

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ В КРОВИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГАПТОГЛОБИНА ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

С.В. Цвиренко, Т.Х. Уразаев.

(Уральская государственная медицинская академия, ректор - академик РАЕН, д.м.н., проф. А.П. Ястребов, кафедра клинической лабораторной диагностики, зав. - д.м.н., проф. С.В. Цвиренко, кафедра клинической токсикологии и скорой медицинской помощи, зав. - д.м.н. проф. В.Г. Сенцов)

Резюме. Исследованы изменения концентраций острофазовых белков (С-РБ и гаптоглобина) у больных с острыми пероральными отравлениями уксусной кислотой (УК) в острой стадии (2-4-е сутки) и в соматогенной стадии заболевания (5-15-е сутки). Показано, что отравление УК вызывает значительное повышение концентрации С-РБ и Нр в сыворотке. При развитии внутрисосудистого гемолиза наблюдается волнообразная динамика содержания Нр в крови - в остром периоде отмечается снижение концентрации, которое в последующем сменяется ее ростом. Количественное определение С-РБ в сыворотке крови позволяет с высокой вероятностью прогнозировать течение и исход заболевания. Одновременное определение концентрации Нр и активности ЛДГ у больных с отравлением УК является чувствительным методом диагностики перенесенного внутрисосудистого гемолиза.

Ключевые слова: отравление уксусной кислотой, С-реактивный белок, гаптоглобин.

Острые пероральные отравления уксусной кислотой (УК) и в настоящее время сохраняют за собой одно из первых мест в структуре токсикологической заболеваемости. Ведущими патогенетическими механизмами острого отравления УК является местное повреждающее воздействие яда - химический ожог слизистой пищеварительного тракта - и резорбтивное действие, которое проявляется внутрисосудистым гемолизом и повреждением внутренних органов.

Развитие деструктивных процессов в тканях, присоединение инфекционных осложнений сопровождаются увеличением концентраций острофазовых белков в плазме крови [4,5]. Среди группы острофазовых белков при острых отравлениях УК по нашему мнению наибольший интерес для исследования представляют С-реактивный белок (С-РБ) и гаптоглобин (Нр). Динамика содержания С-РБ в плазме является чувствительным маркером бактериальной инфекции [7] и деструктивных процессов в тканях [9]. Нр - сывороточный белок, который специфически связывает свободный гемоглобин в крови. Образовавшийся крупномолекулярный комплекс является субстратом для естественного пути катаболизма гемоглобина [1]. Снижение концентрации Нр до 50-70 мг/дл считается чувствительным индикатором гемолитических состояний [1,8,10], с другой стороны концентрация Нр повышается при многих патологических состояниях, в том числе травмах, инфекциях и воспалении [1,5].

Благодаря перечисленным свойствам С-РБ и Нр, определение сывороточных концентраций этих белков может стать источником ценной информации для оценки состояния больного. Вместе с тем, в известной нам литературе нет данных о содержании в крови в различных стадиях отравления УК белков "острой фазы", в том числе С-РБ и Нр, и о динамике их концентраций в сыворотке.

Известно, что кроме Нр индикатором гемолитических состояний может служить сывороточная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [4]. Поэтому представляет интерес исследование взаимосвязи между концентрацией Нр и активностью ЛДГ в сыворотке крови больных с острыми отравлениями УК.

Цель нашего исследования - определить характер изменения концентраций белков "острой фазы" (С-реактивного белка и гаптоглобина) у больных с острыми отравлениями уксусной кислотой.

Материалы и методы

Нами были обследованы 44 больных с острыми пероральными отравлениями УК. Тяжесть отравления оценивалась в соответствии с классификацией Е.А. Лужникова (1985) [3]. Из 44 обследованных 28 имели отравления легкой и средней степени тяжести, 16 - тяжелые отравления, среди которых в 6 случаях был отмечен летальный исход. Больные обследовались на вторые сутки с момента поступления в стационар (2-4-е сутки с момента отравления), из них на 2-е сутки с момента отравления - 18 человек, на 3-й сутки - 17. Из 35 больных, обследованных в течение 2-3-х суток с момента отравления у 17 не было данных за перенесенный внутрисосудистый гемолиз, у 18 - клинически или лабораторно гемолиз был подтвержден. Повторные исследования концентрации С-РБ проводились дважды - на 6-8-е и 10-15-е сутки с момента отравления. Повторные исследования концентрации Нр проводились только на 6-8-е сутки. Контрольную группу составили 17 практически здоровых добровольцев.

Концентрации С-РБ определяли методом флуоресцентного поляризационного иммуноанализа на анализаторе "TDxFLx" (Abbott Laboratories, США), Нр - иммунотурбидиметрическим методом на фотометре "Cormay Multi" (Cormay Di-

Таблица 1.

