

РОЛЬ СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОГО И ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Макаров В. К., Макаров П. В.

ГБОУ ВПО «Тверская государственная медицинская академия» Минздрава России, 170100 Тверь

Для корреспонденции: Макаров Виктор Константинович — д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней; e-mail: makarov.tver@mail.ru

Исследовано влияние сальмонеллезной инфекции и алкоголя на состояние биологических мембран. Для определения состояния мембран изучали фосфолипидные фракции сыворотки крови, так как известно, что фосфолипиды входят в состав мембран энтероцитов и, следовательно, всякое изменение их количества в мембране приводит к изменению их содержания в крови. Исследовали показатели фосфолипидных фракций сыворотки крови у 50 здоровых людей, 50 больных острым алкогольным гастроэнтеритом и 50 пациентов с сальмонеллезным гастроэнтеритом. Сальмонеллез и алкоголь вызывают разнонаправленные изменения состояния биологических мембран. Механизм диареи у пациентов с сальмонеллезным и острым алкогольным гастроэнтеритом различен. Причина диареи при остром алкогольном гастроэнтерите — увеличение вязкости биомембран, а при сальмонеллезном гастроэнтерите — усиление текучести биомембран энтероцитов. Это требует разных подходов к лечению при указанных патологических процессах. Значение коэффициента разрушения биомембран менее 2 может служить дополнительным показателем для подтверждения алкогольной этиологии гастроэнтерита, а более 3 — для подтверждения сальмонеллезной этиологии гастроэнтерита.

Ключевые слова: сальмонеллез; алкоголь; гастроэнтерит; фосфолипиды.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (2): 58—60.

THE ROLE OF BIOLOGICAL MEMBRANES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF SALMONELLA AND ACUTE ALCOHOL GASTROENTERITIS

Makarov V.K., Makarov P.V.

Tver State Medical Academy, Tver, Russia

Correspondence to: Viktor K. Makarov — MD, PhD, DSc; e-mail: makarov.tver@mail.ru

We evaluated the influence of Salmonella infection and alcohol on biological membranes from the content of serum phospholipid fraction known to be a component of enterocyte membranes. Any change of membrane phospholipid content leads to a change of their blood level. The study included 50 patients with acute alcohol gastroenteritis, 50 ones with salmonella gastroenteritis, and 50 healthy subjects. Both salmonellosis and alcohol caused differently directed changes in biological membranes. The mechanism of diarrhea in patients with salmonella and acute alcohol gastroenteritis is different. Diarrhea associated with alcohol gastroenteritis is due to enhanced viscosity of biomembranes that decreases in salmonella gastroenteritis. It suggests different approaches to the treatment of these conditions. The membrane destruction coefficient below 2 is an additional proof of alcoholic etiology of gastroenteritis whereas its value above 3 confirms the involvement of salmonellosis in pathogenesis of gastroenteritis.

Key words: salmonellosis; alcohol; gastroenteritis; phospholipids.

Citation: Klin. med. 2015; 93 (2): 58—60. (In Russian)

Гастроэнтериты, вызванные бактериальными и вирусными агентами, широко распространены во всех странах мира [1].

Выделяют инфекционный, алиментарный и острый токсический гастроэнтерит в результате употребления крепких алкогольных напитков [2] — так называемый острый алкогольный гастроэнтерит (ОАГЭ), т. е. одним из важнейших этиологических факторов острого гастроэнтерита может быть алкогольная нагрузка или злоупотребление алкоголем [3].

ОАГЭ характеризуется тошнотой, рвотой, болью в животе, повторным обильным жидким стулом [4]. Пациенты с подобной симптоматикой очень часто госпитализируются в инфекционный стационар, где встает вопрос дифференциальной диагностики инфекционного, чаще всего сальмонеллезного, гастроэнтерита и ОАГЭ.

Значительная алкогольная нагрузка приводит к дестабилизации клеточных и внутриклеточных мембран

[5] и является одной из причин заболеваемости и смертности в мире [6, 7].

Цель работы заключалась в изучении клинической значимости определения состояния биологических мембран в дифференциальной диагностике сальмонеллезного гастроэнтерита (СГЭ) и ОАГЭ.

