

УДК 616.1-616-005.1/-06:616.931:615.38.033.1/04/

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ ДИФТЕРИЕЙ

Лиско О.Б., Шульдяков А.А., Еремин В.И.

Саратовский государственный медицинский университет

С целью повышения качества диагностики дифтерийной инфекции проведено клинико-лабораторное обследование 125 больных с различными формами дифтерии, включающее комплексное исследование показателей гликопротеидов и изоферментного спектра аминотрансфераз. Установлено, что в развитии патологического процесса при дифтерийной инфекции значительную роль играют нарушения метаболизма соединительной ткани, а изоферментный спектр аминотрансфераз характеризуется выраженным дисбалансом с преимущественным увеличением митохондриальных изоферментов. Степень выявленных изменений четко коррелируют с тяжестью болезни, а патологические сдвиги при токсических формах заболевания сохраняются после окончания острой фазы заболевания в периоде осложнений дифтерии.

Достигнутые за последние годы научные успехи позволили на качественно новом уровне подойти к решению многочисленных вопросов, связанных с проблемами эпидемиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики дифтерийной инфекции [1, 2, 3, 6, 8, 10]. Вместе с тем, некоторые разделы патогенеза дифтерийной инфекции исследованы недостаточно. К настоящему времени не вызывает сомнений роль дисбаланса гликопротеидов в развитии патологического процесса при инфекционных заболеваниях [9, 11]. Однако при дифтерии практически не изучались такие важнейшие параметры обмена гликопротеидов как гексозы, фукоза, сиаловые кислоты, не определена их роль как критериев диагностики и оценки тяжести состояния пациента. Необходимость и целесообразность динамического мониторинга за такими ключевыми параметрами гомеостаза, как показатели аминотрансфераз крови в настоящее время несомненна [4, 9, 11]. В то же время, уровень изоферментов, который позволяет, в большинстве случаев, на качественно более высоком уровне подойти к вопросам диагностики и прогнозирования течения болезни [4, 9, 11], при дифтерии, практически не изучался.

Таким образом, комплексное исследование, целью которого явилось повышение качества диагностики и прогнозирования течения дифтерийной инфекции на основании изучения баланса гликопротеидов, изоферментов аминотрансфераз, является актуальным и своевременным.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 125 взрослых пациентов с дифтерией ротоглотки. Из них носители дифтерийной палочки (ДП) составили 15 человек (12%), больные легкой формой дифтерии ротоглотки –

25 человек (20%), среднетяжелой – 12 человек (9,6%), тяжелой – 73 человека (58,4%), из которых субтоксическая форма регистрировалась у 15 человек, токсическая 1-й степени – у 15 человек, токсическая 2-й степени – у 15 человек, токсическая 3-й степени – у 28 человек. Средний возраст пациентов – 38,1±2,9 лет (от 18 до 50 лет), мужчин было 58 человек (46,4%) и женщин – 67 (53,6%). Больные обращались в стационар, в основном, на 2-5 сутки от начала заболевания (в среднем – на 3,5±0,9 день болезни). Из исследования исключались пациенты с другими формами дифтерии, хроническим алкоголизмом, сопутствующими заболеваниями в фазе обострения. Фоновые состояния и сопутствующие заболевания регистрировались в 36,8% случаев и существенного влияния на тяжесть и течение дифтерийного процесса не оказывали. Большинство обследованных поступило в осенне-зимне-весенний период. Диагноз *дифтерия / носительство ДП* устанавливался на основании эпидемиологических данных, жалоб, анамнеза заболевания, характерной клинической картины в соответствии с действующей классификацией дифтерии [7] и подтверждался при бактериологическом обследовании в 92,8% случаев (носительство, локализованные и распространенные формы – 100%). У большинства пациентов выделялся токсигенный вариант “*gravis*” дифтерийной палочки (94%).

