

Маркеры эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Э.А. Юрьева, З.М. Омарова, И.М. Османов, Е.С. Воздвиженская, Т.С. Окунева, К.М. Мусаев, В.А. Белов

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии; Тушинская детская городская больница, Москва; Дагестанская медицинская академия, Махачкала

Endogenous intoxication markers in children with gastrointestinal tract diseases

E.A. Yuryeva, Z.M. Omarova, I.M. Osmanov, E.S. Vozdvizhenskaya, T.S. Okuneva, K.M. Musayev, V.A. Below

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Tushino Children's City Hospital, Moscow; Dagestan Medical Academy, Makhachkala

Цель работы: разработка информативного комплекса диагностики эндоинтоксикации у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в разных регионах. Исследованы 220 детей в возрасте 4—15 лет, в том числе 30 здоровых и 190 больных, проживающих в городе и сельскохозяйственном регионе с постоянным использованием удобрений и пестицидов. Исследованы биохимические показатели клеток и сыворотки крови, слюны, мочи: анализ биоэнергетики, признаки токсикоза (лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс токсичности по альбумину, гиперчувствительность к ксенобиотикам, показатели перекисных процессов), признаки аллергизации (Ig E). У детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта отмечены признаки эндогенной интоксикации не только в крови, но и в слюне и моче, что расценено как факторы риска кариеса зубов и дисметаболической нефропатии. Информативными критериями эндогенной интоксикации оказались индекс токсичности по альбумину, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень иммуноглобулина E, сенсибилизация лейкоцитов к перекиси и пестицидам, показатели перекисного окисления липидов, повышение содержания средних молекул, оксида азота в слюне и моче. Экзогенная интоксикация (пестициды, удобрения) характеризовалась повышенной сенсибилизацией лейкоцитов к пестицидам, снижением уровня гемоглобина в крови, повышенной потерей с мочой и слюной кальция и фосфатов и выраженным нарушением биоэнергетики и антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: дети, болезни желудочно-кишечного тракта, эндотоксикоз, гиперчувствительность, пестициды.

The investigation was undertaken to elaborate an informative battery of diagnostic tests for endointoxication in children with gastrointestinal tract diseases who lived in different regions. 220 children aged 4 to 15 years, including 30 healthy individuals and 190 patients, living in urban areas and in rural ones where fertilizers and pesticides had constantly been applied, were examined. The biochemical parameters of cells, sera, saliva, urine, bioenergetics, signs of toxicosis (leukocyte intoxication index, albumin toxicity index, hypersensitivity to xenobiotics, peroxide process parameters) and allergization (immunoglobulin E (IgE)) were studied. The children with gastrointestinal tract diseases were found to have signs of endogenous intoxication not only in their blood, but also in the saliva and urine, which were considered as risk factors for dental caries and dysmetabolic nephropathy. Albumin toxicity index, leukocyte intoxication index, IgE levels, leukocyte sensitization to peroxide and pesticides, lipid peroxidation parameters, elevated salivary and urinary levels of middle molecules and nitric oxide were informative criteria for endogenous intoxication. The exogenous intoxication (pesticides, fertilizers) was characterized by leukocyte hypersensitization to pesticides, lower hemoglobin levels, enhanced urinary and salivary loss of calcium and phosphates, and marked impairments in bioenergetics and antioxidant defense.

Key words: children, gastrointestinal tract diseases, endotoxycosis, hypersensitivity, pesticides.

© Коллектив авторов, 2013

Ros Vestn Perinatol Pediat 2013; 1:50–57

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна — д.м.н., проф., гл.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
Воздвиженская Екатерина Сергеевна — к.б.н., ст.н.с. той же лаборатории
Окунева Татьяна Сергеевна — ст.н.с. той же лаборатории
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2
Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл.врач Тушинской детской городской больницы № 7 Москвы
125480 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28
Омарова Заира Магомедовна — к.м.н., доц. каф. факультетской госпитальной педиатрии Дагестанской медицинской академии
367000 Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, д. 1
Мусаев Каир Ахмедгаджиевич — к.м.н., гл. врач медсанчасти
367000 Республика Дагестан, Каякент, ул. Гамзатова, д. 1

