

Vol. 340. – P.448-454.

24. Guazzi M., Pontone G., Brambilla R., et al. Alveolar-capillary membrane conductance: a novel prognostic indicator in heart failure // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P.467-476.

25. Goldberg A., et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress: experience from the psychophysiological investigations of myocardial ischemia study (PIMI) // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P.2402-2409.

26. Hamsten A., Iselius L., de Faire U., et al. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration // *Lancet.* – 1987. – Vol. 2. – P.988-991.

27. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer // *Med Chir Trans.* – 1846. – Vol. 29. – P.137-161.

28. Hole D.J., Watt G.C.M., Davey-Smith G., et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // *BMJ.* – 1996. – Vol. 313. – P.711-715.

29. James A.L., Knuiwan M.W., Divitini M.L., et al. Associations between white blood cell count, lung function, respiratory illness and mortality: the Busselton Health Study // *Eur Respir J.* – 1999. – Vol. 13. – P.1115-1119.

30. Kannel W.B., et al. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes // *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am.* – 1980. – Vol. 64. – P.66-83.

31. Kannel W.B., Hubert H., Lew F.A. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham Study // *Am Heart J.* – 1983. – Vol. 105. – P.311-315.

32. Kannel W.B., D'Agostino R.B., Silbershatz H. Use of vital capacity for cardiac failure risk estimation in persons with coronary disease and left ventricular hypertrophy. The Framingham Study // *Amer J Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – P.1155-1158.

33. Kremser C.B. Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy // *Am J Cardiol.* – 1987. – Vol. 59. №8. – P.900-905.

34. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., et al. Spirometric findings and mortality in never-smokers // *J Clin Epidemiol.* – 1990. – Vol. 43. – P.867-873.

35. Lind P., Hedblad B., Stavenow L., et al. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P.452-458.

36. Lomas D.A., Silverman E.K. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir Res.* – 2001. – Vol. 2. – P.20-26.

37. Neas L.M., Schwartz J. Pulmonary Function Levels as Predictors of Mortality in a National Sample of US Adults // *American Journal of Epidemiology.* – 1998. – Vol. 147. – P.1011-1018.

38. McMurray J. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure // *Heart.* – 2000. – №83. – P.596-602.

39. Mendall M.A., Strachan D.P., Butland B.K., et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in men // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P.1584-1590.

40. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P.973-979.

41. Roger S. Johnson. FVC measures 'capacity for living' // *JAMA.* – 1981. – Vol. 245. – P.1994.

42. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N Engl J Med.* 1999. – Vol. 340. – P.115-126.

43. Schunemann H.J., Dorn J., Grant B.J.B., et al. Pulmonary Function Is a Long-term Predictor of Mortality in the General Population 29-Year Follow-up of the Buffalo Health Study // *Chest.* – 2000. – Vol. 118. – P.656-664.

44. Weiss S.T., Segal M.R., Sparrow D., et al. Relation of FEV₁ and peripheral blood leukocyte count to total mortality // *The Normative Aging Study. Am J Epidemiol.* – 1995. – Vol. 142. – P.493-498.

Информация об авторах: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, ФБГУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН», лаборатория УЗ и ЭФ методов; тел. (3842)643581; e-mail: ompol@rambler.ru; Поликутина Ольга Михайловна – к.м.н., заведующий лабораторией; Слепынина Юлия Сергеевна – научный сотрудник лаборатории; Баздырев Евгений Дмитриевич – с.н.с. лаборатории; Каретникова Виктория Николаевна – д.м.н., профессор, с.н.с.

© ГОРИН В.С., КОНДРАНИНА Т.Г., ПОТЕХИНА Н.Г. – 2012
УДК 618.13-022

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

Виктор Сергеевич Горин², Татьяна Геннадьевна Кондранина¹, Нина Григорьевна Потехина³

(¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;

²Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

³Городская клиническая больница №22 г. Новокузнецка, гл. врач – Ф.Н. Лобыкин)

Резюме. В представленном обзоре литературы рассмотрены белки острой фазы воспаления (БОФ) и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике. Особую актуальность вызывает использование БОФ при развитии гнойно-деструктивных процессов при воспалительных заболеваниях придатков матки у женщин с невыполненной репродуктивной программой с целью выбора рациональной тактики ведения.

Ключевые слова: белки острой фазы воспаления, эндотоксинемия, гнойно-деструктивные процессы придатков матки.