При постановке диагноза, оценке тяжести, характера осложнений дифтерии, сопутствующей патологии учитывались общепринятые критерии [7], результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Кроме того всем больным в динамике (носители – однократно) проводилось определение суммарного коли-

чества гликопротеидов по концентрации общих гексоз в крови (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации Ю.П. Федянина и Е.П. Ляпиной, 1995). Изучалась концентрация общих гексоз и белковосвязанных гексоз в моче (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации С.И. Вайстуха, 197. Фукогликопротеиды измеряли по общей фукозе в крови (Z. Dische, L. Shettles, 1948 в модификации Ю.П. Федянина и Е.П. Ляпиной, 1995). Исследовались белковосвязанная и общая фукоза в моче (D. Handel, W. Kitlak, 1963 в модификации С.И. Вайстуха, 197. Сиалогликопротеиды в крови оценивались по сиаловым кислотам (E. L. Hess et al., 1957). Также определялись митохондриальные изоферменты АлАТ, АсАТ и ГГТ (мАлАТ, мАсАТ и мГГТ) в сыворотке крови (Ю.П. Федяниним с соавт., 1988). При определении общей активности АлАТ, АсАТ, ГГТ и их митохондриальных изоферментов использовались диагностические наборы «Био-Ла-Тест» фирмы «Лаксма» (Чехия).

Результаты и обсуждения.

Анализ клинической картины, проведенный у 125 больных с различными по тяжести формам дифтерии ротоглотки, позволил констатировать, что на современном этапе это хорошо изученное и давно известное инфекционное заболевание сохраняет свои основные клинические признаки, которые позволяют диагностировать данную патологию и проводить дифференциальный диагноз.

При оценке отдельных показателей, отражающих метаболизм соединительной ткани, было установлено, что уровень сиаловых кислот повышается при дифтерийной инфекции в диапазоне от 1,3 раз при лёгких формах болезни до 2,1 раз при самых тяжёлых, с сильной достоверной корреляцией в зависимости от тяжести заболевания. Быстрота восстановления сдвигов в тесте также чётко зависела от тяжести болезни, и если при легких формах нормализации показателей наблюдались уже к 9-10 дню, то токсические формы дифтерии 3-й степени характеризовались сохранением достоверных отличий даже через две недели от момента госпитализации.

Уровень гексоз в крови у больных с различными формами дифтерии чётко коррелировал с тяжестью патологии, а увеличение показателя было в пределах 1,3-2,3 раза, с крайними показателями соответственно при лёгких и токсических 3-й степени формах болезни. В динамике наблюдения нормализация теста происходила при лёгких формах болезни уже к 9-10 дню, в то время как при тяжёлых случаях нарушения состояния сохранялись и на 9-10, 14-15 дни пребывания больных в стационаре.

Увеличение показателей фукозы в крови пациентов с дифтерией при поступлении в стационар находилось в сильной прямой существенной ($p < 0,05$) корреляционной связи с тяжестью заболевания, а уровень сдвигов был в пределах от 3% при лёгкой форме до 50% при токсической 3-й степени. Повышенными оставались показатели у больных с тяжёлыми формами до 9-10 и 14-15 дня от момента госпитализации.

Анализируя полученные данные важно отметить, что у больных с дифтерией, наряду с наличием характерного специфического воспаления на месте внедрения возбудителя, всосавшийся в кровоток дифтерийный экзотоксин вызывает каскад патологических реакций практически во всех звеньях гомеостаза, самоподдерживающихся и самоускоряющихся, вызывающих функциональные и структурные изменения во многих органах и тканях [1, 2, 3, 6, 8, 10]. Поэтому чётко трактовать механизмы выявленных нарушений показателей метаболизма соединительной ткани в крови сложно, с учетом поражения при токсических формах дифтерии печени, как основного органа, в котором осуществляется синтез гликопротеидов [9]. Вместе с тем, значение установленных сдвигов для объективизации диагностики и оценки тяжести пациента с дифтерией, несомненно.