В результате действия на организм токсичных веществ эндогенного или экзогенного происхождения возникает патологическое состояние, которое хронически сохраняется при более или менее постоянном контакте организма с такими веществами и/или при их накоплении в организме. Токсичные вещества окружающей среды способны в определенных условиях вызывать интоксикацию организма. Как экзогенная, так и эндогенная интоксикация — это полиэтиологичный и полипатогенный синдром, который характеризуется накоплением в тканях и биологичес-

Белов Владимир Алексеевич — к.м.н., зав. отд. оториноларингологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ких жидкостях эндогенных (экзогенных) токсичных субстанций, представляющих собой избыток продуктов нормального или извращенного обмена веществ или клеточного реагирования. Это сложное полиорганное патологическое состояние, включающее нарушение барьерной функции организма против токсикантов, нарушение механизмов транспорта токсичных веществ к органам, их трансформации и экскреции, нарушение способности биотрансформации токсинов [1–4].

Причиной эндогенной интоксикации могут быть:

1) продукты нормального обмена веществ — лактат, пируват, креатинин, мочевиная кислота, билирубин; 2) продукты нарушенного обмена — кетоны, аммиак и др.; 3) продукты распада клеток и тканей или токсиканты из желудочно-кишечного тракта при нарушении барьерных функций мембран (липазы, лизосомальные ферменты, катионные белки, миоглобин, фенол); 4) иммуночужеродные продукты клеточного распада, антигены и иммунные комплексы [5].

Элиминация эндогенных токсинов из организма происходит в основном через желудочно-кишечный тракт, почки, а также моноцитарно-макрофагальную систему. В связи с этим на характер течения эндогенной интоксикации оказывает влияние вовлечение в патологический процесс различных органов и систем. Так, по нашим данным, у детей заболевания желудочно-кишечного тракта нередко сочетаются с заболеваниями почек, легких, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, которые могут быть следствием интоксикации. В таком случае патология развивается в результате накопления или массивного поступления в организм токсичных веществ в количестве, превышающем возможности детоксицирующих систем, или при неполноценности последних. При первичных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени неполноценность функций этих органов детоксикации является важнейшим фактором развития синдрома эндогенной интоксикации. Однако исследование какой-либо одной среды организма может быть недостаточным для диагностики токсикоза в силу генетических и других причин. В связи с этим при наблюдении за детьми с заболеваниями желудочно-кишечного тракта мы анализировали показатели клеток крови, сыворотки, слюны, мочи, что дает более полные сведения о детоксицирующих способностях отдельных систем организма.

Цель работы: определение диагностически информативного комплекса показателей эндогенной и экзогенной интоксикации в организме у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в разных регионах.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 220 детей в возрасте 4–15 лет, в том числе 30 — практически здоровых, 90 — с хроничес-

кими заболеваниями желудочно-кишечного тракта из сельскохозяйственного региона с постоянным использованием пестицидов (ридомиль-голд, карбофос, топаз — 2,5 кг на 1 т воды, 1,2 кг на 1 т воды и 250 г на 1 т воды соответственно из расчета 1 т смеси в воде на 1 га) и 100 — с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в городе. В основном дети страдали хроническими формами желудочно-кишечных заболеваний: дискинезия желчевыводящих путей, гастрит, гастродуоденит, энтероколит и др. Диагнозы ставились на основании обследования в стационаре при обострении процесса либо в «дневном стационаре». Обследование включало общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови, мочи, слюны, копрологическое исследование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости по показаниям — гастроскопию, биопсию желудка и кишечника.