PROTEINS OF ACUTE INFLAMMATION PHASE PROGNOSTIC SIGNIFICANCY IN URGENT GYNAECOLOGIC PRACTICE

V.S. Gorin², T.G. Kondranina¹, N.G. Potekhina³

(¹Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education; ²Novosibirsk State Medical University;

³Novokuznetck Municipal Hospital №22)

Summary. Proteins of acute inflammation phase and endotoxemia markers, their prognostic significance in gynaecologic practice have been considered in the presented literature review. Using the proteins of acute inflammation phase in purulent destructive diseases development in inflammatory diseases of uterine appendages in women with unfulfilled reproductive program with the purpose of rational tactics of treatment has special urgency.

Key words: proteins of acute inflammation phase, endotoxemia, purulent destructive diseases of uterine appendages.

Воспалительная реакция при определенных нозологических формах неотложной абдоминальной патологии универсальна. Практически все реакции опосредованы действием токсинов и медиаторов различной природы, характеризуются совокупностью процессов эндотоксикоза с переходом в полиорганную недостаточность. Не вызывает сомнений, что синдром системного воспалительного ответа возникает из-за неспособности организма регулировать воспалительный ответ. Причина этого остаётся неизвестной. Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью возникает из-за генерализованного воспалительного и прокоагулянтного ответов организма на инфекцию [7,8,11], включающих высвобождение цитокинов, активацию каскада белков плазмы, микрососудистую коагуляцию и активацию нейтрофилов и моноцитов [9,14,15].

По мнению многих авторов, ведущую роль в острофазовом ответе играют изменения в 4-х протеолитических медиаторных системах: в системе свёртывания, в системе комплемента, в калликреин-кининовой и плазминовой системах [13,22]. При взаимодействии этих систем происходит активация молекул комплемента и кининов с последующей опсонизацией, хемотаксисом, дегрануляцией тучных клеток, увеличением проницаемости сосудистой стенки и расширением сосудистого просвета и, как следствие всего этого, активный фагоцитоз [20,22,30]. Фагоцитирующие макрофаги и нейтрофилы выделяют кислые и нейтральные лизосомальные протеазы, которые играют большую роль в повреждении посредством протеолитической активации медиаторов. Многообразие протеолитических ферментов нейтрофилов обеспечивает их действие на различные белковые субстраты. Среди факторов, обуславливающих изменения при системном воспалении и нарушении барьерной функции, большое значение имеют так называемые белки острой фазы воспаления [16,23]. Их делят на позитивные и негативные [19,20]. К позитивным относятся те, которые появляются в крови или содержании которых в тканях возрастает. Среди них наибольшее значение имеют С-реактивный белок, лактоферрин, Т-кининоген, апоферритин, пептидогликаны. Негативными называют те вещества этой группы, сывороточное содержание которых при повреждении тканей снижается (альбумин и трансферрин, α -липопротеид, преальбумин). Содержание «негативных» реактантов острой фазы может снижаться на 30-60%. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, либо изменением их распределения в организме. К так называемым нейтральным реактантам ОФ относят белки, концентрация которых может оставаться в пределах нормальных значений, однако они принимают участие в реакции острой фазы воспаления (α 2- макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р-белок сыворотки крови, иммуноглобулины). Большинство из реактантов острой фазы синтезируются макрофагами, гепатоцитами и другими клетками [11,13,16].

Смысл острофазового ответа заключается в том, чтобы помочь организму восстановить нарушенный гомеостаз путём контроля за кровопотерей, отграничения зоны повреждения и резорбции некротических тканей, связывания и удаления избыточного количества тканевых протеаз и экзогенных субстанций, создания условий для репарации [22,24]. Воздействие нейтральных и кислых протеаз на субстрат с активацией патологических процессов делает вышеназванную группу ингибиторов протеаз чрезвычайно важной не только в ограничении протеолитического повреждения тканей, но и в контроле положительной обратной связи [14,36,39]. Основные функции реактантов острой фазы воспаления связаны со способностью этих белков взаимодействовать с лигандами разного рода с образованием белковолигандных комплексов [40]. Лигандами реактантов острой фазы, как правило, являются биологически активные

вещества. Повышение концентрации позитивных реактантов острой фазы приводит к ингибции активности протеаз, нейтрализации токсических молекул. Комплексы удаляются системой мононуклеарных фагоцитов. Исследование функциональных свойств белков острой фазы, таким образом, является вероятным и эффективным диагностическим маркером выраженности системного воспаления. Исследования же БОФ в различных биологических жидкостях могут позволить определить направление движения и источники лигандов для выше обозначенных белков [41,43].

