4$ года), с ожирением I степени ($n = 22$, $k = 13,4 \pm 1,1$), с избыточной массой тела ($n = 22$, $k = 12,5 \pm 1,4$), с нормальной массой тела ($n = 25$, $k = 13,2 \pm 1,3$), с избыточной массой тела ($n = 20$, $k = 9,0 \pm 1,2$), с нормальной массой тела ($n = 20$, $k = 7,7 \pm 1,5$).

Для определения концентрации биоэлементов в плазме крови использовали метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой [19].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы статистической обработки материала Statistica (версия 6.0) с помощью вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины [4]. Статистически значимым считали значение при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У всех детей независимо от возраста и массы тела зарегистрировано повышение уровня эссенциальных биоэлементов. Концентрация молибдена в среднем повышена в 4,3 раза, хрома – в среднем в 8,4 раза (рис. 1, 2), а селена – в 1,36 раза (рис. 3, 4).

Потребность в хrome у взрослых и детей старше 7 лет составляет 50–200 мкг/сут [6, 7]. Известно, что хром потенцирует действие инсулина, являясь частью органического комплекса – фактора толерантности к глюкозе (ФТГ). Пере-

носчиком хрома в крови является трансферрин. Поступление хрома в клетки осуществляется за счет образующегося комплекса трансферрин (Cr) – трансферриновый рецептор на мембране клетки. После стимуляции инсулином в инсулинчувствительных клетках выявляется комплекс трансферрин (Cr)–рецептор [8]. В клетке свободный хром захватывается ФТГ, что ведет к активации последнего. Предполагается, что ФТГ(Cr) связывается с β -субъединицей инсулинового



Рис. 1. Средняя концентрация Cr и Mo у детей в возрасте 11–15 лет в группах с нормальной (а), избыточной (б) массой тела, ожирением I (в) и II (z) степени.

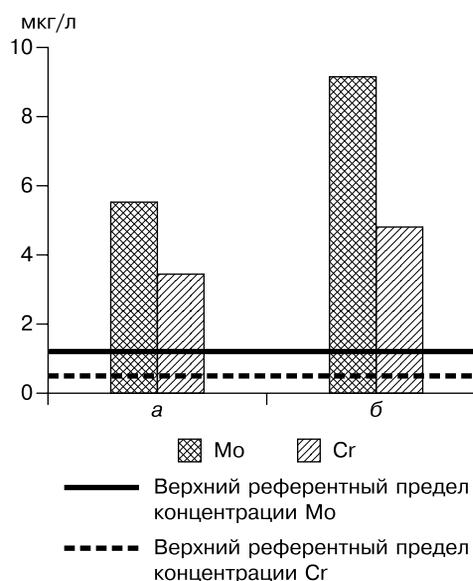


Рис. 2. Средняя концентрация Cr и Mo у детей 6–10 лет в группах с нормальной (а) и избыточной (б) массой тела. Обозначения те же, что на рис. 1.

Для корреспонденции:

Соколова Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент каф. клин. лаб. диагн. фак. усовершенствования врачей
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 434-61-45
 E-mail: sokolova.nat@mail.ru



Рис. 3. Средняя концентрация Se у детей в возрасте 11–15 лет в группах с нормальной (а), избыточной (б) массой тела, ожирением I (в) и II (г) степени.



Рис. 4. Средняя концентрация Se у детей в возрасте 6–10 лет в группах с нормальной (а) и избыточной (б) массой тела.

Обозначения те же, что на рис. 3.

рецептора, усиливая ее тирозин-киназную активность [3]. Результатом этого процесса является потенцирование действия инсулина [18, 20]. Известно, что хром ингибирует фосфотирозинфосфатазу, фермент, который катализирует процесс дефосфорилирования инсулинового рецептора. Баланс между фосфатазной и киназной активностями ферментов модулирует работу рецептора и соответственно транспорт глюкозы в клетки. Кроме того, считается, что хром, усиливает связывание инсулина рецепторами, увеличивает количество инсулиновых рецепторов на поверхности клетки, а также процессы интернализации инсулиновых рецепторов [6]. Недостаточность хрома в организме ассоциируется с повышением риска развития нарушения толерантности к глюкозе вплоть до сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний [3, 5, 11].

В организме молибден накапливается преимущественно в печени, почках, коже. Экскреция осуществляется через мочевыделительную и пищеварительную системы. Известно, что обмен молибдена тесно взаимосвязан с балансом микрофлоры кишечника [2]. В токе крови молибден переносится α_2 -макроглобулином, а также транспортируется эритроцитами, связываясь с мембранным белком спектрином [13]. Молибден является кофактором нескольких ферментов (ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, сульфитоксидазы). Ксантиноксидаза катализирует процесс окисления гипоксантина и ксантина, что у человека является завершающей стадией пуринового обмена [15]. Молибден отличается сравнительно низкой токсичностью. У животных описано заболевание, развивающееся при повышенном поступлении молибдена, которое характеризуется вторичным дефицитом меди и хрома. при этом состоянии наблюдаются выраженные изменения углеводного и липидного обмена [10].