Использовались следующие методы. Реакция специфического лизиса лейкоцитов крови основана на учете количественного изменения сенсibilизированных клеток при действии ксенобиотика (пестициды). Реакция расценивалась как положительная при показателе лизиса лейкоцитов от 18% и выше. Реакция Фентона — реакция лизиса лейкоцитов крови в присутствии H_2O_2 и $FeSO_4$. [6]. Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывался по формуле [7]. Активность прооксидантного фермента — ксантиноксидазы определялась по цветной реакции с нитротетразоловым синим [6]. Определение антиоксидантной активности слюны и мочи проводилось с помощью реакции с дифенил-пикрилгидразином. Оксид азота выявляли в моче и слюне с помощью бумажного теста, основанного на реакции Грисса (HUMAN-Test, Германия). Определение индекса токсичности по альбумину выполнялось с помощью наборов фирмы «Зонд» (Москва). Повышение индекса токсичности обусловлено интоксикацией организма и перегрузкой молекул альбумина различными метаболитами. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы проводилось по [8].

Иммунологические исследования включали определение в сыворотке крови иммуноглобулинов (Ig) A, E, G, M, циркулирующих иммунных комплексов.

Молочную кислоту в крови определяли модифицированным методом Баркера и Саммерсона, пировиноградную кислоту в крови — модифицированным методом Умбрайт (2004) [6]. Активность щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, γ -глутамилтрансферазы, трансаминаз, амилазы, содержание фибриногена определяли с помощью специальных биохимических наборов на биохимических анализаторах. Активность сукцинатдегидрогеназы определяли в лимфоцитах периферической крови (метод Пирса, 1957) в модификации Р.П. Нарциссова [6]. Тест дает возможность оценить функциональное состояние митохондрий. Определение

в слюне и моче гликозаминогликанов, H_2O_2 , полярных липидов, кальция, фосфатов, хлоридов осуществлялось с помощью скрининг-тестов [6]. Ряд исследований проводился с помощью диагностических полосок (Human, Германия).

Полученные результаты обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica с применением метода вариационной статистики и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее информативными критериями диагностики эндогенной интоксикации были лабораторные показатели. Напротив, внешние признаки эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени (общая слабость, снижение аппетита, сонливость, нарушение сна, боли любой локализации) были непостоянными и слабовыраженными. Достаточно информативным в диагностическом плане оказались характеристики форменных элементов крови: лейкоцитарный индекс интоксикации, рассчитываемый по модифицированной формуле Я. Я. Кальф-Калифа (цит. по [7]). Так как лимфоциты, моноциты и эозинофилы принимают непосредственное участие в удалении из интерстициального пространства белков, ферментов, продуктов деструкции клеток, раздражение лимфоцитарно-моноцитарного ростка может расцениваться как косвенный признак эндозеологического неблагополучия — накопления в межклеточном пространстве продуктов нарушенного метаболизма и ксенобиотиков [7]. Оказалось, что среди детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в городе, лейкоцитарный индекс интоксикации у 70% был изменен по сравнению с нормой: 35% детей имели низкие показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (менее 0,7) и 35% — высокие (более 2) при нормальных показателях количества лейкоцитов и СОЭ, что расценивалось как различные виды эндогенной интоксикации. У детей с аналогичными заболеваниями, живущих в сельскохозяйственном регионе, загрязненном пестицидами, практически во всех случаях лейкоцитар-

ный индекс интоксикации был выше нормы (1,6–2,3). В обеих группах детей отмечалось достоверное повышение уровня IgE в крови, что характерно для алергизации организма независимо от локализации патологии желудочно-кишечного тракта (табл. 1).

Другим критерием эндогенной интоксикации является **индекс токсичности**, выявляемый по оценке состояния альбумина в сыворотке крови с помощью флюоресцентных зондов [9]. Анализ свойств сывороточного альбумина флюоресцентным методом позволяет определить реакцию организма на различные нарушения обменных процессов. Метод отличается высокой чувствительностью и специфичностью. Гидрофобные токсины в комплексе с альбумином и липопротеинами низкой плотности считаются наиболее токсичными [1]. К токсинам, связывающимся с молекулой альбумина, относятся жирные кислоты, лекарственные вещества, уробилин, а также множество жирорастворимых метаболитов.

