

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В РАЗВИТИИ ИНТОКСИКАЦИОННОГО СИНДРОМА

С.Г.Нехаев, Ю.И.Григорьев

Медицинский институт Тульского государственного университета,
Тульский государственный педагогический университет

В статье представлены результаты исследования состояния белков острой фазы (БОФ) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС). Установлено, что при заболевании ГЛПС в условиях интоксикации при среднетяжёлой её степени значительно изменяется метаболизм БОФ. У таких больных в сыворотке крови происходит снижение уровней альбумина, преальбумина и трансферрина с одновременным увеличением концентрации гаптоглобина. В итоге выяснено, что изучаемые БОФ имеют существенное значение в реализации системной фазы интоксикационного синдрома.

Ключевые слова: белки острой фазы, интоксикационный синдром, метаболизм.

Среди многочисленных проявлений инфекционных заболеваний в последние годы внимание исследователей привлекает синдром интоксикации. Обладая типичным спектром клинических проявлений, интоксикационный синдром во многом наиболее точно характеризует течение инфекционного процесса и зачастую определяет исход заболевания [2, 3, 7]. Тем не менее, следует отметить, что механизм его развития не полностью расшифрован.

В настоящее время не вызывает сомнений, что пусковым фактором в развитии синдрома интоксикации (СИ) являются эндотоксины (ЭТ), по химической природе представляющие собой липополисахариды (ЛПС) [3]. Проведенные *in vitro* и *in vivo* исследования и клинические наблюдения [1, 8] убедительно показали вовлеченность в патофизиологические процессы интоксикации практически всех органов и систем организма. Существенное значение в реализации СИ и в частности его системной фазы отводится белкам острой фазы (БОФ). Уровень белков в сыворотке крови определяется интенсивностью их метаболизма, представляющего собой цепь различных взаимосвязанных процессов, начиная с биосинтеза и кончая утилизацией микромолекулы.

Основным органом, синтезирующим белок, является печень. Она занимает исключительно важное место в обеспечении динамического равновесия белков в организме. Схематично процесс биосинтеза белков в печени можно представить следующим образом: шероховатый эндоплазматический ретикулум – аппарат Гольджи – кровоток. Изменение скорости синтеза белков в печени происходит на уровне гепатоцитов, что связано с изменением интенсивности процессов транскрипции и репликации под влиянием различных агентов, в том числе и эндотоксинов. Большое значение в определении концентрации БОФ в сыворотке крови имеет также и интенсивность их потребления в организме [9, 12].

Как известно, уровень одних белков в период остро-фазной реакции возрастает, такие белки получили название «положительные», в то время как уровни других снижаются – «отрицательные» белки. При этом к числу БОФ относят около 30 белков. В функциональном отношении с точки зрения роли таких белков в реализации СИ наибольший интерес представляют альбумин, преальбумин, трансферрин и гаптоглобин [4, 5, 6, 8, 11]. В настоящем исследовании нами проведено изучение динамики их уровней у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в различные периоды заболевания.

Материалы и методы

Изучение БОФ проведено у 31 больного ГЛПС со среднетяжелой её степенью. Для контрольных исследований была отобрана группа клинически здоровых доноров численностью 15 человек, по полу и возрасту максимально приближенных к обследуемой группе. У больных и лиц контрольной группы в сыворотке крови устанавливали количественные показатели наличия альбумина, преальбумина, трансферрина и гаптоглобина. Для определения в сыворотке крови их уровней применялся автоматический кинетический анализатор с набором реактивов. В основе принципа работы данного прибора использован метод нефелометрии.

Перед началом определения изучаемых белков острой фазы (БОФ) в сыворотке крови больных ГЛПС все исследуемые образцы размораживались и выдерживались при комнатных условиях в течение 2 – 3-х часов до температуры окружающей среды.

Исследуемые сыворотки в количестве 42 мкл через отверстие в крышке прибора вводили в кювету, содержащую раствор буфера. Затем в течение 20 секунд в кювету добавляли 42 мкл раствора антител к соответствующему белку. Концентрация альбумина измерялась в г/л, а преальбумина, трансферрина и гаптоглобина в мг/л. Окончательный результат считывался с экрана прибора.

Для установления показателей БОФ все обследования проведены при поступлении больных в стационар, через одни сутки после начала проведения курса их лечения, а также на 4-5 сутки лечения.

Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента, исходя из уровня вероятности в 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований уровней БОФ в различные периоды заболевания ГЛПС и у лиц контрольной группы представлены в таблице 1.

У больных с легким течением болезни зарегистрирована лишь тенденция к снижению уровней изучаемых БОФ за исключением уровня гаптоглобина, концентрация которого в сыворотке крови возрастала. Однако все изучаемые показатели не отличались от соответствующих значений контрольной группы ($p > 0,05$), поэтому они в данной работе не отражены.

Таблица 1.

Показатели БОФ у больных ГЛПС среднетяжелой степени

		Сроки обследования больных n = 31

Изучаемые показатели	Контроль n = 15	При поступлении	Через 1 сутки от начала лечения	На 4-5 сутки лечения
Альбумин, г/л	42,5 ± 0,66	31,4 ± 1,24	30,09 ± 1,04	36,89 ± 0,33
Преальбумин, мг/л	235,9 ± 9,93	160,9 ± 2,81	159,6 ± 5,35	205,7 ± 1,77
Трансферрин, мг/л	2807,3 ± 80,88	2364,38 ± 9,93	2352,09 ± 13,71	2513 ± 34,66
Гаптоглобин, мг/л	636,7 ± 45,7	1567,9 ± 13,19	1569,38 ± 25,43	1402 ± 12,28

Характерной чертой полученных результатов у больных со среднетяжелым течением в остром периоде заболевания было выраженное, достоверно значимое отклонение показателей изучаемых БОФ от контрольных значений ($p < 0,05$). Степень этих изменений оказалась фактически одинаковой как при поступлении больных в стационар, так и через 1 сутки после начала лечения.

Так, уровень альбумина у больных со среднетяжелым течением в эти периоды заболевания составил $31,4 \pm 1,24$ г/л и $30,09 \pm 1,04$ г/л соответственно. Снижение уровня альбумина в условиях интоксикации обусловлено несколькими причинами. Среди таких причин следует отметить использование этого белка на связывание и выведение ЛПС из организма и повышенную проницаемость сосудистой стенки [8, 11].

Способность альбумина к связыванию ЛПС, несомненно, имеет защитно-приспособительный характер. Однако БОФ крови, с точки зрения их значения для организма в период развития СИ, представляют собой довольно уникальный феномен, играя как положительную защитную роль, так и усугубляя течение инфекционного процесса. В частности, снижение уровня альбумина ведет к накоплению в крови токсических метаболитов жирных кислот, билирубина и глюкокортикоидов, по отношению к которым альбумин выполняет транспортные функции. В то же время глюкокортикоиды обладают синергетным действием с интерлейкинами 1 и 6, опухоле-некротизирующим фактором и другими медиаторами гепатотропного действия ЛПС в отношении влияния на белоксинтетическую функцию печени [8, 11].

Аналогичным образом в острый период заболевания изменялся и уровень преальбумина, который при поступлении больных со среднетяжелым течением болезни в стационар был ниже аналогичного показателя контрольной группы и составил $160,9 \pm 2,81$ мг/л. Более короткий период полураспада преальбумина по сравнению с альбумином позволяет его уровню в сыворотке крови быстрее реагировать на изменения белоксинтетической активности печени. В связи с этим преальбумин может занять одно из центральных мест в системе диагностических параметров функционального состояния печени [5].

Одновременно, на высоте развития СИ, снижается и уровень трансферрина, что обычно связывается с сывороточным железом из-за возникновения конкурентных отношений между этим белком и микроорганизмами. В связи с этим необходимо отметить, что снижение уровня трансферрина может ослаблять бактерицидные свойства крови. В дополнение к сказанному следует обратить внимание на работы ряда авторов [9, 10], посвященные значению трансферрина в детоксикации ЛПС. По-видимому, это свойство трансферрина является одним из

существенных факторов, обеспечивающих цикличность инфекционного процесса, и еще одной причиной понижения его уровня в сыворотке крови в динамике заболевания. Далее выяснено, что в противоположность показателям рассмотренных БОФ уровень гаптоглобина в период манифестных проявлений СИ резко возрастал. Он составлял у больных со среднетяжелым течением заболевания $1567,9 \pm 13,19$ мг/л при поступлении в стационар, достигая своего максимального значения через 1 сутки после начала лечения.

