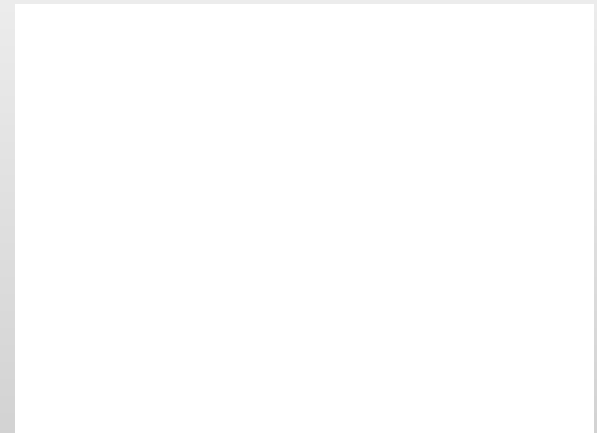


**Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра клинической лабораторной диагностики**

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖКТ

д.мед.н. Павлов С.В.



АРУД-СИСТЕМА
(ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА) – функционально
активная система клеток
нейроэктодермального происхождения,
наиболее представлена во многих тканях ЖКТ.

В ОТЛИЧИЕ ОТ КЛЕТОК
ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ КЛЕТКИ
АРУД-СИСТЕМЫ **НЕ**
ОБЪЕДИНЕНЫ В ЖЕЛЕЗИСТУЮ
СТРУКТУРУ, А РАСПОЛОЖЕНЫ
СРЕДИ ДРУГИХ КЛЕТОК
СЛИЗИСТОГО СЛОЯ, НА ВСЕМ
ПРОТЯЖЕНИИ ЖКТ.

APUD-СИСТЕМА осуществляет эндокринную, нейроэндокринную и паракринную функции. Биологически активные полипептиды регулируют моторную и секреторную деятельность различных органов (пищевод, желудок, кишечник, поджелудочная железа, печень и желчный пузырь), оказывают влияние на деятельность ряда желез внутренней секреции и проявляют некоторые общие метаболические эффекты.

APUD-клетки органов пищеварения секретируют следующие известные гормоны: бомбезиноподобный пептид, вещество P, мотилин, серотонин, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP), панкреатический полипептид, глюкагон, инсулин, гастрин, энкефалин, секретин, холецистокинин, гастроингибирующий кишечный полипептид (GIP), нейротензин, глюкагоноподобный пептид.

ГАСТРИН

Гастрин образуется в G-клетках антральной части желудка и, кроме того, в небольшом количестве синтезируется в слизистой оболочке тонкой кишки. Гастрин существует в организме в виде 4 основных форм – гастрин-13, -17, -34 (содержащих в своей молекуле соответственно 13, 17 и 34 аминокислотных остатка) и пока неидентифицированного «big-big»-гастрина.

Физиологическим стимулятором высвобождения гастрина является пища; также выделение гастрина наблюдается при действии:

- рефлекторных факторов (растяжение желудка поступающей пищей);**
- нервных стимулов; химических факторов – кальция и адреналина.**

Для дифференциальной диагностики патологии, вызывающей повышение гастрина в крови, используется определение гастрина после его стимуляции введением хлорида кальция.

Хлорид кальция вводят внутривенно капельно в течение 4 ч. Пробы крови берут натощак и через 1, 2, 3 и 4 ч после введения хлорида кальция.

При синдроме Золлингера-Эллисона в ответ на введение кальция наблюдается неадекватно **высокий подъем концентрации гастрина**, а у больных с атрофическим гастритом, пернициозной анемией **его уровень снижается**. Около 90% больных синдромом Золлингера-Эллисона, имеющие пограничный уровень гастрина натощак, **будут иметь повышенный уровень гастрина** в ответ на стимуляцию секретинном.

Снижение уровня гастрин в крови выявляют у больных после гастрэктомии, при гипотиреозе. При прогрессирующем или тяжелом атрофическом гастрите с поражением антрального отдела желудка **не наблюдается увеличения концентрации гастрин-17** в сыворотке, несмотря на стимуляцию. Концентрация гастрин-17 в ответ на стимуляцию зависит от степени атрофии: чем более выражена атрофия, тем меньше прирост уровня этого гормона.