Материал и методы

Исследовали показатели липидного спектра сыворотки крови у 50 здоровых людей, 50 больных ОАГЭ и 50 пациентов с гастроэнтеритом сальмонеллезной этиологии средней степени тяжести, вызванным *Salmonella enteritidis*. Больные ОАГЭ поступали в стационар после значительной алкогольной нагрузки в течение нескольких дней. Все обследованные были в возрасте от 20 до 60 лет.

Средний возраст больных сравниваемых групп был близким. Так, средний возраст больных СГЭ составил

34,3 ± 2,3 года, больных ОАГЭ — 37,3 ± 1,5 года. Большинство обследованных в обеих группах составляли лица мужского пола.

Для определения состояния мембран изучали фосфолипидные фракции сыворотки крови, так как известно, что фосфолипиды входят в состав клеточных мембран, в том числе энтероцитов, и, следовательно, всякое изменение их содержания в мембранах приводит к изменению их содержания в сыворотке крови.

Липиды выделяли традиционным способом по Фолчу [8] и фракционировали модифицированным методом [9] с определением процентного содержания минорных липидных компонентов сыворотки крови одновременно с основными липидными фракциями с применением метода денситометрии и современного высокоточного денситометра Shimadzu CS-9000 (Япония).

Общие липиды определяли по Маршу [10]. Изучено относительное содержание следующих фракций общих липидов: общих фосфолипидов (ФЛ), свободного холестерина (СХ), триглицеридов, эфиров холестерина, а также фракций общих ФЛ — суммарных лизофосфолипидов (ЛФЛ), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ).

Содержание каждого липида (в процентах относительно уровня общих липидов или общих ФЛ) определяли у каждого больного.

Деструкцию мембран определяли на основе разработанного В. К. Макаровым [11] коэффициента гепатодеструкции — $\text{ФХ}^2/\text{СМ} \cdot \text{ЛФЛ}$. Поскольку основной процесс при СГЭ и ОАГЭ происходил в кишечнике, результаты нашего исследования отражали в первую очередь состояние биомембран энтероцитов.

Степень проницаемости мембран определяли по коэффициенту проницаемости СМ/ФХ, разработанному В.И. Гуриным [12]. Понижение этого коэффициента указывало на уменьшение липидной «жидкости» мембран, т. е. на увеличение ее проницаемости. Для определения активности эндогенных фосфолипаз использовали коэффициент активности фосфолипаз ФХ/ЛФЛ, предложенный Н. Е. Кучаренко и А. Н. Васильевым [13], в нашей модификации: $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$. Повышение этого коэффициента обратно пропорционально снижению активности фосфолипаз. Кроме того, применяли коэффициент вязкости биомембран, кото-

рый представляет собой соотношение СХ и общих ФЛ, из которых и состоят мембраны клеток (СХ/ФЛ).

Все показатели проверяли на предмет выявления эмпирических функций их распределения и соответствия этих функций нормальной функции распределения (функция Гаусса). Для этой процедуры использовали критерий согласия Шапиро—Уилка, который применим при небольшом количестве измерений ($n < 50$). Сравнение групп проводили двумя способами: для нормально распределенных показателей применяли t -критерий Стьюдента, а при аномальности функций распределения — U -критерий Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у больных СГЭ по сравнению со здоровыми обследованными наблюдалось значительно более высокое значение коэффициента $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$ (см. таблицу), а у пациентов с ОАГЭ — более низкое.

У больных СГЭ коэффициент СМ/ФХ по сравнению с нормой оказался достоверно более низким, а у больных ОАЭ — более высоким.

У больных ОАГЭ коэффициент СХ/ФЛ был достоверно выше, чем у здоровых обследованных, а у пациентов с СГЭ не отличался от нормы.

У больных СГЭ по сравнению с пациентами с ОАГЭ выявлено почти в 3 раза более высокое значение коэффициента $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$. Значения коэффициента СМ/ФХ у больных СГЭ были достоверно ниже, чем у пациентов с ОАГЭ. У больных ОАГЭ коэффициент СХ/ФЛ оказался выше, чем в сравниваемых группах. Значения коэффициента деструкции мембран ($\text{ФХ}^2/\text{СМ} \cdot \text{ЛФЛ}$) у больных СГЭ были в 3 раза выше, чем у здоровых обследованных, т. е. возрастали, а у больных ОАГЭ, напротив, понижались ($p < 0,001$).