Учитывая полученные результаты можно предположить, что высокий уровень гаптоглобина в остром периоде заболевания, вероятно, защищает ткани от повреждающего действия избыточных количеств протеиназ [12]. Кроме того, такое повышение концентрации гаптоглобина, скорее всего, оказывает и мощный противовоспалительный эффект. Наряду с этим отмечено, что в дальнейшие периоды заболевания происходит отставание темпов восстановления уровней изучаемых БОФ от интенсивности купирования объективных и субъективных признаков интоксикации. Такое стойкое снижение уровней альбумина, преальбумина и трансферрина в восстановительном периоде заболевания может быть обусловлено в первую очередь значительным потреблением их на нужды детоксикации ЛПС. Однако сохраняющийся при этом довольно высокий уровень гаптоглобина свидетельствует о том, что, несмотря на признаки уменьшения интоксикации, в течение данного периода ещё сохраняются изменения функциональной активности печени и в частности ее белоксинтетической функции.

Выводы

1. В остром периоде заболевания у больных ГЛПС средней степени тяжести в сыворотке их крови происходит достоверно значимое снижение уровней альбумина, преальбумина, трансферрина и повышение уровня гаптоглобина, концентрации которых остаются изменёнными вплоть до периода, характеризующегося снижением интенсивности интоксикации.
2. Под воздействием эндотоксина изменяется белоксинтетическая функция печени.
3. Изучаемые белки БОФ имеют существенное значение в реализации системной фазы синдрома интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готовский М.Ю. Биофизические механизмы лечебного действия биорезонансной терапии. Анализ и критика существующих концепций / М.Ю. Готовский, Ю.Ф. Перов, Л.В.Чернецова // Традиционная медицина. – 2008. – № 4. – С. 34-39.
2. Готовский М.Ю. Биофизические механизмы лечебного действия биорезонансной терапии. Современные представления и вероятности моделей / М.Ю. Готовский, Ю.Ф. Перов, Л.В. Чернецова // Традиционная медицина. – 2008. – № 1. – С. 4-15.
3. Малов В.А. Медико-биологические аспекты проблемы интоксикации в инфекционной патологии / В.А. Малов, С.Г. Пак // Терапевт. арх. – 1992. – № 11. – С.7-11.
4. Нехаев С.Г. Антиэндотоксиновая функция альбумина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / С.Г. Нехаев, В.А.Малов // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – № 3. – С. 91-92.

5. Сорнина Д.А. Структурно-функциональные свойства белков / Д.А. Сорнина, И.Н. Залевская. – Киев: Выща школа, 1990. – 215 с.
6. Чернецова Л.В. Особенности изменений содержания средномолекулярных пептидов в клинической картине геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.В.Чернецова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6, № 4. – С.891-894.
7. Чернецова Л.В. Системный анализ эффектов биорезонансного воздействия в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Чернецова. – Тула, 2008. – 44 с.
8. Bauman H. Hepatic acute phase reaction in vivo and in vitro / H. Bauman // *In vitro Cell. develop. Biologi.* – 1989. – Vol.25, № 2. – P. 115-126.
9. Berger A.I. Comparison of the endotoxinbinding capacity of tranferrin and a human applicabale immunoglobulin preparation / A. Berger, H.G. Berger // *Arrneim. - Forsch Drug Research.* – 1988. – Vol.38, № 1. – P. 817-820.
10. Doran J.E. Biological Effect of Endotoxin / J.E. Doran // *Curr. Stud. Hematol. Blood Transfus.* – 1992. – № 59. – P. 66-99.
11. Koj A. Biological functions of acute-phase proteins. The acute-acute-phase response to injury and infection / A. Koj, A.H. Gordon; eds. A.H. Gordon, A. Koj. – Amsterdam: Elsevier, 1985. – P. 139-144.
12. Munford R.S. Deacylation of bacterial endotoxins by neutrophils and macrophages early observations and hypotheses / R.S. Munford // *Mathod Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 1986. – Vol.8. – P. 63-65.

THE ROLE OF SOME ACUTE PHASE PROTEINS IN DEVELOPMENT OF INTOXICATION SYNDROME

S.G. Nehaev, Yu.I. Grigoriev

The article deals with the results of study of a state of acute phase proteins (APP) in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). It was revealed that in the case of middle-type HFRS under intoxication APP metabolism changed to a considerable extent. In blood serum of such patients the level of albumin, prealbumin and transferrin decreased and haptoglobin concentration increased. In the course of the study the authors discovered, that studied APPs took an active part in activation of the systemic phase of intoxication syndrome.