Индекс токсичности по альбумину — показатель уровня эндогенной интоксикации был проанализирован в группах больных детей, проживающих в городе и в сельскохозяйственном регионе. Установлено, что имеется значительное различие по индексу токсичности в указанных группах детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. У детей, проживающих в городе, индекс токсичности по альбумину во всех случаях превышал норму (в 2–10 раз) при выраженном снижении резерва связывания альбумина (до 30–50%). Однако показатели общей связывающей и эффективной связывающей концентрации альбумина были высокими, что свидетельствует о напряжении этого фактора детоксикации и компенсаторных возможностях организма. Напротив, у детей из сельскохозяйственного региона индекс токсичности не превышал норму во всех случаях, резерв связывания альбумина не отличался от контрольных величин, однако показатели общей и эффективной концентрации альбумина были на нижней границе нормы. Возможно, в организме детей данной группы меньшее значение имеет интоксикация жирорастворимыми метаболитами либо можно предположить наличие снижения компенсаторных возможностей

Таблица 1. Показатели интоксикации в крови у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Показатель	Контроль	Город	Сельскохозяйственный район
Ig E, МЕ/мл	До 40	79±2	84,5±6
ЛИИ, отн.ед.	1,3±0,2	1,55±0,10	1,8±0,2
ИТ, отн.ед.	0,2	0,6383±0,11	0,2±0,2
РСА, %	80	59,7±6	79±7
ОКА, ед.	30–70	102,7±25	42,0±4
ЭКА, ед.	30–60	59,0±6	44±5

Примечание. ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; ИТ — индекс токсичности; РСА — резерв сывороточного альбумина; ОКА — общая концентрация альбумина; ЭКА — эффективная концентрация альбумина.

альбумина и/или использование организмом других путей дезинтоксикации.

При исследовании **сенсibilизации лейкоцитов крови** у детей, проживающих в сельскохозяйственном регионе, была показана высокая чувствительность клеток к перекисным соединениям (реакция Фентона) в 75% случаев. Этот показатель превышал контрольные значения в 3–8 раз. Количество чувствительных к перекисям клеток в реакции Фентона оказалось равным 30–80% (в контроле 10–15%) (табл. 2). У детей с высокой сенсibilизацией лейкоцитов к перекисям отмечена высокая активность ксантиноксидазы — триггерного фермента процессов пероксидации: активность фермента составляла 300 ± 40 ммоль/л • с (норма 100–180 ммоль/л • с) против 190 ± 20 ммоль/л • с у детей из того же региона, но с нормальной реакцией лейкоцитов на перекиси (табл. 3).

У больных детей, проживающих в городских условиях, сенсibilизация лимфоцитов к перекиси (реакция Фентона) также была повышена ($34 \pm 3\%$) по сравнению с нормой (10–15%), но в меньшей степени, чем у сельских жителей. Активность ксантиноксидазы у городских пациентов была выше нормы (232 ± 20 ммоль/л • с).

Практически при любой патологии и любом неблагоприятном (стрессовом) воздействии на организм активируются **процессы свободно-радикального окисления**, что приводит к накоплению токсичных веществ, которые относятся к эндотоксинам. Повышение содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов, а также увеличение

активности ферментов, усиливающих перекисное окисление липидов (ксантиноксидаза) или детоксицирующих активные формы кислорода (антиоксидантных ферментов), свидетельствуют о наличии эндотоксикоза и являются его неспецифическими критериями. Показано, что продукты перекисного окисления липидов — арахидонаты, простагландины, лейкотриены, гидроперекиси и др. оказывают повреждающее действие на различные структуры клеток, на белки, нуклеиновые кислоты, активируют асептические воспалительные процессы в тканях, т. е. также являются эндопатогенами.

С помощью реакции лейкоцитолитиза (модификация реакции Фентона) нами исследовалась **чувствительность лейкоцитов крови к пестицидам** у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта из сельскохозяйственного региона. Только у 31% детей не была отмечена гиперчувствительность (сенсibilизация) лейкоцитов к пестицидам, тестируемым в данном исследовании. У 69% пациентов выявлена резко повышенная чувствительность к используемым в регионе пестицидам; у этих детей в среднем отмечена гибель 68% лейкоцитов, чувствительных к пестицидам. В контроле и у детей с отсутствием гиперчувствительности к пестицидам (31% обследованных) выявлена гибель 4–15% лейкоцитов.

