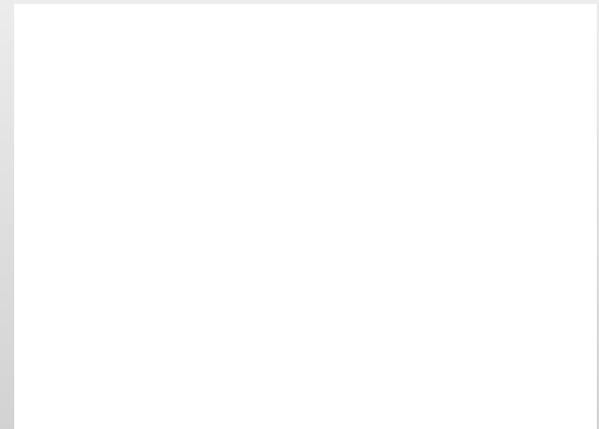


**Запорожский государственный медицинский университет  
Кафедра клинической лабораторной диагностики**

# **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.

# **$\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-АТ)**

Дефицит мощного ингибитора протеаз  $\alpha$ 1-АТ является фактором риска развития ХП и ОП. Развитие ОП с повышением в крови панкреатических ферментов свидетельствует о недостаточности антипротеолитической защиты. Важная функция  $\alpha$ 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