

С.В. СУШКОВ ¹, М.Я. НАСИРОВ ², Н.ДЖ. ГАДЖИЕВ ²

ФЕРРОПРОТЕИНЫ КАК БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМНУ», г. Харьков,

Украина ¹

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку,

Республика Азербайджан ²

Цель. Изучить уровень ферропротеинов в плазме крови и перитонеальном экссудате у пациентов с распространенным перитонитом (РП), возможность их использования как клинико-диагностического и прогностического маркера острого воспаления.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с РП. В плазме крови и в перитонеальном экссудате содержание ЛФ и ФР определяли методом ИФА в динамике - до операции, на 1, 3, 5, 7 сутки после операции. Тяжесть состояния пациентов определяли с помощью Мангеймского перитонеального индекса (МПИ): у 17 он был МПИ I, у 23 - МПИ II и у 20 - МПИ III. Всем пациентам проводилось комплексное общепринятое лечение, включавшее: хирургическую санацию и дренирование брюшной полости, декомпрессию желудочно-кишечного тракта, консервативную терапию. В контрольную группу включено 15 практически здоровых лиц.

Результаты. Установлена четкая зависимость концентрации ЛФ и ФР в плазме и экссудате от степени тяжести пациентов с РП по МПИ. Также выявлена полная корреляция уровней обеих ферропротеинов в плазме с уровнем их в отделяемом по дренажам экссудате.

Заключение. Определение лактоферрина и ферритина в биологических средах у пациентов с распространенным перитонитом может быть использовано в качестве биомаркеров интенсивности воспалительного процесса, оценки тяжести состояния и адекватности лечения.

Ключевые слова: перитонит, ферропротеины, лактоферрин, ферритин

Objectives. To study the ferropoteins level in the blood plasma and peritoneal exudate in patients with the widespread peritonitis and possibility of their application as clinical-diagnostic and prognostic marker of acute inflammation.

Methods. 60 patients with the widespread peritonitis were investigated. LF and FR content in the blood plasma and peritoneal exudates was determined by ELISA in dynamics - before the operation and 1, 3, 5, 7 days after the operation. Severity of patients' state was determined by means of Manheim peritoneal index: in 17 patients it was MPI I, in 23 patients - MPI II, in 20 patients - MPI III. Complex conventional treatment was carried out in all patients including surgical sanitation and drainage of the abdominal cavity, decompression of the gastrointestinal tract and conservative therapy. 15 practically healthy subjects were included into the control group.

Results. Distinct dependence of LF and FR concentration in the blood plasma and exudate was established depending on the severity degree of the patients with the widespread peritonitis according to MPI. Complete level correlation of both ferropoteins in the plasma with their level in the separated exudate along the drainages was revealed.

Conclusions. Determination of lactoferrin and ferritin in biological media in patients with the widespread peritonitis can be used as biomarkers of inflammatory process intensiveness as well as to evaluate severity of one's state and adequacy of treatment.

Keywords: peritonitis, ferropoteins, lactoferrin, ferritin

Введение

Распространенный перитонит (РП) различной этиологии продолжает оставаться актуальной проблемой в настоящее время. В последние годы в результате проведения ряда фундаментальных исследований установлено, что при воспалительном процессе развивается острофазный ответ (ОФО). ОФО выражает себя в увеличении содержания так называемых белков острой фазы. Белки острой фазы (БОФ) включают в себя до 30 белков плазмы крови с различными функциональными группами. БОФ принимает участие в неспецифической защите организма, в организации репарации, воспалительно-деструктивных процессах, об-

ладает иммунорегулирующим, бактерицидным и бактериостатическим действием и являются компонентами протеолитических каскадных реакций [1, 2].

Ферропротеины - лактоферрин (ЛФ) и ферритин (ФР) относятся к позитивным БОФ. Ферритопротеины входят в состав металлопротеинов. А металлопротеины - белки сыворотки крови, которые участвуют в депонировании, транспорте и обезвреживании ионов металлов переменной валентности.