Выявленная гиперчувствительность к пестицидам у пациентов из сельскохозяйственного региона свидетельствует о хроническом попадании пестицидов в организм, о наличии хронической интоксикации и сенсibilизации к данным ксенобиотикам. Не отмечалось

Таблица 2. Реакция лейкоцитолитиза у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (% лизиса)

Показатель	Контроль	Город	Сельскохозяйственный район
Реакция Фентона	10–15	34 ± 3	$40,5 \pm 4$
Реакция на пестициды	10–18	—	$44,1 \pm 5$

Таблица 3. Биохимические показатели в крови

Показатель	Контроль	Город	Сельскохозяйственный район
Лактат, мкмоль/л	$0,2 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,03$	$0,237 \pm 0,02$
Пируват, мкмоль/л	$0,02 \pm 0,001$	$0,032 \pm 0,003$	$0,036 \pm 0,003$
Лактат/пируват	5–10	10 ± 1	$7 \pm 0,7$
Ксантиноксидаза, ммоль/л • с	100 ± 25	232 ± 20	$300,0 \pm 40$
СДГ, ммоль/л • с	$20,04 \pm 1,00$	$20,5 \pm 1,01$	$22,5 \pm 0,8$
Креатинин, мкмоль/л	50–100	60 ± 6	60 ± 6
Общий белок, г/л	70	$70,0 \pm 7$	68,3
АЛТ, ед.	До 40	19 ± 2	20 ± 2
АСТ, ед.	До 40	21 ± 2	24 ± 2
ЩФ, ммоль/л • с	До 500	815 ± 70	720 ± 80

Примечание. СДГ — сукцинатдегидрогеназа; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

разницы в диагнозах или в возрасте детей с гиперчувствительностью и без таковой, что, по-видимому, объясняется генетическими факторами, обеспечивающими толерантность организма к данным пестицидам.

К механизмам цитотоксичности пестицидов относятся нарушение процессов биоэнергетики (митохондриальная дисфункция), нарушение структуры и функции (в частности, барьерной) цитоскелета, активация свободнорадикальных процессов с повреждением липидов клеточных мембран, активация фосфолипаз, повреждение ДНК (однонитевые разрывы), нарушение регуляции клеточной активности. Возможна иммунная токсичность, активация мутагенеза, гепатотоксичность, нефротоксичность и др. Из перечисленных факторов у детей из сельскохозяйственного региона нами было выявлено выраженное изменение показателей перекисного окисления липидов, сенсibilизация лейкоцитов к перекисям и пестицидам по сравнению с пациентами из города. У всех обследованных пациентов отмечалось повышение уровня IgE в крови.

При анализе **биохимических показателей сыворотки крови** выявлены отдельные метаболические изменения, которые могут быть следствием эндотоксикоза. Так, при нормальных показателях активности трансаминаз у половины пациентов активность щелочной фосфатазы была повышена в 1,5–2 раза по сравнению с верхней границей нормы (в среднем 815 ± 70 ммоль/л • с при норме 500 ± 100 ммоль/л • с). Повышение активности этого фермента расценивается как дисфункция печени (при отсутствии нарушений со стороны костно-мышечной системы). Не отмечено выраженного увеличения содержания билирубина в крови.

У всех детей в сыворотке крови выявлено повышение содержания продуктов анаэробного гликолиза — лактата и пирувата, которые относятся к категории «средних молекул» и могут свидетельствовать о гипоксии, о повышенной активности перекисного окисления (см. табл. 3) и, по мнению многих авторов, могут служить одним из основных критериев эндотоксикоза [5]. Обращает на себя внимание снижение содержания гемоглобина в крови большинства детей, что также может быть следствием эндотоксикоза.