Содержание гаптоглобина и С-реактивного белка в сыворотке крови на вторые сутки с момента отравления в зависимости от наличия перенесенного внутрисосудистого гемолиза

Показатели	Средние величины показателей (М±ш)			Р, между группами больных
	Контроль, п=17	Без гемолиза, п=8	Гемолиз, п=10	
С-РБ, мг/л	7,27±1,18	84,05±18,24* (1 в 11,6 раза)	67,35±21,64* (1 в 9,3 раза)	>0,5
Нр, мг/л	97,19±8,11	134,28±12,89* (+38,2%)	68,45±10,65* (-29,6%)	<0,01

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контрольной группой. В скобках указана степень отличия показателя от значений контрольной группы

agnostyka S.A., Польша, реактивы SENTINEL CN, Италия). Активность ЛДГ в сыворотке крови исследовали на автоматическом анализаторе "Express Plus" (Ciba Corning, Великобритания) в соответствии с рекомендациями SCE (Комитета по ферментам Скандинавского общества клинической химии и клинической физиологии) [6] (реактивы RAICHEM, США).

При статистическом анализе для сравнения двух групп друг с другом применяли критерий Стьюдента. при повторных измерениях использовали парный критерий Стьюдента. Результаты признавали статистически достоверными при уровне значимости $\alpha=0,05$. Оценивали взаимосвязь между концентрациями белков "острой фазы" и степенью тяжести отравления. Для этого степеням тяжести отравления мы присвоили ранги следующим образом: 1 - отравления легкой степени; 2 - отравления средней тяжести; 3 - отравления тяжелой степени без ОПН; 4 - отравления, осложненные ОПН, с благоприятным исходом; 5 - отравления, осложненные ОПН, с летальным исходом; 6 - крайне тяжелые отравления с летальным исходом от экзотоксического шока и желудочно-кишечных кровотечений.

Определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s) между концентрациями С-РБ, Нр и рангами степеней тяжести отравления. Достоверность различий по характеру динамики исследуемых показателей оценивали с помощью критерия [2].

Результаты и обсуждения

Практически у всех больных с отравлениями УК мы наблюдали многократное (до 40 раз и более) в сравнении с контролем увеличение концен-

трации в крови С-РБ, что, по-видимому, свидетельствовало о деструктивных процессах в тканях внутренних органов и присоединении бактериальной инфекции [7,9]. Для исследования влияния внутрисосудистого гемолиза на концентрацию С-РБ в сыворотке крови на 2-е и 3-й сутки отравления мы сравнили между собой результаты обследования больных, у которых не отмечалось гемолиза и у которых он был подтвержден (табл. 1 и 2).

Как видно из данных, приведенных в таблицах 1 и 2 ни на вторые, ни на третьи сутки отравления две подгруппы больных по уровню содержания С-РБ достоверно не различались. Далее мы проанализировали влияние степени тяжести отравления на сывороточную концентрацию С-РБ.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствовали о том, что у больных с тяжелой степенью отравления УК уровень содержания С-РБ в сыворотке крови превышал на всех этапах в 1,72-3,37 раза его уровень при легкой или средней степени отравления. При этом в отличие от последних, где уровни С-РБ последовательно снижались, у больных с тяжелыми отравлениями к 6-8 суткам болезни сывороточные концентрации С-РБ нарастали. В первые дни наблюдения (2-4 сутки с момента отравления) прослеживалась связь между степенью тяжести отравления и концентрацией С-РБ в сыворотке: $r_s=0,336$ ($p=42$, $p<0,05$). В соматогенной стадии отравления (5-15 сутки) эта связь была еще значительно устойчивой: $r_s=0,695$ ($p=35$, $p<0,001$), что, очевидно, отражало присоединение инфекционных осложнений к деструктивному процессу в зоне химического ожога у больных с более тяжелыми отравлениями.

Таблица 2.

Содержание гаптоглобина и С-реактивного белка в сыворотке крови на третьи сутки с момента отравления в зависимости от наличия перенесенного внутрисосудистого гемолиза.

Показатели	Средние величины показателей (М±т)			Р, между группами больных
	Контроль, п=17	Без гемолиза, п=9	Гемолиз, п=8	
С-РБ, мг/л	7,27±1,18	82,07±28,95* (Т в 11,3 раза)	85,98±27,5* (Т в 11,8 раза)	>0,5
Нр, мг/л	97,19±8,11	94,27±31,69 (-3,0%)	121,21±38,5 (+24,7%)	>0,5

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контрольной группой. В скобках указана степень отличия показателя от значений контрольной группы

Таблица 3.