Общие гексозы в моче у больных достоверно увеличивались на фоне симптомов интоксикации и активного процесса в ротоглотке. Выраженность изменений прямо коррелировала тяжестью заболевания (увеличение от 1,3 раз при лёгких формах до 2,1 раз при токсических 3-й степени), и если при лёгких формах нормализация показателей наступала уже к 4-5 дню болезни, то тяжёлые формы сопровождалась пролонгированными сдвигами на фоне развивающихся осложнений дифтерии. Важно отметить, что при общей направленности степень нарушений экскреции связанных с белком гексоз была существенно выше, чем общих гексоз. Содержание фукозы в моче в острый период заболевания повышалось в 1,3 раза при среднетяжёлых (лёгкие формы практически норма) и 2 раза при токсических формах 3-й степени (прямая сильная достоверная корреляция с тяжестью). Связанная с белком фукоза увеличивалась несколько больше: в 1,8 раз и 3,1 раз соответственно. В динамике развития болезни сохранение отклонений в тестах у больных токсическими формами дифтерии в периоде осложнений свидетельствовало о сложном, многокомпонентном характере патологических сдвигов при тяжёлой дифтерии даже по завершению острого периода болезни. Выявленные изменения и дисбаланс маркёров обмена гликопротеидов в моче в определённой степени отражают наруше-

ния метаболизма соединительной ткани на уровне целостного организма, однако развивающееся у больного дифтерией поражение мочевыделительной системы также, по всей видимости, играет свою роль в формировании данных сдвигов, подчёркивая важность динамической оценки показателей экскреции гексоз и фукозы.

Диагностическая ценность определения спектра изоферментов аминотрансфераз к настоящему времени не вызывает сомнений [4, 9,11]. При исследовании активности АлАТ, АсАТ, ГГТ у больных различными формами дифтерии нами установлено, что в зависимости от тяжести патологии (от лёгких до токсических 3-й степени форм) показатели ферментов увеличивались в диапазоне 1,4-4,0 раз, 1,3-4,2 раз и 1,4-4,2 раз соответственно. Необходимо отметить, что существенных различий в степени увеличения различных ферментов в острый период болезни не выявлено, что, по всей видимости, служит отражением полиорганный характера патологии при дифтерийной инфекции, особенно в её тяжёлых формах. Корреляционный анализ выявил прямые сильной степени достоверные связи между увеличением активности аминотрансфераз и тяжестью заболевания. В динамике процесса нормализация показателей активности АлАТ, АсАТ, ГГТ происходила у больных лёгкими, среднетяжёлыми, субтоксическими и токсическими 1-й степени формами к 9-10 дню болезни, в то время как у больных с токсическими формами 2-й и 3-й степени на фоне развивающихся осложнений дифтерии активность ферментов оставалась повышенной. При оценке активности митохондриальных изоферментов АлАТ, АсАТ, ГГТ выявлено, что степень их увеличения была на 10-50% выше, чем суммарной активности этих ферментов. Причём в динамике заболевания восстановление активности мАсАТ несколько отставало от нормализации мАлАТ и мГГТ, что, наиболее вероятно, свидетельствует о пролонгированном характере цитолитических процессов в мышечных клетках, в том числе миокарда. Существенно большие сдвиги в спектре митохондриальных изоферментов в сравнении с суммарной активностью аминотрансфераз служат косвенным подтверждением имеющихся в литературных источниках указаний на то, что митохондрии являются одной из ключевых точек в прямом и/или опосредованном влиянии дифтерийного токсина на клетки [5] а также, несомненно, подчёркивают значимость определения этих показателей для динамического наблюдения за больными с дифтерией.

При анализе показателей сиаловых кислот, гексоз, и фукозы в крови, активности АсАТ, мАсАТ, АлАТ, мАлАТ, ГГТ, мГГТ у носителей

дифтерийной палочки существенных отличий от группы здоровых не выявлено, что, в известной степени, подтверждает правомочность использования термина «носительство» в отношении данной группы обследованных.