Признаки эндогенной интоксикации исследовались у наблюдавшихся детей не только в крови (клетки, сыворотка), но также в слюне и в моче, где все показатели представлены в пересчете на креатинин. Исследование трех биологических сред, участвующих в функции желудочно-кишечного тракта и дезинтоксикации организма, позволяет точнее определить характер эндогенной интоксикации: слюна является ротовой жидкостью, от которой зависит физиологическое начало переваривания пищи, а через кровь и мочу обезвреживаются и выводятся из организма токсичные вещества. В **слюне** определялось содержание средних молекул, лактата, пирувата, оксида

азота, перекисей липидов, эритроцитов, кальция, фосфатов, хлоридов, антиокислительная активность, а также наличие билирубина, кетонов, глюкозы. Кроме того, фиксировался индекс КПУ (кариес, пломба, удаление) у детей, проживающих в городе и в сельскохозяйственном регионе, который в среднем в первом случае составлял $4 \pm 0,5$, а во втором — $8,6 \pm 0,8$, что свидетельствует о высокой кариесогенной ситуации в обеих группах детей. Установлено, что у всех детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта количество лактата и пирувата в слюне было резко повышено, особенно у детей из сельскохозяйственного региона (табл. 4).

Наряду с повышением содержания лактата в слюне (основного кариесогенного фактора) была отмечена высокая частота кислой реакции слюны у детей из сельскохозяйственного региона (pH 5,0–6,0 при норме $8,0 \pm 1,0$, в среднем $5,6 \pm 0,1$). У всех детей этой группы зарегистрировано снижение антиокислительной активности слюны в 1,5–2 раза по сравнению с нормой при значительном повышении содержания перекисей (в 2 раза выше, чем у детей из города). У всех обследованных из сельскохозяйственного региона наблюдалась кровоточивость десен, вплоть до макроколичеств эритроцитов в слюне. У проживающих в городе умеренная кровоточивость десен была отмечена только в 30% случаев. Возможно, выраженность данного симптома зависит больше от влияния пестицидов, чем от нарушения функции желудочно-кишечного тракта, хотя этот фактор также имеет значение.

Повышение содержания в слюне оксида азота отмечалось у большинства городских детей и у всех детей из сельскохозяйственного региона. Количество оксида азота в слюне у сельских жителей было в 1,5–2 раза выше по сравнению с городскими. Этот показатель может быть также отнесен к эндотоксинам, повышающим активность перекисных процессов, а у детей из сельскохозяйственного региона — к экзотоксинам (азотистые удобрения). Увеличение данного показателя сочеталось с повышением удельной плотности слюны, более высоким индексом КПУ и количеством эритроцитов в слюне. Полученные данные являются основанием для заключения о высокой диагностической ценности исследования слюны для определения характера эндогенной интоксикации у обследованных больных детей, независимо от присутствия поллютантов в среде обитания, хотя выраженность однонаправленных изменений в случае наличия пестицидов значительно более высокая. Характерно лишь умеренное повышение содержания в слюне средних молекул у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

При исследовании **мочи** наиболее информативным показателем оказалось содержание средних молекул у детей, проживающих как в городе, так и в селе. У го-

Таблица 4. Биохимические показатели в слюне

Показатель	Контроль	Город	Сельскохозяйственный район
Лактат, мкмоль*	0,2±0,01	0,91±0,1	2,14±0,5
Пируват, мкмоль*	0,02±0,001	0,31±0,1	0,63±1
Лактат/пируват	3—7	3—4	3—4
Средние молекулы, ед.*	0,2—0,3	0,42±0,04	0,37±0,03
АОА, %	>40	42±4,0	22,6±3,0
pH	8	7,8±1,0	6,0±0,6
Hb, ед.*	0	2,85±0,4	6,2±0,6
H ₂ O ₂ , ед.*	0	0,29±0,1	0,54±0,05
ГАГ, ед.*	0	0,20±0,03	0,14±0,01
NO, ед.*	0	1,25±0,3	2±0,2
Креатинин, мкмоль/л	50—70	71±6	60±6
Липиды, ед.*	0	0,05±0,01	0,12±0,01
Хлор, ед.*	0,1	0,1±0,001	0,25±0,02
Ca ²⁺ , ед.*	0,08	0,09±0,01	0,19±0,02
Фосфаты, ед.*	0,08	0,1±0,01	0,22±0,02
Белок, ‰	0 — следы	0 — следы	0—1

Примечание. Здесь и в табл. 5: АОА — антиокислительная активность; Hb — гемоглобин; ГАГ — гликозаминогликаны; NO — оксид азота.
* — В расчете на 0,1 ммоль креатинина.