Продуцируемый клетками железистого эпителия и костного мозга ЛФ оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие, удерживает нейтрофилы в очаге воспаления, блокирует перекисное окисление липидов,

ингибирует реакции C_3 – C_4 компонентов комплекса с иммунными комплексами. Его содержание в крови увеличивается при активации лейкоцитов при воспалительных реакциях.

ФР как важный железосодержащий белок синтезируется в основном клетками печени, селезенки, костного мозга [3] и депонирует железо в растворимой, нетоксичной и легкодоступной форме. Содержание в сыворотке ФР как маркера активности нейтрофилов резко возрастает при остром воспалении и поэтому его рассматривают как острофазный белок [2].

В последние годы интерес к этим белкам – металлопротеинам заметно возрос, что объясняется их ролью в функционировании антиоксидантной системы [4, 5] и возможностью использования как биохимических маркеров острой фазы воспаления [2, 6, 7].

Цель исследования: изучить уровень ферропротеинов в плазме крови и перитонеальном экссудате у пациентов с РП, а также оценить возможность их использования как клинико-диагностического и прогностического маркера острого воспаления.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с РП. Мужчин было 37, женщин – 23. Возраст пациентов варьировал от 16 до 78 лет. Причинами перитонита в основном были: острый аппендицит, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острый холецистит. В плазме крови концентрацию ЛФ и ФР определяли методом ИФА в динамике до операции, на 1, 3, 5, 7 и 14-е сутки после операции. Содержание обоих железосодержащих белков в перитонеальном экссудате исследовали методом ИФА в день операции, на 1, 3, 5 и 7-е сутки после оперативного вмешательства.

Тяжесть состояния пациентов определяли с помощью Мангеймского перитонеального индекса (МПИ): у 17 (28,3%) он был МПИ I, у 23 (38,4%) – МПИ II и у 20 (33,3%) – МПИ III. Всем пациентам проводилось общепринятое комплексное лечение, включавшее: хирургическую санацию и дренирование брюшной полости, декомпрессию желудочно-кишечного тракта, консервативную терапию. В послеоперационном периоде пациентам назначали анальгетики, антибактериальную, противовоспалительную и инфузионно-детоксикационную терапию.

В контрольную группу включено 15 практически здоровых лиц, у которых были исследованы ЛФ и ФР в плазме.

Полученные цифровые данные обработаны

с использованием вариационной статистики, с применением критерия Стьюдента, с помощью программы MS EXCEL. В целях определения силы связи между изучаемыми показателями проведен корреляционный анализ путем вычисления коэффициента корреляции и Z – преобразования Фишера [8].

Результаты и обсуждение

Результаты определения ферропротеинов в обеих биосредах представлены в таблице.

У пациентов с РП уровень ЛФ в плазме, до операции при МПИ I был на 70,2% ($p < 0,001$), МПИ II – в 2 раза ($p < 0,001$) и МПИ III – в 2,3 раза ($p < 0,001$) выше нормы.

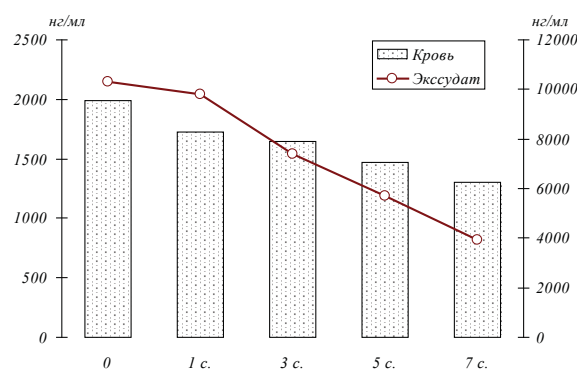
При анализе перитонеального экссудата, взятого во время операции выявлено, что в среднем концентрация ЛФ была значительно выше, чем в плазме. Так при МПИ I: ЛФ плазмы – $1446,5 \pm 32,8$ нг/мл; ЛФ экссудата – $5771,1 \pm 281,7$ нг/мл; МПИ II: ЛФ плазмы – $1699,6 \pm 35,1$ нг/мл; ЛФ экссудата – $7452,2 \pm 406,3$ нг/мл; МПИ III: ЛФ плазмы – $1993,5 \pm 50,0$ нг/мл; ЛФ экссудата – $10310,0 \pm 393,5$ нг/мл.