С-реактивный белок (СРБ) относят к «главным» белкам острой фазы воспаления у человека. Уровень этого белка возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6-8 часов) и значительно (в 20-100 раз, в отдельных случаях – в 1000 раз). Так, СРБ способен связывать широкий спектр лигандов-компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей, препятствуя тем самым их распространению. Кроме того, продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и элиминации вредных продуктов. СРБ может взаимодействовать с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления. На сегодняшний день лучше всего изучен СРБ, который рассматривают как основной маркер и участник воспаления при абдоминальном сепсисе [26,27]. СРБ также способен связываться с фосфолипидами разрушенных клеток, активируя комплемент и последующий их фагоцитоз [32,33]. Белок синтезируется в печени, главным образом под влиянием основного регулятора воспалительного ответа – интерлейкина-6. У здоровых СРБ присутствует в следовых количествах, в среднем 1 мг/л, в острой фазе воспаления его содержание может достигать 400 мг/л. Именно поэтому измерение концентрации СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии. Разные причины воспалительных процессов по-разному повышают уровни СРБ. При вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых ревматических заболеваниях концентрации СРБ повышаются до 10-30 мг/л. Незначительное повышение СРБ при вирусных заболеваниях, в отличие от высоких значений показателя при бактериальных повреждениях, является дифференциальной разницей между ними. При бактериальных инфекциях и при повреждении тканей (хирургические операции), инфаркте миокарда концентрация СРБ возрастает до 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л). Тяжелые бактериальные инфекции, ожоги, сепсис повышают СРБ почти запредельно – до 300 мг/л и более. При эффективной терапии концентрация СРБ снижается уже на следующий день, если же этого не происходит, с учетом изменений уровней СРБ решается вопрос о выборе необходимого антибактериального лечения. Если в последующие 4-5 дней после хирургической операции концентрация СРБ продолжает оставаться высокой (или увеличивается), это указывает на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса). Но при воспалениях вместе с СРБ повышаются концентрации и других БОФ воспаления. [6]. Для диагностики и для мониторинга течения хронических процессов целесообразно следить за изменением не только СРБ, но и за изменениями уровней более медленных маркеров острой фазы: альфа-1 кислого гликопротеида (орозомукоида). Наблюдение только за одним маркером воспаления рискованно; у некоторых больных возможен дисгармоничный острофазовый ответ. Более того, повышенное потребление в организме гаптоглобина, С3-компонента комплемента, фибриногена может указывать на наличие другого патологического процесса, сопровождающего воспаление. Включение в исследование негативных белков острой фазы воспаления, таких как альбумин, трансферрин, позволяют

получить дополнительные данные о хроническом процессе, общем катаболизме белков, о вовлечении сосудов в развитии патологии.

Лактоферрин – является ферропротеином, синтезируемым нейтрофилами и макрофагами, в том числе и локально в местах их наибольшего скопления и формирования защитных барьеров [10,13,46]. Его основная функция – ингибирование реакции комплемента, изменение функциональной активности нейтрофилов и бактериостатическое и бактерицидное действие, что позволяет причислить его к факторам неспецифической защиты и острофазовым реактантам. Наибольшее содержание лактоферрина отмечено в ликворе, перитонеальном экссудате, моче. Авторами рассматривается возможность участия лактоферрина в формировании противoinфекционной защиты, а также в синтезе свободных радикалов и антиоксидантной защиты (реакция Хабер-Вейса). Существует мнение о возможности участия ЛФ в формировании синдрома повреждения эндотелия и агрегации тромбоцитов при ряде патологических состояний. Также имеются указания, что диагностическую и прогностическую значимость исследования данного белка острой фазы увеличивает сравнение его концентрации в различных биологических средах и плазме крови [10,16]. Он опосредует реакции поверхностного натяжения на клеточных мембранах и силы отталкивания между ними. Биологическая роль этого эффекта заключается в удержании нейтрофилов в воспалительном очаге. При чрезмерно длительной персистенции нейтрофильной фазы возникает реальная угроза гнойного расплавления ткани и развитие абсцессов [25]. Высокая концентрация лактоферрина, возможно, влияет на смену клеточных фаз в очаге острого воспаления, замедляя смену полиморфноядерных лейкоцитов популяцией моноцитов – макрофагов. По мнению ряда исследователей, лактоферрин является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса.

Вторую группу составляют белки, концентрация которых может увеличиваться существенно (в 2-5 раз). Тесты на кислый $\alpha 2$ -гликопротеид (орозомукоид), $\alpha 1$ -антитрипсин (α -ингибитор протеиназ), фибриноген, гаптоглобин имеют очевидную информативность при многих заболеваниях. Индивидуальной оценки требует интерпретация результатов, измерения концентраций церулоплазмينا, С3-компонента комплемента, уровень которых увеличивается на 20-60% от исходного и в ряде случаев может не превышать пределов диапазона вариаций нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека [20].