родских пациентов этот показатель был в 1,5–2 раза выше контроля, а у сельских — в 2–3 раза (табл. 5). Полученные результаты свидетельствуют о наличии токсичных продуктов в организме детей обеих групп, подтверждают наличие эндогенной интоксикации при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и могут быть результатом хронической экзогенной интоксикации пестицидами из окружающей среды [2].

В нормальных условиях 95% средних молекул удаляется из организма, главным образом, путем гломе-

рулярной фильтрации. Накопление средних молекул является не только маркером эндогенной интоксикации. Со временем они усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов из-за отчетливо выраженной высокой биологической активности. Так, образование средних молекул различной биологической активности обнаруживается при застойных явлениях в капиллярах, при гипоксии, при нарушении

Таблица 5. Биохимические показатели мочи

Показатель	Контроль (n=30)	Город (n=100)	Сельскохозяйственный район (n=90)
Лактат, мкмоль*	<0,05	0,24±0,03	0,12±0,01
Пируват, мкмоль*	<0,01	0,066±0,01	0,05±0,005
Средние молекулы, ед.*	До 0,4	0,78±0,1	1,04±0,1
АОА, %	>50	41±4,0	47±4
pH	5±0,5	5,0—6,0	5,0±0,5
ГАГ, ед.*	—	0,12±0,02	0,03±0,002
H ₂ O ₂ , ед.*	—	0,33±0,03	0,38±0,03
NO, ед.*	—	0,25±0,1	2,6±0,3
Креатинин, мкмоль/сут	3–12	8,5±2	8,18±0,8
Эритроциты (+)	—	+, ++	+
Белок (+)	0 — следы	0 — следы	0 — следы
Фибриноген, ед.*	0	0	0,04±0,002
Удельная плотность, мг	1015±5	1012±3	1017±2

эвакуаторной функции кишечника, частых запорах, а также при хронических воспалительных процессах в почках. Эндоинтоксикацию организма можно рассматривать как один из наиболее важных критериев, определяющих тяжесть состояния больного человека.

Представленные данные подтверждают факт, что при диагностике синдрома эндогенной интоксикации нельзя ограничиваться исследованием какой-либо одной биологической жидкости, так как отдельные токсичные компоненты, по нашим данным и по мнению ряда авторов, не всегда присутствуют во всех жидкостях организма и есть вероятность недоучета тяжести эндотоксикоза. Кроме того, исследование слюны и мочи — неинвазивные и экономичные методы диагностики, дающие возможность в динамике получать информацию о течении болезни с синдромом эндогенной интоксикации. Указанные преимущества имеют особое значение в детской практике.

У наблюдавшихся нами больных, помимо повышенной почечной экскреции средних молекул, выявлено выраженное повышение экскреции оксида азота у всех пациентов из сельскохозяйственного региона и у $1/3$ детей, проживающих в городе, хотя и в значительно меньших количествах. Возможно, увеличение содержания оксида азота в моче (как и в слюне) зависит от патологии желудочно-кишечного тракта, но в сельском регионе данное соединение без сомнения поступает в организм из внешней среды и является одним из компонентов экзотоксинов. Известно, что оксид азота принимает активное участие в метаболизме (способствует дилатации сосудов), а также служит мощным стимулятором перекисных процессов, особенно в липидах клеточных мембран с образованием липидных медиаторов воспаления — лейкотриенов и других арахидонатов. В подтверждение этого в обеих группах детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта отмечена повышенная экскреция перекисей и снижение антиоксидантной активности мочи. У детей из сельского региона была повышена экскреция с мочой острофазного белка — фибриногена, свидетельствующего о наличии в органах мочевой системы дисфункции соединительнотканых структур, латентного воспаления и о снижении фибринолитической способности мочи (см. табл. 5). Однако хронические заболевания почек были диагностированы только у 2 детей (пиелонефрит и мочекаменная болезнь по 1 случаю). У большинства детей в обеих группах с мочой

экскретировались в значительных количествах лактат и пируват — показатели активации анаэробного гликолиза и гипоксии, больше у детей, проживающих в городских условиях. У 60% детей из сельского региона в моче выявлялась в небольших количествах глюкоза, что может быть одним из симптомов эндотоксикоза.