В послеоперационном периоде в перитонеальном экссудате концентрация ЛФ начиная с 1-х суток снижалась, и к 7-м суткам оставалась в пределах 1400–6000 нг/мл. В плазме в послеоперационном периоде наблюдалось уменьшение концентрации ЛФ в динамике у всех пациентов. Однако к концу срока наблюдения полной нормализации уровня ЛФ в плазме не наблюдалось (рис.).

У обследованных пациентов до операции концентрация ФР в плазме статистически достоверно была больше нормального показателя при МПИ I – в 2,0 ($p < 0,001$); при МПИ II – 3,0 ($p < 0,001$) и МПИ III – 3,9 раза ($p < 0,001$).

При сравнительной оценке было установлено, что в среднем концентрация ФР в экссудате взятом в день операции была намного выше,

Рис. Изменение уровня ЛФ в плазме крови и экссудате у пациентов с МПИ III



Содержание ферропротеинов в плазме и перитонеальном экссудате (M±m; min-max)							
Биосреда, ферропротеины	Тяжесть перитонита по МПИ	До опер. (интаоперац.)	Сроки исследования (сутки)				Норма
			1	3	5	7	
Плазма ЛФ, нг/мл	МПИ I	1446,5±32,8	1321,8±50,5	1122,9±60,6	1054,1±62,6	-	849,7±58,1
		1150-1600	1000-1800	800-1600	700-1580		600-1350
		***	***; ^	**;	^ ^ ^	*;	^ ^ ^
	МПИ II	1699,6±35,1	1554,3±40,1	1304,8±47,0	1221,4±42,1	1147,5±41,9	
		1450-2000	1200-2000	800-1750	800-1600	800-1550	
		***	***; ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^
	МПИ III	1993,5±50,0	1728,5±77,1	1642,9±82,1	1470,6±90,3	1302,1±88,7	
		1550-2400	1200-2400	1100-2250	900-2000	900-2100	
		***	***; ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^
Экссудат ЛФ, нг/мл	МПИ I	5771,1±281,7	5141,2±280,6	2567,6±147,3	2388,2±145,4	-	-
		3500-7400	2900-6800	1700-3700	1500-3550		
				^ ^ ^	^ ^ ^		
	МПИ II	7452,2±406,3	7056,5±393,3	5590,5±352,9	4119±346,9	3225±256,1	
		4500-10500	4500-9900	3600-8500	2000-7000	1700-5600	
				^ ^	^ ^ ^	^ ^ ^	
	МПИ III	10310±393,5	9820±367,7	7376,5±395,3	5688,2±390,3	3921,4±380,7	
		6500-13000	6000-12000	4500-9500	3000-8000	2000-6000	
				^ ^ ^	^ ^ ^	^ ^ ^	
Плазма ФР, нг/мл	МПИ I	302,6±7,3	282,4±19,0	249,7±22,9	217,1±22,6	-	148,3±12,8
		200-420	175-450	100-390	85-360		30-200
		***	***	***	*; ^ ^		
	МПИ II	452,6±18,1	423,5±19,7	372,9±16,0	311,9±15,7	291,0±15,7	
		300-600	300-600	290-550	220-500	200-440	
		***	***	***; ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^ ^
	МПИ III	581,5±27,4	558,0±22,8	472,4±20,8	401,8±22,3	372,9±25,8	
		350-800	350-750	340-650	250-600	240-600	
		***	***	***; ^ ^	***; ^ ^ ^	***; ^ ^	***; ^ ^
Экссудат ФР, нг/мл	МПИ I	717,1±24,8	645,3±22,6	582,4±25,5	474,1±23,2	-	-
		540-880	480-790	400-750	300-600		
			^	^ ^ ^	^ ^ ^		
	МПИ II	968,7±21,3	825,7±21,5	719,0±31,6	648,8±29,4	647,5±27,7	
		800-1120	550-980	500-1000	500-950	460-900	
			^ ^ ^	^ ^ ^	^ ^ ^	^ ^ ^	
	МПИ III	1087,5±44,6	1052,5±43,5	929,4±43,9	758,8±44,8	669,3±37,9	
		740-1500	700-1480	600-1200	500-1100	480-900	
				^	^ ^ ^	^ ^ ^	