Пепсиноген I (PG I)

PG I (пепсиноген A) – белок-предшественник пепсина. Были идентифицированы семь фракций пепсиногена в крови: **пять составляют группу PG I и найдены только в главных и в шейных мукоидных клетках;** **две составляют группу пепсиногена II и найдены в других железах.** Уровень секреции пепсиногенов в просвет желудка определяется массой главных клеток и контролируется гастрином.

При заболеваниях, связанных с повышенной секрецией желудка, могут наблюдаться высокий уровень PG I в сыворотке, а при уменьшении массы главных клеток – его низкий уровень.

Пепсиноген I (PG I)

Потеря популяции клеток желудка (как результат атрофического гастрита) **приводит к линейному снижению PG I**. Обнаружено, что повышенный уровень PG I в сыворотке наследуется по аутосомно-доминантному типу и может служить субклиническим маркером риска развития язвенной болезни. Высокий уровень PG I наблюдается не только при повышенной секреции желудочного сока, но и при синдроме Золлингера-Эллисона.

Пепсиноген II (PG II)

PG II обнаружен в антральной части желудка и проксимальной части 12-перстной кишки, железах Бруннера, пилорических железах. У больных язвенной болезнью желудка повышена выработка PG I и II. Уровень PG II отражает гистологическую картину слизистой оболочки желудка.

Отношение концентраций PG I и II в сыворотке у здоровых людей приблизительно 4:1. **Отношение PG I/PG II линейно уменьшается с увеличением степени тяжести атрофического гастрита.**
Отношение $<2,5$ является показателем наличия атрофического гастрита.

Секретин

Основным местом выработки секретина является 12-перстная кишка, однако S-клетки, продуцирующие гормон, обнаруживаются в желудке и в тонкой кишке на протяжении 140-160 см от привратника.

Стимулом к выделению секретина является увеличение концентрации H^+ . Торможение секреции гормона осуществляется по механизму обратной связи при защелачивании содержимого 12-перстной кишки секретом ПЖЖ.

В клинической практике определение секретина в крови необходимо для диагностики язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки, гастритов.

Вазоактивный интестинальный полипептид (VIP)

VIP относится к группе гастроинтестинальных гормонов. По химической структуре входит в семейство секретина-глюкагона. Впервые VIP был выделен из стенки толстой кишки. Максимальное его количество экстрагируется из тонкой и толстой кишки. VIP обладает наиболее выраженным среди гастроинтестинальных гормонов сосудорасширяющим и гипотензивным действием.

Определение содержания VIP в плазме имеет важное значение для диагностики синдрома Вернера-Моррисона (WDHA-синдром, панкреатическая холера) – тяжелой, иногда смертельной диареи, с потерей жидкости, достигающей 10 л в день; с гипокалиемией и ахлоргидрией.

Холецистокинин-панкреозимин (ССК)

ССК – это один гормон с двойным действием. Период полураспада ССК составляет 2,5-7 мин. ССК вызывает сокращение желчного пузыря и секрецию ферментов ПЖЖ. Уровень значительно повышен у пациентов с поражением экзокринной функции ПЖЖ и целиакией; у больных язвой 12-перстной кишки и диабетом.

Нейротензин (Н)

В желудке и подвздошной кишке Н синтезируется N-клетками APUD-системы. По эффектам близок к кининам. Обладает гипотензивным действием, вызывает сокращение гладкой мускулатуры. Нарушение функции Н может привести к развитию гастроэзофагеального рефлюкса, запоров и диареи, связанных с неадекватностью моторики ЖКТ.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ

**(ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ, БОЛЕЗНЬ
КРОНА, СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО
КИШЕЧНИКА)**

Бактерицидный белок,

увеличивающий проницаемость (ВРІ)

Маркер системного воспаления и

бактериальной инфекции. Продуцируется

полиморфноядерными гранулоцитами и

моноцитами. Обладает бактерицидными

эффектами. Высокие концентрации ВРІ в

плазме/кале обнаруживаются у пациентов с

язвенным колитом. Установлено, что ВРІ

усиливает активность антибиотиков.