Таким образом, по нашим данным, при наличии хронического заболевания желудочно-кишечного тракта и хронического воздействия пестицидов наиболее уязвимыми в организме детей являются системы энергообеспечения и антиоксидантной защиты, что обуславливает хронически рецидивирующее течение заболевания, аллергизацию и снижение иммунитета. Исследование одновременно крови, слюны и мочи дает более полную характеристику синдрома эндогенной и экзогенной интоксикации, выраженность которой в разных средах может зависеть от генетически обусловленных защитных факторов. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечебных мероприятий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта профилактических детоксикационных средств.

ВЫВОДЫ

1. У детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта обнаружены признаки интоксикации не только в крови, но и в слюне и моче, что может быть фактором риска осложнений в полости рта и в органах мочевой системы (кариес, дисметаболическая нефропатия).

2. Наиболее информативными признаками эндогенной интоксикации оказались индекс токсичности по альбумину, уровень IgE, лейкоцитарный индекс интоксикации, сенсibilизация лейкоцитов к перекиси, активация щелочной фосфатазы, ксантиноксидазы в крови, повышение количества лактата и пирувата в сыворотке, слюне и моче, а также увеличение содержания средних молекул, оксида азота и снижение антиоксидантной защиты в слюне и моче.

3. Экзогенная интоксикация в сельскохозяйственном регионе (пестициды, удобрения) характеризовалась повышенной сенсibilизацией лейкоцитов к пестицидам, снижением уровня гемоглобина в крови, повышенной потерей с мочой и слюной кальция и фосфатов и более выраженным нарушением биоэнергетики и антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.М., Старкова А.В. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации. Методические рекомендации и пособие для врачей. Ст-Петербург 2007; 21. (Aksenova V.M., Starkova A.V. Biochemical diagnostics of endogenous intoxication. SPb., 2007; 21).
2. Афанасьева А.Н. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп. Клин лаб диагн 2004; 6: 11-13. (Afanas'eva A.N. Comparative evaluation of endogenous intoxication level in persons of different age. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika 2004; 6: 11—13).
3. Вельтицев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней. Рос вестн перинатол и педиат. Приложение. М 1994; 67. (Vel'tiuev Ju.E. Children's health and overall strategy of disease preventio. Ros vestn perinatol i pediater. Prilozhenie. M 1994: 67).
4. Шекотов В.В. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации. Метод. рекомендации. и пособие для врачей. Ст-Петербург 2007; 21. (Schekotov V.V. Laboratory diagnostics of endogenous intoxication. Metod. rekomendacii. i posobie dlja vrachej. SPb 2007; 21).
5. Куценко С.А. Основы токсикологии. Ст-Петербург: Фолиант 2004; 716. (Kucenko S.A. Fundamentals of toxicology. SPb: Foliant 2004; 716).
6. Юрѳева Э.А., Длин В.В. Диагностический справочник нефролога. М: Оверлей 2007; 355. (Jur'eva Je.A., Dlin V.V. Diagnostic handbook of nephrologist. M: Overlej 2007; 355).
7. Островский В.К., Алимов Р.Р., Мащенко А.В. и др. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации. Клин лаб диагн 2003; 1: 45—46. (Ostrovskij V.K., Alimov R.R., Mawenko A.V. i dr. Some data on the performance of the leukocyte intoxication indexes standards. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika 2003; 1: 45—46).
8. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации. Медицинские лабораторные технологии. Справочник. Под ред. Карпищенко А.И. Ст-Петербург 1999; 2: 618—647. (Malahova M.Ja. Laboratory diagnostics of endogenous intoxication. Medicinskie laboratornye tehnologii. Spravochnik. Pod red. Karpiwenko A.I. SPb 1999; 2: 618—647).
9. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М: Геотар 1998; 440. (Gryzunov Ju.A., Dobrecov G.E. Serum albumin in clinical medicine. M: Geotar 1998; 440).

Поступила 23.03.12