Примечание: статистически значимая разница:

1. По сравнению с нормой: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

2. По сравнению с исходным: ^ – p<0,05; ^ ^ – p<0,01; ^ ^ ^ – p<0,001

чем в плазме (табл.). В послеоперационном периоде наблюдалось постоянное снижение уровня ФР в отделяемом по дренажам экссудате у всех пациентов (табл.). Аналогичная динамика отмечена и в плазме крови этих пациентов после операции.

Была установлена четкая зависимость концентрации ЛФ в плазме (r=0,77; p<0,001) и экссудате (r=0,73; p<0,001), а также ФР в плазме

(r=0,76; p<0,001) и экссудате (r=0,71; p<0,001) от степени тяжести РП. Также выявлена полная корреляция уровней обеих ферропротеинов в плазме с уровнем их в отделяемом по дренажам экссудате.

Выводы

1. У пациентов с распространенным пе-

ритонитом в плазме крови и перитонеальном экссудате резко повышено содержание лактоферрина и ферритина.

2. Уровень обоих белков острой фазы воспаления коррелирует с тяжестью состояния больных по МПИ.

3. Определение уровня лактоферрина и ферритина в биологических средах при распространенном перитоните может быть использовано в качестве биомаркеров интенсивности воспалительного процесса, оценки тяжести состояния пациентов и адекватности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001 – 423 с.
2. Al-Delaimy, W. K. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts / W. K. Al-Delaimy, E. H. Jansen // Biomarkers. – 2006. – Vol. 11, N 4. – P. 370-382.
3. Transferrin receptor expression in adenocarcinoma of the lung as a histopathologic indicator of prognosis / K. Kondo [et al.] // Chest. – 1999. – Vol. 97. – P. 1367-1371.
4. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферритин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией / О. Л. Белая [и др.] // Клин. мед. – 2006. – № 7. – С. 46-50.
5. Adenovirus E1A blocks oxidant-dependent ferritin induction and sensitizes cells to pro-oxidant cytotoxicity / K. Orino [et al.] // FEBS Lett. – 1999. – Vol. 461. – P. 334-338.
6. Бокерия, Л. А. Острофазовые маркеры патологи-

ческого процесса в прогнозировании характера клинического течения экссудативного перикардита после кардиохирургических вмешательств / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, М. А. Чичкова // Современная медицина: теория и практика. – 2004. – № 4. – С. 2-8.

7. Илюкевич, Г. В. Ферропротеины как маркеры системного воспалительного ответа при остром распространенном перитоните / Г. В. Илюкевич, Л. А. Смирнова // Весці НАН Беларусі. Сер. Мед.-біял. навук. – 2002. – № 2. – С. 23-25.

8. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая шк., 1990. – 352 с.

Адрес для корреспонденции

AZ 1022, Азербайджанская Республика,
г. Баку, ул. Бакиханова, д. 23,
Азербайджанский медицинский университет,
кафедра хирургических болезней
педиатрического факультета,
тел. моб.: +99 450 322-05-01,
e-mail: novruz.gadjiyev@rambler.ru,
Гаджиев Новруз Джаббар оглы

Сведения об авторах

Сушков С.В., д.м.н., профессор, проректор по научной работе ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины».

Насиров М.Я., д.м.н., заслуженный деятель науки, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, проректор Азербайджанского медицинского университета.

Гаджиев Н.Дж., к.м.н., старший лаборант кафедры хирургических болезней Азербайджанского Медицинского университета, докторант ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины».

Поступила 04.10.2011 г.