Динамика концентрации С-РБ в сыворотке больных с отравлениями легкой и средней тяжести и отравлениями тяжелой степени

Группы	Средние величины концентрации (мг/л)			
	Контроль	2-4 сутки	6-8 сутки	10-15 сутки
легкая и средняя степень,	п=17, 7,27±1,18	п=28, 63,47±10,77 (Т в 8,73 раза)	п=12, 41,12±8,42 (t в 5,66 раза)	п=9, 32,61±5,48 (Т В 4,49 раза)
тяжелая степень	п=17, 7,27±1,18	п=14, 109,17±21,10* (Т В 15,02 раза)	п=12, 138,73±28,43* (Т в 19,08 раза)	п=11, 87,13±16,78* (Т В 11,98 раза)

Примечание: * - различия достоверны между выделенными группами на соответствующих этапах. В скобках указана кратность отличия от контроля

Повторно обследованных в соматогенной стадии заболевания 22 из 28 больных имели благоприятные исходы, а 6 - летальные. Концентрация С-РБ в соматогенной стадии повышалась только у 6 из 22 (27,3%) больных с благоприятным исходом и у 5 из 6 (83,3%) - с летальным, различия между подгруппами были достоверными ($p < 0,05$).

В соматогенной стадии отравления уровень содержания С-РБ выше 90,0 мг/л встречался у 16 обследованных. Из них отравление средней степени тяжести имел один больной, отравление тяжелой степени с благоприятным исходом - 5. Десять больных, у которых концентрация С-РБ в сыворотке крови в соматогенной стадии превысила 90,0 мг/л, умерли. На основании полученных результатов мы определили прогностическое значение (ПЗ) [4] теста при данных значениях концентрации С-РБ для прогноза летального исхода по формуле:

$$\text{ПЗ(\%)} = \frac{\text{ЛИ}}{\text{ЛИ} + \text{БИ}} \times 100 = \frac{10}{10 + 6} \times 100 = 62,5\%,$$

где, ЛИ - число летальных исходов; БИ - число благоприятных исходов.

Иными словами, при уровне содержания С-РБ в сыворотке крови до 90,0 мг/л и выше у больных с отравлениями УК можно предполагать летальный исход с вероятностью 62,5±12,1% (с учетом стандартной ошибки доли [2]). В соматогенной стадии отравления плазменная концентрация С-РБ выше 120,0 мг/л встречалась только при летальных исходах.

Таким образом, отравление УК с первых суток сопровождается многократным увеличением концентрации в крови С-реактивного белка. По всей вероятности, в первые дни болезни увеличение уровня содержания С-РБ является симптомом деструктивного процесса в зоне химического ожога, тогда как в соматогенной стадии высокие концентрации С-РБ отражают присоединение инфекционных осложнений. Снижение концентрации С-РБ сопровождается положительную динамику заболевания.

Изменения концентрации гаптоглобина у обследованных больных происходило иным образом. У больных, у которых не было отмечено внутрисосудистого гемолиза, на вторые сутки наблюдалась повышенная концентрация Нр в сыво-

ротке крови, в сравнении с контролем (табл.1), а на третьи сутки средние значения показателя Нр совпадали со значениями контрольной группы (табл.2). У больных, у которых был зарегистрирован внутрисосудистый гемолиз, на вторые сутки с момента отравления достоверно наблюдалось снижение концентрации Нр в сыворотке крови, в сравнении с контролем. При этом, различия с группой больных без гемолиза также были достоверными. При исследовании на третьи сутки достоверных различий между группами больных выявлено не было, но абсолютные значения концентрации Нр у больных с гемолизом были выше, чем в контрольной группе и группе больных без гемолиза (табл.1 и 2), вероятно, это связано с более тяжелым течением отравления УК при развитии внутрисосудистого гемолиза. Мы проанализировали динамику концентрации Нр в сыворотке крови в зависимости от наличия перенесенного гемолиза.

При повторных исследованиях у больных без признаков гемолиза достоверных различий между первым и вторым исследованием выявлено не было. но отмечалась тенденция снижения содержания Нр в сыворотке крови с 134,28±12,89 мг/л до 98,33±25,87 мг/л. Тогда как у больных, перенесших внутрисосудистый гемолиз, было выявлено достоверное увеличение сывороточной концентрации Нр в динамике с 68,45±10,65 мг/л до 169,80±28,14 мг/л (в 2,5 раза, $p < 0,01$).