Хром и молибден при поступлении в количествах, превышающих естественную потребность, могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние органов, систем и функций организма, в том числе и на органы пищеварения. Соединения хрома при пероральном поступлении вызывают раздражение и воспаление с гиперплазией клеток и гипертрофией слизистой оболочки кишечника, усиление его секреторной и моторной функций. Симптомы отравления молибденом как при пероральном, так и при парентеральном пути поступления наиболее отчетливо проявляются в ЖКТ и заключаются в раздражении, нарушении переваривающей функции, некротических изменениях в слизистой оболочке и подслизистом слое стенки кишечника [3]. Было установлено, что хром и молибден оказывают выраженное токсическое влияние на функцию пищеварения в виде местного и резорбтивного эффектов. Местный токсический эффект хрома проявлялся раздражением слизистой оболочки тонкой кишки с усиленной продукцией ферментов энтероцитами и нарушением мембранного пищеварения в виде снижения активности кишечных ферментов и торможения процесса гидролиза мальтозы, а эффект молибдена – нарушением мембранного пищеварения с выраженным снижением активности мальтазы и кишечной амилазы в мембранной фракции ферментов. Резорбтивный токсический эффект как хрома, так и молибдена проявлялся нарушением функциональной активности поджелудочной железы (снижение активности панкреатических ферментов: амилазы, липазы, трипсина в полостной фракции) [3].

При наличии воспалительного процесса в ЖКТ на первом этапе наблюдается дисбаланс эссенциальных МЭ, который сопровождается повышением концентрации хрома; эти изменения сохраняются и при присоединении других нарушений; отмечено также стимулирующее влияние хрома на кислотообразование [1]. Вероятно, увеличение проницаемости слизистой ЖКТ для хрома при воспалительном процессе ведет к его накоплению в организме. В дальнейшем хром становится фактором, поддерживающим этот процесс, поскольку, как показано в опытах на животных, этот биоэлемент оказывает выраженное токсическое действие как на слизистую ЖКТ, так и на поджелудочную железу, таким образом, замыкается порочный круг. С другой стороны, в нашем исследовании у детей, кроме заболеваний ЖКТ, была избыточная в той или иной степени масса тела. а также начальные изменения углеводного обмена, поэтому зарегистрированное у них увеличение концентрации хрома может носить компенсаторный характер с целью поддержания нормального уровня глюкозы в крови. Концентрация глюкозы в крови – одна из важнейших гомеостатических констант в организме, поэтому могут использоваться все возможные резервы для сохранения ее в определенном диапазоне, в том числе и за счет увеличения концентрации хрома как части фактора толерантности к глюкозе.

Увеличение концентрации молибдена, выявленное в нашем исследовании, также может быть следствием повышения проницаемости для него слизистой при воспалении. В дальнейшем этот биоэлемент оказывает токсическое воздействие на систему пищеварения. В экспериментах на животных показано, что молибден обладает большим отрицательным влиянием на ЖКТ, чем хром, поскольку проявляет свои свойства при любом способе введения и в небольших дозах, при этом отмечается более выраженный эффект угнетения мальтазы [3].

Выявлено патологическое действие повышенной концентрации молибдена на липидный обмен. В опытах на крысах зарегистрированы следующие изменения: увеличение концентрации общих липидов на 30%, повышение уровня триглицеридов на 15%, а общего холестерина – на 200% по сравнению с контрольной группой животных [12]. У большинства обследованных детей имеются нарушения липидного обмена, которые могут усугубляться при наличии повышенного уровня молибдена в организме.