Более высокие значения коэффициента $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$ у больных СГЭ по сравнению с показателями у здоровых обследованных и пациентов с ОАГЭ указывают на значительное снижение активности эндогенных фосфолипаз, что приводит к накоплению ЛФЛ в биологических мембранах энтероцитов и к их деструкции. Это подтверждается и в 3 раза более высоким уровнем коэффициента деструкции энтероцитов. У пациентов с ОАГЭ наблюдался обратный процесс: отмечено самое низкое значение коэффициента $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$ (указы-

Значения соотношений фракций фосфолипидов сыворотки крови у здоровых обследованных, больных ОАГЭ и СГЭ

Группа	Число обследованных	Коэффициент активности фосфолипаз $\text{ФХ} + \text{ФЭ}/\text{ЛФЛ}$	Коэффициент проницаемости биомембран СМ/ФХ	Коэффициент вязкости биомембран СХ/ФЛ	Коэффициент деструкции биомембран $\text{ФХ}^2/\text{СМ} \cdot \text{ЛФЛ}$
Здоровые обследованные	50	1,7 ± 0,07	0,6 ± 0,01	0,7 ± 0,01	2,1 ± 0,04
Больные ОАГЭ	50	1,5 ± 0,004*	0,7 ± 0,02**	1,1 ± 0,03**	1,4 ± 0,03**
Больные СГЭ	50	3,9 ± 0,1**	0,5 ± 0,01**	0,7 ± 0,02	6,4 ± 0,08**
p_1	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

Примечание. Достоверность различий в группах в сравнении со здоровыми лицами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$. p_1 — достоверность различий показателей у больных СГЭ и ОАГЭ.

вадет на повышение активности фосфолипаз), что ведет к набуханию биомембран и их разрушению. Этим и объясняются более низкие значения коэффициента де-струкции мембран у этой категории пациентов.

Снижение коэффициента СМ/ФХ показывает, что при СГЭ происходит увеличение текучести, а значит, и проницаемости, нестабильности биологических мембран. При ОАГЭ наблюдается обратная реакция в виде повышения коэффициента СМ/ФХ, что отражает уменьшение текучести биологических мембран энтероцитов. Это может приводить к двухфазности мембранного геля и расслоению биомембран. Повышение коэффициента СХ/ФЛ под воздействием алкоголя у больных ОАГЭ указывает на образование двухфазной системы, т. е. на увеличение микровязкости биомембран [3], их утолщение и в дальнейшем их разрушение. Эти два процесса обуславливают повышение проницаемости энтероцитов и диффузию жидкости в просвет кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воротынцева Н.В., Мазанкова Л.Н. *Острые кишечные инфекции у детей*. М.: Медицина; 2000.
2. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л. *Болезни органов пищеварения: В кн.: Справочник практического врача. 7-е изд.* М.: Издательский Дом «ОНИКС». 2000; гл. 11: 134—72.
3. Gracey M., Bobongie F. Hospitalization of Aboriginal adults for digestive disorders in Western Australia, 1989—91. *Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10(3): 313—8.
4. Бонитенко Ю.Ю., Ливанов Г.А., Бонитенко Е.Ю., Калмансон М.Л. *Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей*. СПб.: Лань; 2000.
5. Adachi J. Membrane disorder and free radical. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 2000; 54(3): 356—60.
6. Нужный В.П., Харченко В.И., Акопян А.С. Избыточное потребление алкоголя — весомый фактор риска болезней системы кровообращения и высокой смертности населения (обзор). *Терапевтический архив.* 1998; 10: 57—4.
7. Ramaiah S., Rivera C., Arteel G. Early-phase alcoholic liver disease: an update on animal models, pathology, and pathogenesis. *J. Toxicol.* 2004; 23(4): 217—31.
8. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226: 497—9.
9. Макаров В.К., Рясенский Д.С. Фосфолипиды сыворотки крови и мембран лимфоцитов при остром вирусном гепатите В и токсическом гепатите. *Биомедицинская химия.* 2009; 55(4): 525—9.
10. Marsh J. B., Weinstein P. B. Single charring methods for determination of lipids. *J. Lipid. Res.* 1966; 7: 574—6.
11. Макаров В.К. Способ диагностики хронических заболеваний печени. Изобретения. Полезные модели. 2001; 14: 482.
12. Гурин В.И. *Обмен липидов при гипертермии, гипотермии и лихорадке*. Минск; 1986.
13. Кучаренко Н.Е., Васильев А.Н. *Липиды*. Киев; 1985.
14. Галлер Г., Ганефельд М., Яросс В. *Нарушения липидного обмена (диагностика, клиника, терапия)*: Пер. с нем. Ю. И. Коршиковой. М.: Медицина; 1979.