$\alpha 2$ -гликопротеид (орозомукоид) – низкомолекулярный протеазный ингибитор, подавляющий активность многих протеолитических энзимов: трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина, эластазы, гиалуронидазы и т.д., его синтез как реактанта острой фазы стимулируется липополисахаридами, высвобожденными из макрофагов; изменяет адгезивность тромбоцитов и подавляет иммунореактивность. Вместе с гаптоглобином, возможно, это лучший объект для оценки гемолиза. Уровни этих двух белков обычно повышаются и падают содружественно; так повышенный уровень орозомукоида при нормальном гаптоглобине указывает на реакцию острой фазы с умеренным гемолизом [1,2,20].

$\alpha 1$ -антитрипсин – положительный реактант острой фазы воспаления, ингибитор протеиназ: тромбина, плазмина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания. Его количество увеличивается при воспалительных заболеваниях, при процессах клеточного распада, уменьшается при тяжелых заболеваниях печени. Считается, что недостаток этого белка способствует переходу острых заболеваний в хронические. Важнейшая физиологическая роль состоит в торможении протеиназ, в частности эластаз, выделяющихся из лейкоцитов при фагоцитозе. Иммунохимическое исследование одного лишь $\alpha 1$ -антитрипсина может

дать основание для дифференциации между реакцией острой фазы воспаления и действием гормонов, в частности эстрогенов. В той же пробе должны быть исследованы уровни, по крайней мере, еще одного реактанта острой фазы, например гаптоглобина или СРБ. По данным литературы, $\alpha 1$ -антитрипсин является важным фактором патогенеза эндотоксической лихорадки. При угнетении функциональной активности печени, ее детоксикационной функции, сопровождающейся снижением $\alpha 1$ -антитрипсина в крови, нарушается развитие характерной терморегуляторной реакции организма на эндотоксин, препятствуя развитию лихорадочной реакции [4,5].

Фибриноген не только является важнейшим из белков свертывания крови, но также и источником образования фибринопептидов, обладающих противовоспалительной активностью. Диагностическая ценность при воспалительных реакциях неоспорима, широко применяется в клинической практике.

Гаптоглобин образует специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимися из эритроцитов при гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы этих комплексов они не могут выводиться почками. Это предотвращает потерю железа организмом. Данные комплексы разрушаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, после чего железо остается в организме и может быть реутилизировано. Гаптоглобин может участвовать в утилизации некоторых патогенных бактерий и в будущем предполагается его использование для лечения некоторых инфекций [1,2].

Церулоплазмин является поливалентным окислителем (оксидазой), он инактивирует супероксидные анионные радикалы, образующиеся при воспалении, защищая тем самым биологические мембраны. Функция состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей. Для начальных стадий острого воспаления обычно характерно снижение уровня церулоплазмينا, вслед за этим происходит повышение концентрации, связанное с увеличением синтеза. Снижение уровня церулоплазмينا при септическом шоке или остром панкреатите является плохим прогностическим признаком. Как ингибитор протеолитических каскадных систем, комплемента, коагуляции и фибринолиза регулирует изменение активности этих важнейших биохимических путей в условиях воспаления [4,5].

$\alpha 2$ -макроглобулин (МГ) является эндогенным ингибитором протеиназ всех классов, также связывает гормон инсулин [13,15,47]. Это универсальный «чистильщик» крови, комплексы $\alpha 2$ -макроглобулин – фермент способны сорбировать на себе иммунные пептиды, например интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока. В молекуле МГ обнаружены ионы цинка, кальция, магния и считается, что они способны выступать активаторами внутренних конформационных переходов. МГ способен образовывать устойчивые комплексы с любыми протеиназами. Протеиназы, иммобилизованные на МГ, не расщепляют крупные белки, но сохраняют свою эстеразную и амидазную активность. Поэтому предложено называть МГ ограничителем или рестриктором ферментативных процессов. Вероятно, что из сосудистого русла модифицированный МГ элиминируется преимущественно гепатоцитами и синцитиотрофобластом, а из внесосудистых пространств – моноцитами, макрофагами, фибробластами [10]. МГ может участвовать и в защитных реакциях организма, направленных против микробов и паразитов, патогенные свойства которых тесно связаны с активацией протеолитических ферментов. Белок является важнейшим фактором защиты соединительной ткани, обеспечивая значительную часть антипротеиназной активности крови. Повышение концентрации МГ при воспалительных процессах обеспечивает благо-

приятный исход, тогда как снижение содержания белка в сыворотке крови является плохим прогностическим признаком и указывает на срыв компенсаторных и защитных механизмов [29,47].