Другим эссенциальным элементом, повышение уровня которого наблюдалось во всех группах пациентов, является селен. Данный МЭ представляет собой неметалл и является структурной частью 21-й аминокислоты – селеноцистеина [17]. У млекопитающих в настоящее время известно 7 типов селеноцистеиносодержащих белков. Большинство данных ферментов – это часть защитной антиоксидантной системы организма [14]. Семейство глутатионпероксидаз – это селеноцистеинсодержащие белки. Глутатионпероксидаза ЖКТ (GI-GPx) млекопитающих – это цитозольный фермент, экспрессирующийся только в клетках слизистой оболочки ЖКТ, а у человека также и в печени [16]. Основная функция этого фермента – создание первичного барьера, препятствующего всасыванию гидроперекисей, образующихся в процессе пищеварения. Жизненно важную роль GI-GPx подтверждает необычная стабильность мРНК этого фермента в условиях дефицита селена в организме: небольшое количество GI-GPx определяется даже тогда, когда все другие белки – члены этого семейства уже отсутствуют [22]. При восстановлении поступления селена в культуре клеток первым восстанавливается до нормального уровня количество и активность именно GI-GPx. По мнению К. Wingleg и соавт. [21], такие особенности позволяют занять GI-GPx первое место в иерархии селенопротеинов и подтверждают жизненно важную роль этого фермента для ЖКТ [21]. В опытах на мышах при нокаутировании у них гена, кодирующего GI-GPx, было показано, что отсутствие в клетках слизистой ЖКТ GI-GPx ведет к развитию острого воспалительного процесса, который со временем переходит в хроническую стадию [9].

Повышенная концентрация селена в плазме крови может быть проявлением защитной реакции организма, поскольку при воспалительном процессе всегда генерируется большое количество активных форм кислорода, свободных радикалов, перекисей и гидроперекисей. Возможно, в связи с усилением слущивания эпителия слизистой оболочки в ходе воспалительного процесса в ЖКТ наблюдается постоянная потеря GI-GPx, поэтому требуется повышенное количество селена для синтеза новых молекул данного фермента.

Заключение. Таким образом, нами было установлено повышение концентрации молибдена, хрома и селена в плазме крови детей, страдающих хроническими заболеваниями ЖКТ, с различной массой тела в возрасте от 6 до 15 лет. Выявленный биоэлементный дисбаланс оказывает влияние на общее состояние детей, течение заболевания и должен учитываться при проведении терапии, направленной на коррекцию минерального обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анненкова Т. А. Клинико-морфологические особенности хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при развитии микроэлементного дисбаланса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1999.
2. Громова О. А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. – М., 2001.
3. Здольник Т. Д., Шустаев Л. В. // Гиг. и сан. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
4. Ланач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев, 2000.
5. Anderson R. A. // Sci. Total Environ. – 1989. – Vol. 86, N 1–2. – P. 75–81.
6. Anderson R. A. // J. Am. Coll. Nutr. – 1996. – Vol. 16, N 3. – P. 79–84.
7. Anderson R. A. // J. Am. Coll. Nutr. – 1998. – Vol. 17, N 9. – P. 548–555.
8. Cefalu W. T., Hu F. B. // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 2741–2751.
9. Chu F. F., Esworthy R. S., Doroshov J. H. // Free Rad. Biol. Med. – 2004. – Vol. 36, N 12. – P. 1481–1495.
10. Frank A., Danielsson R., Jones B. // Sci. Total Environ. – 2000. – Vol. 249, N 1–3. – P. 143–170.
11. Hummel M., Standl E., Schnell O. // Horm. Metab. Res. – 2007. – Vol. 39, N 10. – P. 743–751.
12. Ivanov V. N., Anikina L. V., Khyshiktuev B. S. // 10-th International Symposium on Trace Element in Man and Animal (TEMA): Book of Abstracts. – Evian, France, 1999. – P. 21.
13. Lener J., Bibr B. // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol. – 1984. – Vol. 28, N 4. – P. 405–419.
14. Lescure A., Gautheret D., Carbon P., Krol A. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 53. – P. 38147–38154.
15. Moriwaki Y., Yamamoto T., Higashino K. // Histol. Histopathol. – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 1321–1340.
16. Saito Y., Hayashi T., Tanaka A. et al. // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, N 5. – P. 2866–2871.
17. Stadtman T. C. // Annu. Rev. Biochem. – 1996. – Vol. 65. – P. 83–100.
18. Vanhoe H., Versieck J., Moens L., Dams R. // Trace Elements Electrolyt. – 1995. – Vol. 12, N 2. – P. 81–88.
19. Vincent J. B. // J. Am. Coll. Nutr. – 1999. – Vol. 18, N 1. – P. 6–12.
20. Vincent J. B. // J. Nutr. – 2000. – Vol. 130. – P. 715–718.
21. Wingleg K., Bocher M., Flohe L. et al. // Eur. J. Biochem. – 1999. – Vol. 259, N 1–2. – P. 149–157.
22. Wingleg K., Brigelius-Flohe R. // Biofactors. – 1999. – Vol. 10, N 2–3. – P. 245–249.

Поступила 04.02.11

Вниманию авторов!

С 1 сентября 2012 г. начинается подписка на журнал
 "Клиническая лабораторная диагностика"
 на I полугодие 2013 г.
 Индекс журнала для индивидуальных подписчиков — 71442,
 для предприятий и организаций — 71443
 в Каталоге агентства "Роспечать".