Лизоцим в кале

Белок с мМ 15 кДа, с бактерицидной активностью. Продуцируется гранулоцитами, моноцитами, макрофагами. Основной источник лизоцима в кале – интестинальные гранулоциты. Он может определяться в воспалительном инфильтрате в острый период болезни Крона. Также лизоцим активно секретруется мононуклеарами в просвет кишки. С высокой частотой идентифицируется при ВЗК, например, при язвенном колите.

Показания:

- диагностика и мониторинг болезни Крона;
- бактериальные, вирусные, аллергические и аутоиммунные ВЗК.

Лактоферрин (Lf) в кале

Lf- антибактериальный белок с иммуномодулирующей активностью. Во время воспаления концентрация Lf увеличивается в 10-100 раз. В кале здоровых людей обнаруживается около 1 мкг/г Lf, в то время как в кале пациентов, страдающих ВЗК или раком кишечника, содержание Lf достигает 75-310 мкг/г.

Определение лактоферрина используют для мониторинга активности язвенного колита и болезни Крона. Можно использовать метод в дифференциальной диагностике болезни Крона и синдрома раздраженного кишечника (СРК).

Кальпротектин в кале (ФК)

Кальпротектин высвобождается из нейтрофилов и макрофагов во время их активации или гибели и вовлекаются в активный воспалительный процесс. При воспалении гранулоциты мигрируют сквозь стенку кишечника. Поэтому кальпротектин также можно обнаружить в кале. ФК является маркером интестинального воспаления и позволяет неинвазивно дифференцировать СРК и ВЗК, дает возможность мониторировать течение/терапию болезни Крона и язвенного колита, является потенциальным скрининговым маркером для колоректальной неоплазии.

Кальпротектин в кале (ФК)

Метод имеет высокую диагностическую ценность:
низкая концентрация в кале означает отсутствие
органического заболевания кишечника.

Чувствительность для болезни Крона до 100%, специфичность 97%. Для СРК и ЯК чувствительность 85% и специфичность 71%.

Показания:

Острое воспаление ЖКТ; оценка стадии/степени ВЗК; мониторинг болезни Крона, ЯК; дифференциальный диагноз болезни Крона и СРК.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИТОВ



Острый панкреатит (ОП) – ферментативное воспалительное поражение ПЖ, вызванное активацией трипсиногена в тканях этого органа. Процесс носит аутокаталитический характер. Трипсин вызывает активацию других проферментов в панкреатических клетках, которые могут в итоге вызвать **аутолиз органа**.

Actim pancreatitis™ – трипсиноген-2 в моче (экспресс-диагностика ОП)

Детекции высокого уровня этого белка в моче – более надежный тест, чем определение уровня амилазы. Уровень трипсиногена-2 быстро растет в моче и остается повышенным в течение нескольких дней и даже недель после приступа, тогда как концентрация амилазы снижается через 1-3 дня.

Actim pancreatitis™ представляет собой экспресс-тест на полосках, основанный на моноклональных антителах против трипсиногена-2 в моче с чувствительностью 50 мкг/л. Он обеспечивает надежный и быстрый скрининг ОП: отрицательный результат исключает заболевание с точностью 99% всего за 5 минут.

Панкреатическая эластаза 1 (E1)

в кале (E1)

E1 – протеолитический фермент системы пищеварения, продуцируемый исключительно ПЖ.

Присутствует в человеческом панкреатическом соке и кале. Фермент не подвергается воздействию при прохождении по кишечному тракту. Концентрация E1 в кале в 5-6 раз выше, чем в панкреатическом соке.

Определение E1 используется для оценки экзокринной функции ПЖ. В отличие от фекального химотрипсина результаты определения E1 не зависят от приема пациентами панкреатических ферментов.

По результатам можно судить не только об уровне ферментной недостаточности ПЖ, но и, оценить в динамике экзокринную функцию. Содержание E1 при ХП снижается до уровня менее 150 мкг/г.

Панкреатическая эластаза 1 в сыворотке (Pancrea-A)

Е1 появляется в панкреатическом соке в виде предшественника – проэластазы, которая активируется трипсином. В сыворотку крови фермент попадает только из ПЖ, поэтому определение Е1 в сыворотке является важным для диагностики заболеваний ПЖ.