Осуществлённый статистический анализ отношений между показателями обмена гликопротеидов и спектра изоферментов аминотрансфераз позволил установить, что по всем параметрам прослеживаются достоверные прямые средней и сильной степени корреляции, отражающие взаимосвязи между развивающимися при дифтерии патологическими процессами в соединительной ткани и структурной целостностью мембран клеток организма.

Выводы

1. При дифтерийной инфекции в развитии патологического процесса значительную роль играют нарушения метаболизма соединительной ткани, нашедшие свое отражение в показателях обмена гликопротеидов крови и мочи. Степень выявленных изменений четко коррелируют с тяжестью болезни, а патологические сдвиги при токсических формах заболевания сохраняются после окончания острой фазы заболевания в периоде осложнений дифтерии.

2. У больных различными формами дифтерии ротоглотки изоферментный спектр аминотрансфераз характеризуется выраженным дисбалансом с преимущественным увеличением митохондриальных изоферментов, четкой прямой корреляцией нарушений в зависимости от тяжести заболевания и пролонгированным до периода осложнений характером патологических сдвигов при токсических формах болезни.

3. Показатели активности изоферментов аминотрансфераз, наряду с параметрами обмена гликопротеидов в крови и моче позволяют объективизировать оценку тяжести больного с дифтерийной инфекцией и прогнозировать развитие осложнений заболевания и их тяжесть.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зрячкин Н.И. Дифтерия: клинико - эпидемиологические особенности современного течения, патогенез и обоснование рациональной гормонотерапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. Наук - Саратов, 2000 г. – 37 с.

2. Иванова В.В., Швалко А.Д., Сиземов А.Н. и др. Современные методы диагностики и лечения дифтерии у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – №1, 1996. – С.25-30.

3. Краснов В. В. Современное течение дифтерии и ее осложнений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Н. Новгород, 2001. – 52 с.

4. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М. Медицина, 2002. – 544 с.
5. Ниселовская Л.И. Влияние введения дифтерийного токсина на процессы окислительного фосфолирования. Фосфолирование и функция. – Л., 1960. – С. 363-368.
6. Родионова О.В., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. Новые взгляды на патогенетические механизмы дифтерийной инфекции, предопределяющие тяжесть развития инфекционного процесса // Сб. научных трудов, посвященных 70-летию НИИ детских инфекций, выпуск V, “Детские инфекции”. – Санкт-Петербург, 1997. – С. 52-56.
7. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. проф. Ю.В. Лобзина. – Санкт-Петербург. Изд-во Фолиант – 2000. – С. 936 .
8. Сундуков А.В., Юшук Н.Д. Микроциркуляторные нарушения и методы их коррекции при тяжелых формах дифтерии у взрослых. // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003 - № 6 – с. 36 – 39.
9. Федянин Ю.П. Гликопротеиды при заболеваниях гепатобилиарной системы. – Саратов, 1994. – 132 с.
10. Шульдяков А.А. Дифтерия: клиника, состояние сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, современные методы терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, Саратов, 1999, - 34 с.
11. Шульдяков А.А., Дробышева О.А., Хорошун Е.В., Гладилина Е.Г. //Значение некоторых показателей гликопротеидов и изоферментов в прогнозировании тяжести при ГЛПСИ инфекционные болезни на рубеже XXI века. Мат. Научно-практ. конф. Часть 1. Москва, 2000, с. 73.

CLINICO-BIOCHEMICAL PARALLELS IN PATIENT WITH DIPHTHERIA

Lisko O.B., Shuldyakov A.A., Eremin V.I.

The clinico-biochemical examination of 125 patients with different forms of diphtheria was carried out to improve the quality of diagnostic of diphtherial infection. It included the complex investigation of readings of glycoproteins and isofermentative spectrum of aminotransferases. There was established that in the development of pathological process in diphtherial infection the disturbance of metabolism in connective tissue play an important role and isofermentative spectrum of aminotransferases is characterized by the marked disbalance mainly with the increase of mitochondrial isoferments. The degree of the revealed changes is clearly correlated with the severity of diseases and pathological shifts in toxic form of diseases are preserving after the end of the acute phase of diseases as diphtherial complications.