Выводы

1. Сальмонеллезная инфекция и значительная алкогольная нагрузка обуславливают разнонаправленные изменения состояния биологических мембран.

2. Механизм диареи у больных сальмонеллезным и острым алкогольным гастроэнтеритом различается. Причина диареи при остром алкогольном гастроэнтерите — увеличение микровязкости биомембран, а при сальмонеллезном гастроэнтерите — увеличение текучести биомембран энтероцитов. Это требует разных подходов к лечению при указанных патологических процессах.

3. Значение коэффициента вязкости биомембран более 0,8 и коэффициента гепатодеструкции биомембран менее 2 может служить дополнительным тестом для подтверждения алкогольной этиологии гастроэнтерита.

4. Значение коэффициента активности фосфолипаз более 2 и коэффициента гепатодеструкции более 3 может служить дополнительным тестом для подтверждения сальмонеллезной этиологии гастроэнтерита.

REFERENCES

1. Vorotyntseva N.V., Mazankova L.N. *Acute Intestinal Infection for Children*. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
2. Komarov F.I., Grebnev A.L. Illnesses of digestion organs. In: *The Quick Reference for a Practical Doctor* / Ed. A.I. Vorob'yev. Moscow: Izdatel'skiy Dom «ONIKS»; 2000. Gl. 11: 134—72. (in Russian)
3. Gracey M., Bobongie F. Hospitalization of Aboriginal adults for digestive disorders in Western Australia, 1989—91. *Gastroenterol. Hepatol.* 1995; 10(3): 313—8.
4. Bonitenko Yu.Yu., Livanons G.A., Bonitenko E.Yu., Kalmanson M.L. *Acute Poisonings with Alcohol and its Substitutes (Pathogenesis, Clinic, Diagnostics, Treatment); A Manual for the Doctors*. St. Petersburg: Lan; 2000. (in Russian)
5. Adachi J. *Membrane disorder and free radical. Nihon Hoigaku Zasshi.* 2000; 54(3): 356—60.
6. Nuzhnyy V.P., Kharchenko V.I., Akopyan A.S. Exuberant consumption of alcohol — powerful risk factor of illnesses of the system of a circulation of blood and high смертности of the population (browse). *Terapevticheskiy arkhiv.* 1998; 10: 57—64. (in Russian)
7. Ramaiah S., Rivera C., Arteel G. Early-phase alcoholic liver disease: an update on animal models, pathology, and pathogenesis. *J. Toxicol.* 2004; 23(4): 217—31.
8. Folch J., Lees M., Stanley G.H.G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* 1957; 226: 497—9.
9. Makarov V.K., Ryasenskiy D.S. Phospholipids of blood and limphositic membranes at acute virus гепатите В and toxic hepatitis. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2009; 55(4): 525—9. (in Russian)
10. Marsh J.B., Weinstein P.B. Single charring methods for determination of Lipids. *J. Lipid. Res.* 1966; 7: 574—6.
11. Makarov V.K. A way of diagnostics of chronic diseases of a liver. *Izobreteniya. Poleznye modeli.* 2001; 14: 482. (in Russian)
12. Gurin V.I. *Exchange of Lipids at Hypertermia, Hypothermia and Fever*. Minsk; 1986. (in Russian)
13. Kucharenko N.E., Vasil'yev A.N. *Lipids*. Kiev; 1985. (in Russian)
14. Galler G., Ganefel'd M., Yaross V. *Violations Lipids Exchange (Diagnostic, Clinic, Therapy)*: Translation by Yu.I. Korshikova. Moscow: Meditsina; 1979.

Поступила (received) 27.03.14