Альбумин. Авторами изучалась резорбция из брюшной полости с использованием радиоактивной метки – альбумина как острофазового белка [10]. В реактивной фазе развития перитонита происходит мобилизация защитного барьера, в том числе и барьера печени, что представляет фактор нейтрализации, что объясняет снижение концентрации токсических продуктов с замедлением их поступления в кровоток. Факт ретенции токсинов в спланхническом кровотоке подтверждается изменением сосудистых пространств в сторону уменьшения общей циркуляции. В токсической фазе перитонита имело место значительное ускорение поступления альбуминовой метки в порталный кровоток, что может быть объяснено фактом снижения барьерной функции стенки кишки. Также имело место значительное увеличение скорости системной резорбции метки, что косвенно свидетельствовало о прорыве также и гепатоспланхнического барьера [31]. Дополнительным фактом резорбции токсинов является прорыв лимфатического барьера брюшины как одного из существенных путей систематизации эффекта синдрома эндогенной интоксикации. [10].

Плазминоген/плазмин – неактивный предшественник плазмина, обнаружен во всех биологических жидкостях организма, тканях и компонентах крови. Как и многие белки, профермент синтезируется в печени, меньшее его количество – в почках и костном мозге. По химической структуре это гликопротеин. Плазмин как активная форма обладает широкой специфичностью, что проявляется в возможности расщепления многих белковых субстратов – фибрин, фибриноген, γ -глобулин, факторы комплемента. Основная (но не единственная) функция в организме – лизис фибрина. При этом построение сети фибриновых волокон сопровождается сорбцией плазминогена и его активной формы, что значительно снижает возможность действия α -2-антиплазмина как основного ингибитора ПП/ПН. Активаторы ПП – это протеолитические ферменты, классификация которых весьма условна, и делятся они на группы по источнику их получения (тканевые активаторы, активаторы мочи и т.д.). Активаторы, выделенные из стенки сосуда, источником имеют эндотелиоциты [10,20].

LPS-связывающий белок. Ведущей причиной смертности при граммотрицательном сепсисе является эндотоксиновый шок. Токсические эффекты граммотрицательных бактерий обусловлены несекретируемыми термостабильными липополисахаридами (LPS), называемыми эндотоксинами. LPS – компонент внешней оболочки граммотрицательных бактерий – взаимодействует с LPS-связывающим протеином и транспортируется в печень. Макрофаги печени (звездчатые ретикулоциты) и моноциты активируются и высвобождают воспалительные медиаторы. Это служит предпосылкой развитию полиорганной недостаточности [21]. Эндотоксины оказывают воздействие на организм на гуморальном и клеточном уровнях. Они активизируют каскад комплемента и модифицируют различные пути системы коагуляции, приводя к картине диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. LPS стимулируют миелоидные и немиелоидные клетки к синтезу и секреции биологически активных молекул, под действием которых происходит поликлональная активация лимфоцитов, тучные клетки и базофилы продуцируют факторы хемотаксиса, тромбоциты секретируют факторы роста и коагуляции, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки секретируют растворимые медиаторы (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, метаболиты арахидоновой кислоты, интерферон- γ и другие). Свободные цитокины активизируют клетки различных тканей и органов, индуцируя метаболические, гормональные

и нейроэндокринные изменения в организме. В связи с этим эндотоксины рассматриваются как главный фактор, участвующий в патологических проявлениях и последствиях. LPS может способствовать развитию нарушений функций кишечного барьера посредством следующего механизма. LPS в высоких концентрациях непосредственно активирует клетки эндотелия кишечника, в результате чего теряется целостность эндотелия [35]. Моноциты, активированные бактериальными токсинами, такими как LPS, высвобождают значительные количества тканевого фактора, что приводит к активированию каскада внутрисосудистого свертывания [34]. Следующим эффектом действия LPS является регуляция эндотелиального рецептора тромбомодулина и подавление вследствие этого системы протеина C, а также усиление внутрисосудистого свертывания [44,45].

Эластаза лейкоцитов (ЛЭ) высвобождается при дегрануляции клеток нейтрофилами, секвестрированными в очаге ишемии. ЛЭ расщепляет эластиновые и коллагеновые волокна базальной сосудистой мембраны, обуславливает выход в кровоток белков острой фазы воспаления, стимулирует аутоиммунный ответ, что усугубляет биохимические и структурные изменения, вызванные ишемией, острым воспалением [28]. Ферменты нейтрофилов, в частности, эластаза нарушает целостность эндотелия, что ведет к местным кровоизлияниям, активации внутрисосудистого свертывания. Эластаза лейкоцитов является ранним и надежным маркером тяжести острого воспалительного процесса [38].