Ее активность повышается в первые 48 ч после наступления приступа ОП почти у 100% больных, а затем постепенно снижается и выявляется у 75% – через 144-240 ч. Активность Е1 повышается в крови при ОП и обострении ХП раньше, чем уровень других ферментов – на субклинической стадии.

α 1-антитрипсин (α 1-АТ)

Дефицит мощного ингибитора протеаз α 1-АТ является фактором риска развития ХП и ОП. Развитие ОП с повышением в крови панкреатических ферментов свидетельствует о недостаточности антипротеолитической защиты. Важная функция α 1-АТ состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

- детоксикационная**
- метаболическая**
- гомеостатическая**
 - депонирующая**
 - секреторная**
- выделительная**

1. Обезвреживание
различных чужеродных
веществ (ксенобиотиков), в
частности аллергенов), в
частности аллергенов, ядов),
в частности аллергенов, ядов
и токсинов путём
превращения их в
безвредные, менее токсичные
и/или легче удаляемые из
организма соединения.

фенола,
ацетона Обезвреживание и
удаление из организма
токсичных промежуточных и
конечных продуктов обмена
веществ, например аммиака,
фенола, ацетона и кетоновых
кислот, а также избытков
гормонов Обезвреживание и
удаление из организма

3. Участие в процессах обеспечения энергетических потребностей организма глюкозой и конвертация в глюкозу различных источников энергии (*свободных жирных кислот, глицерола, лактата, аминокислот и др.*) – глюконеогенез;

**4. Пополнение и хранение
быстро мобилизуемых
энергетических резервов в
виде депо
гликогена Пополнение и
хранение быстро
мобилизуемых энергетических
резервов в виде депо
гликогена и регуляция
углеводного обмена;**

— катионов), а также ряда микроэлементов — катионов металлов), а также ряда микроэлементов — катионов металлов, в частности катионов железа), а также ряда микроэлементов — катионов металлов, в частности катионов железа, меди), а также ряда

6. Участие в процессах кроветворения — синтез многих белков плазмы крови, (альбуминов, альфа- и бета-глобулинов, транспортных белков для различных гормонов и витаминов, белков свёртывающей и противосвёртывающей систем крови и многих других;

Синтез холестерина и его эфиров, фосфолипидов, нейтральных липидов липидов, липопротеидов и регуляция липидного обмена;

8. Синтез желчных кислот Синтез желчных кислот и билирубина Синтез желчных кислот и билирубина,

8. Синтез гормонов и ферментов, которые активно участвуют в преобразовании пищи в 12-перстной кишке и прочих отделах тонкого кишечника.

Биохимические показатели:

- **АЛТ** 0,1-0,7 ммоль/л 5-20 ЕД/л
- **АСТ** 0,1-0,5 ммоль/л 5-40 ЕД/л
- **γ-глутамилтрансфераза** 5-30 ЕД/л (0,15 - 0,65 мккатал/л)
- **Билирубин общий** 8,55-20,52 мкМ/л
- **Билирубин прямой** 0,9-4,3 мкМ/л
- **Билирубин непрямой** 1,7-17,1 мкМ/л

• **ЛДГ 0,8–4,0 ммоль/л (450 ЕД/л)**

изоферменты ЛДГ:

• **ЛДГ-1 32-33%**

• **ЛДГ-2 39-40%**

• **ЛДГ-3 до 25%**

• **ЛДГ-4 до 2,5%**

• **ЛДГ-5 до 1%**

• **Холинэстераза 160-340 ммоль/л**

- **Аланинаминотрансфераза** - преимущественно **НВ!** цитоплазматический фермент, который больше реагирует на относительно легкие повреждения гепатоцитов.
- **Аспартатаминотрансфераза** – локализована и в цитоплазме, и в митохондриях, поэтому активность её в сыворотке повышается при более тяжелых повреждениях клеток.

Маркеры состояния антиоксидантной система; детоксикоционной функции

- Глутатион (окисленный,
восстановленный);
- гомоцистеин;
- метионин, цистеин;
- SH-, SS-группы;
- нитротирозин