В своем исследовании мы не наблюдали полной агаптоглобинемии, описанной при других гемолитических состояниях. Вероятно, содержание Нр в крови восстанавливается за счет усиления его синтеза в печени, как следствие реакции "острой фазы". В пользу этого предположения свидетельствует то, что в группе больных с гемолизом концентрация Нр в сыворотке крови коррелирует со сроком отравления ($r=0,508$, $p < 0,001$, $p=59$), в то время как в группе без гемолиза такой связи не выявлено ($r=0,116$, $p > 0,05$, $p=27$). Также не выявлено корреляционной связи между концентрациями Нр и С-РБ ($r = -0,005$, $p > 0,5$, $p=86$), что говорит о различии факторов, влияющих на их содержание в крови. В то же время мы обнаружили устойчивую обратную корреляционную зависимость между концентрацией Нр и активностью ЛДГ сыво-

воротки на 2 - 3-й сутки с момента отравления: $r_s = -0,664$ ($p < 0,05$, $n = 15$). Установленная взаимосвязь между концентрацией Нр и активностью ЛДГ сыворотки, очевидно, свидетельствует о наличии общей причины изменения данных показателей. Наиболее, вероятно, причиной, вызывающей разнонаправленные изменения содержания в сыворотке крови Нр и ЛДГ, является внутрисосудистый гемолиз. По-видимому, одновременное определение концентрации Нр и активности ЛДГ у больных с отравлением УК с целью диагностики перенесенного внутрисосудистого гемолиза является предпочтительным, в сравнении с анамнестическими сведениями, данными физикального обследования и определения свободного гемоглобина крови по Sali. Следовательно, у больных с острыми отравлениями УК при отсутствии внутрисосудистого гемолиза концентрация Нр в сыворотке крови повышается, т.е. повторяет динамику сывороточной концентрации С-РБ, но при наличии гемолиза содержание Нр в сыворотке крови характеризуется снижением в остром периоде, которое в последующем сменяется повышением концентрации данного белка. Подтверждают это

предположение разнонаправленные изменения содержания в сыворотке крови Нр и ЛДГ в остром периоде заболевания.

Таким образом, отравление УК вызывает развитие реакции "острой фазы", о чем свидетельствует значительное повышение концентрации С-РБ и Нр в сыворотке. Количественное определение С-РБ в сыворотке крови позволяет с высокой вероятностью прогнозировать течение и исход заболевания. При развитии внутрисосудистого гемолиза наблюдается волнообразная динамика концентрации Нр в сыворотке крови больных с отравлениями УК, что, очевидно, отражает ускорение утилизации Нр в результате комплексообразования со свободным гемоглобином и последующее усиление его синтеза в результате острой фазовой реакции. Одновременное определение концентрации Нр и активности ЛДГ у больных с отравлением УК является, возможно, более чувствительным методом диагностики перенесенного внутрисосудистого гемолиза, чем анамнестические сведения, данные физикального обследования и определение свободного гемоглобина крови по Sali.

THE DYNAMICS OF SERUM CONCENTRATION OF C-REACTIVE PROTEIN AND HAPTOGLOBIN IN ACETIC ACID POISONINGS

S.V. Tsvirenko, T.H. Urazaev

(Ural State Medical Academy)

We researched the serum concentration of C-reactive protein (C-RP) and haptoglobin (Hp) of patients with acute acetic acid poisonings in acute stage (2-4 days) and somatic stage (5-15 days) of sickness. It was found that concentration of C-RP and Hp increased in serum. Change in concentration of Hp had wavy process in patients with intravascular hemolyze: in acute stage lowered and in somatic stage-increased. Concentration of C-reactive protein in serum may show the prognosis of development and outcome of sickness. Simultaneous determination of concentration of Hp and LDH activity in serum is a sensitive method of diagnosis of hemolyze effect in patients with acute acetic acid poisonings.

Литература

1. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин. - Алма-Ата: Наука, 1983. - 128 с.
2. Гланц С.А. Медико-биологическая статистика. / Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология // 3-е изд-е, перераб. и доп. - М.: Медицина, 1999. - 416 с.
4. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия / Пер. с англ. - М.: Из-во БИНОМ, СПб.: Невский Диалект, 2000. - 368 с.
5. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes // FEBS letters. - 1989. - Vol.242, N.2. - P.237-239.
6. Committee On Enzymes Of The Scandinavian Society For Clinical Chemistry And Clinical Physiology. Recommended methods for the determination of four en-

- zymes in blood // Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation. - 1974. - Vol.33. - P.291.
7. Hatherill M., Tibby S.M., Sykes K., et al. Diagnostic markers of infection: comparison of procalcitonin with C reactive protein and leucocyte count // Archives of Disease in Childhood - 1999. - Vol.81. - P.417-421.
8. Kawamura K., Ogawa A., Ohkubo H. et al. Type-dependency in the metabolism of human haptoglobins. II Report. Organ distribution of haptoglobins // Jinru idengaku zasshi (The Japanese journal of human genetics). - 1974. - Vol.19, N.1. - P.52-53.
9. Kushner I., Volanakis J.E., Gewurz H. C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury // Annals of the New York Academy of Sciences. - 1982. - Issue 389. - P.1-482.
10. Pontet F. Hemolyse et proteines seriques // Annales de Biologie Clinique. - 2000. - Vol.58, Issue 5. - P.637-638.