Фибронектин – криоглобулин, присутствует в плазме крови и на поверхности многих клеток (макрофагов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов, фибробластов). В его функции входит обеспечение взаимодействия клеток друг с другом, участие в адгезии тромбоцитов, предотвращение метастазирования опухолей. В зоне раны, помимо адгезивных свойств, проявляет следующие качества: активирует протеазы, способствует рассасыванию фибриновых раневых масс, выполняет роль хемотаксического агента (готовит для макрофагов разрушенную ткань к фагоцитозу); отвечает за продвижение и временную адгезию эпителия к строме до восстановления базальной мембраны; стимулирует пролиферативную активность всех клеточных элементов, то есть обладает свойствами фактора роста [10,18]. Плазменный фибронектин усиливает фагоцитоз. Играет важную роль в очищении крови от продуктов распада белков, например, распада коллагена. Вступая в связь с гепарином, участвует в регуляции процессов свертывания крови [3,11,17,37]. В настоящее время этот белок широко изучается и используется для диагностики, особенно при состояниях, сопровождающихся угнетением системы макрофагов (сепсис и др.).

Таким образом, особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает белки острой фазы воспаления от других широко используемых маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим, ценность тестов на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения трудно переоценить. Все они выполняют важную роль в месте повреждения или на уровне организма и непосредственно участвуют в осуществлении комплекса реакций, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения, восстановление нарушенной структуры и функции. В то же время диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, может быть весьма ограниченной. Использование только одного из маркеров воспаления рискованно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазный ответ. Выбор определения того или другого реактанта острой фазы зависит от возможностей лабораторно-диагностической службы

клиники, от целей исследования: прогноз течения заболевания, риск перехода в хроническую стадию воспалительного процесса, выбор адекватной антибиотикотерапии в раннем послеоперационном периоде и т.д. Большой интерес к изменению белков острой фазы, множество публикаций на данную тему обусловлено

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейсембаева Р.У. Гаптоглобин и его клиническое значение // Клиническая медицина. – 1986. – №1. – С.13-15.
2. Брюханова Э.В., Оситов А.Н., Владимиров Ю.А. Влияние гаптоглобина на способность гемоглобина разлагать перекись водорода с образованием свободных радикалов. – М.: Медицина, 1995. – 145 с.
3. Васильев С.А. Плазменный фибронектин при патологии системы крови: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук – М., 1988. – 35 с.
4. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Шуст Л.Г. Роль альфа 1-анти трипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксической лихорадке // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – №2. – С.31-33.
5. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г. О роли детоксикационной функции печени и альфа 1- анти трипсина крови в патогенезе эндотоксической лихорадки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 130. №7. – С.39-41.
6. Вельков В.В. С реактивный белок – структура, методы определения. С реактивный белок – структура, функции, методы определения, клиническая значимость // Лабораторная медицина. – 2006. – №8. – С.48-54.
7. Гельфанд Б.Р., Голорский В.А., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестарующую проблему // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – №5. – С.4-12.
8. Гельфанд Б.Р., Матвеев Д.В., Сергеева Н.А., Капранов С.А. Роль порталный бактериемии и эндотоксинемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните // Вестник хирургии. – 1993. – №1. – С.12-17.
9. Грачев С.В., Прохоренко И.Р., Прохоренко И.В. Роль белков крови в начальной стадии патогенеза эндотоксического шока // Молекулярная медицина. – 2004. – №1. – С.20-25.
10. Григорьев Е.В. Варианты повреждения гематоперитонеального транспорта при абдоминальном сепсисе: диагностика и интенсивная терапия: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 44 с.
11. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
12. Качалов С.Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикулоэндотелиальной системы – эффективность ее коррекции у больных с острыми панкреатитами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Хабаровск, 1990. – 21 с.
13. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Григорьев Е.В. и др. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9. №3. – С.26-30.
14. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: МЕДпресс, 1999. – 196 с.
15. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов $\alpha 2$ -макроглобулин // Иммунология. – 2004. – Т. 25. №5. – С.302-304.
16. Зорин Н.А., Жабин С.Г., Лыкова О.Ф. и др. Белки плазмы и сыворотки крови доноров // Клинико-лабораторная диагностика. – 1992. – №9-10. – С.13-15.
17. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Прошина П.П. Плазменный фибронектин у больных хроническим активным гепатитом и циррозом печени с признаками ДВС синдрома // Казанский медицинский журнал. – 1993. – №2. – С.158-161.
18. Литвинов Р.И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях // Казанский медицинский журнал. – 1984. – №3. – С.203-213.
19. Мерзенюк З.А., Лыкова О.Ф., Коньшева Т.В. Лактоферрин и его диагностическая роль при клещевом энцефалите // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – №4. – С.18-19.
20. Назаров П.Г. Белки острой фазы воспаления. – СПб.:

широким внедрением органосохраняющих операций при гнойно-воспалительных заболеваниях гениталий, что стало возможным за счет использования антибактериальных препаратов нового поколения, применения эфферентных методов ранней реабилитации послеоперационных больных.

- Наука, 2001. – 424 с.
21. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999. – 359 с.
22. Серов В.С., Пауков В.С. Воспаление. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
23. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Определение малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С.66-68.
24. Струков А.И. Острый разлитой перитонит. – М.: Медицина, 1987. – 288 с.
25. Сухорев А.Е. Лактоферрин, его свойства и значение в патологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1992. – №3. – С.55-58.
26. Фомин В.В., Козловская Л.В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – №5. – С.12-17.
27. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления // Лаборатория. – 1996. – №1. – С.10-17.
28. Щербакова И.В., Ключник Т.П., Ермакова С.А., Скворцова В.И. Лейкоцитарная эластаза и антитела при ишемическом инсульте // Российский биомедицинский журнал. – 2001. – Т. 2. – С.223-297.
29. Шрамко С.В., Архипова С.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М. Диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях тела матки // Бюллетень Сибирской медицины. – 2006. – №3. – С.112-117.
30. Уткин Е.В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. – Кемерово: Кузбасс, 2010. – 168 с.
31. Adamik B., Zimeski M., Wlaszysk A., et al. Lactoferrin effects on the vitro immune response in critically ill patients // Arch Immunol Ther Exp. – 1998. – Vol. 46. №3. – P.169-176.
32. Agrawal A., Chamolstad H., Samols D., Kushner I. Transactivation of C reactive protein by IL 6 requires synergistic interactions of CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP) // J Immunol. – 2001. – Vol. 166. – P.2378-2384.
33. Agrawal A., Chamolstad H., Samols D., Kushner I. Overexpressed nuclear factor B can participate and endogenous C reactive protein induction, and enhances the effect of C/EBP and signal transducer and activator of transcription // Immunology. – 2003. – Vol. 108. – P.539-547.
34. Amstutz P., Moyo J.S. Disseminated intravascular coagulations // Cah. Anesthesiol. – 1996. – Vol. 44. – P.219-228.
35. Bannerman D.D., Goldblum S.E. Direct effects of endotoxin on the endothelium barrier function and injury // Lab. Invest. – 1999. – Vol. 79. – P.1181-1199.
36. Cerwinka W.H., Cooper D., Kriegstein C.F., et al. Superoxide mediates endotoxin-induced platelet-endothelial cell adhesion in intestinal venules // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2003. – Vol. 284. №2. – P.535-541.
37. Cida dao A.J. Interactions between fibronectin, glycosaminoglycans and native collagen fibrils an EM study in artificial three dimensional extracellular matrices // Eur. J. Cell. Biol. – 1989. – №2. – P.706-713.
38. DominguezMunoz J.E., et al. Leicocytic elastasa: prognosis // Br J Surg. – 1991. – Vol. 78 (10). – P.1230-1234.
39. Granger D.N., McCord J.M., Parks D.A., Hollwarth M.E. Xanthine oxidase inhibitors attenuate ischaemia-induced permeability changes in the cat intestine // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 90. №1. – P.80-84.
40. Hiltnerbrand L.B., Krejci V., Hoevel M.E., et al. Redistribution of microvascular blood flow within the intestinal wall during sepsis and general anesthesia // Anesthesiology. – Vol. 98. №3. – P.658-669.
41. Kvietyts P.R., Granger D.N. Vasoactive agents and splanchnic oxygen uptake // Am J Physiol. – 1982. – Vol. 243. №1. – P.G1-G9.
42. Naot D., Grey A., Reid I.R., Cornish J. Lactoferrin – a novel

bone growth factor. // Clin Med Res. – 2005. – №3(2). – P.93-101.

43. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine // Crit Care Med. – 1999. – Vol. 27. №3. – P.639-660.

44. Schmidt-Supprian M., Murphy C. Activated protein C inhibits tumor necrosis factor and macrophage migration inhibitory factor production in monocytes // Eur. Cytokine Netw. – 2000. – Vol. 11. – P.407-413.

45. White B. Activated protein C inhibits lipopolisaccharide-induced nucleare translocation nuclear kappaB and tumour

necrosis factor alpha production in the THP-1 monocytic cell line // Br J Haematol. – 2000. – Vol. 110. – P.130-134.

46. Wei P.F., Ho K.Y., Ho Y.P., et al. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1beta in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. // J Periodontal Res. – 2004. – №39(5). – P.287-293.

47. Wu S.M., Boyer C.M., Pizzo S.V. The binding of receptor-recognized alpha2-macroglobulin to the low density lipoprotein receptor-related protein and the alpha2M signaling receptor is decoupled by oxidation // J Biol Chem. – 1997. – №272. – P.20627-20635.

Информация об авторах: Кондранина Татьяна Геннадьевна – заведующая отделением, к.м.н., докторант, тел. (3843) 796237; Горин Виктор Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail: docgorin@mail.ru; Потехина Нина Григорьевна – врач акушер-гинеколога, заместитель главного врача по медицинской части, тел. (3843) 370563.

© СОВАЛКИН В.И., АХРАМОВИЧ А.П. – 2012
УДК 616.33:616.149-008.341.1-07-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИОННОЙ ГАСТРОПАТИИ

Валерий Иванович Совалкин, Анастасия Павловна Ахрамович
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков,
кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Совалкин)

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются этиологические факторы, патогенетические механизмы развития портальной гипертензионной гастропатии, существующие подходы к диагностике и лечению.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, портальная гастропатия, диагностика, лечение.

PORTAL HYPERTENSIVE GASTROPATHY: DIAGNOSIS AND TREATMENT APPROACHES

V.I. Sovalkin, A.P. Akhramovich
(Omsk State Medical Academy)

Summary. The literature review represents the current reports on etiology and pathogenesis of portal hypertensive gastropathy as well as existing diagnostic and treatment approaches.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension, portal gastropathy, diagnosis, treatment.

Определение понятия

Много десятилетий назад была замечена связь между циррозом печени (ЦП) и развитием патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. В 1937 г. Н. Eppinger описал изменения в слизистой желудка и тонкой кишки при ЦП и связал их с влиянием на слизистую токсических метаболитов, поступающих из кишки. В 1946 г. D. Jahn ввел термин “гепатогенная язва”, проанализировал более 1000 протоколов аутопсий и описал четкую этиопатогенетическую зависимость между ЦП и гастродуоденальными изъязвлениями [14].

Известно, что при портальной гипертензии слизистая оболочка желудка (СОЖ) морфологически и функционально отличается от нормальной. При этом повышается ее восприимчивость к повреждающим агентам, таким как нестероидные противовоспалительные препараты, алкоголь, желчные кислоты и др., что способствует развитию коварных кровотечений. Несмотря на то, что варикозно-расширенные вены пищевода и желудка (ВРВП, ВРВЖ) – наиболее частый источник кровотечения у больных с портальной гипертензией, гастропатия может служить причиной этого осложнения в 2,5-12% случаев [2].

С одной стороны кровотечения при портальной гипертензионной гастропатии (ПГГ) могут оставаться скрытыми и приводить к тяжелой анемии с нарастанием печеночной энцефалопатии, с другой – массивными, с гепатаргией и нередко с летальным исходом [7,10,22]. Следует отметить, что диагностика таких состояний трудна в связи с малосимптомным течением, сложен и не до конца понятен их патогенез. До сих пор нет единого мнения о причинах возникновения ПГГ и ее связи с другими проявлениями ЦП со стороны верхних от-

делов пищеварительного тракта, недостаточно изучена частота выявления в СОЖ и роль *Helicobacter pylori* (НР) в механизме развития ПГГ, особенности течения ПГГ в зависимости от метода эндоскопического лечения ВРВП и ВРВЖ.

В связи с этим, ранняя диагностика и адекватный подход к терапии ПГГ являются актуальной проблемой гастроэнтерологии и во многом определяют прогноз жизни больного.

Распространенность

По данным различных авторов, частота развития гепатогенной (портальной) гастропатии у больных ЦП достигает 50-60%. Существуют данные, что изменения СОЖ, определяемые эндоскопически и микроскопически как ПГГ, присутствуют уже на стадии хронического гепатита [1]. Частота развития язвенного поражения СОЖ при ЦП колеблется от 5,5 до 24,0%, что в 2-6 раз превышает распространенность язвенной болезни среди остального населения [4,6].

Патогенез

Патогенез ПГГ сложен и до конца не изучен. Выделяют несколько ключевых механизмов, однако степень влияния и роль в каждом из них в комплексе процессов, приводящих к формированию ПГГ, обсуждается.

1. Циркуляторные изменения. Гипердинамическое состояние внутриоргана кровотока при портальной гипертензии сопровождается увеличением сердечного выброса и уменьшением периферического сосудистого сопротивления и вызывает циркуляторные нарушения практически во всех органах, включая желудочно-кишечный тракт, почки, лёгкие [3]. Одним из таких последствий является полнокровие и венозный застой