



Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної лабораторної діагностики

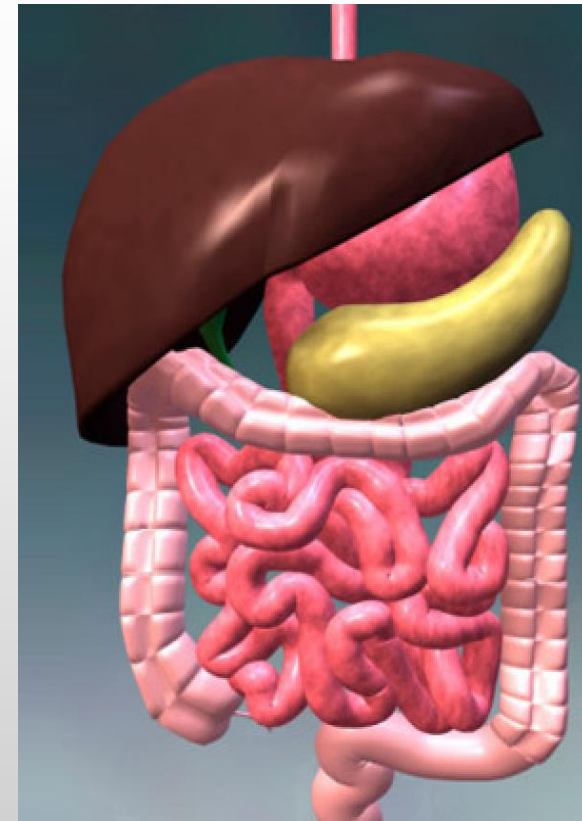
МОЛЕКУЛЯРНІ МАРКЕРИ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКТ

д.мед.н. Павлов С.В.



АРУД-СИСТЕМА
(ГАСТРОЕНТЕРОПАНКРЕАТИЧНА
ЕНДОКРИННА СИСТЕМА) - функціонально
активна система клітин нейроектодермального
походження, найбільш представлена в багатьох
тканинах ШКТ.

НА **ВІДМІНУ** **ВІД** **КЛІТИН**
ЕНДОКРИННИХ **ЗАЛОЗ** **КЛІТИНИ**
АРУД-СИСТЕМИ **НЕ ОБ'ЄДНАНІ**
В ЗАЛОЗИСТУ СТРУКТУРУ, **А**
РОЗМІТАШОВАНІ **СЕРЕД** **ІНШИХ**
КЛІТИН **СЛИЗОВОЇ** **ОБОЛОНКИ,**
НА **ВСЬОМУ** **ПРОТЯЗІ** **ШКТ.**

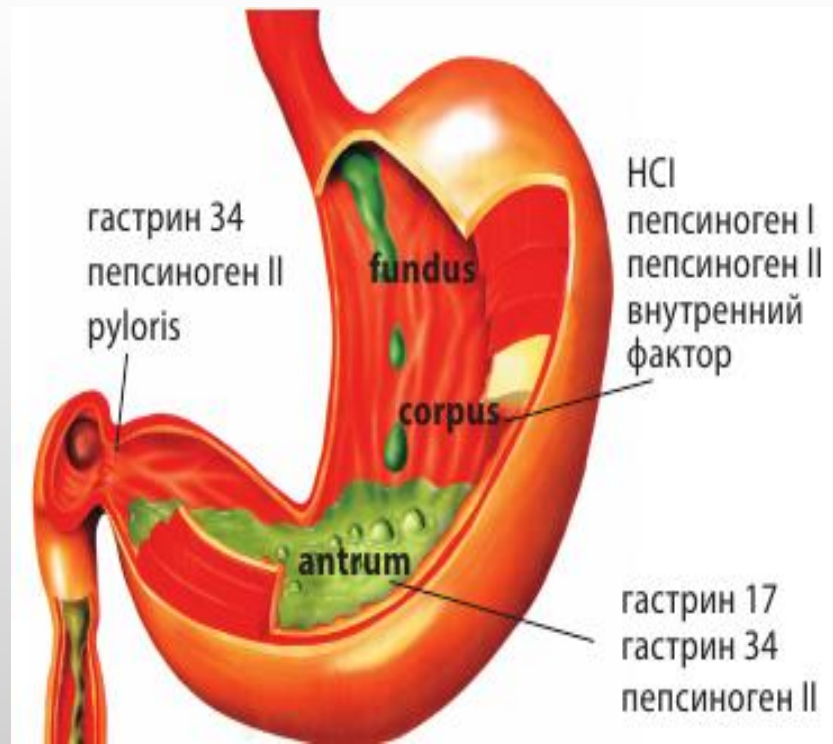


ARUD-СИСТЕМА здійснює ендокринну, нейроендокринну і паракринну функції. Біологічно активні поліпептиди **регулюють моторну і секреторну діяльність** різних органів (стравохід, шлунок, кишечник, підшлункова залоза, печінка і жовчний міхур), **впливають на діяльність** ряду залоз **внутрішньої секреції** і виявляють деякі загальні **метаболічні ефекти.**

APUD-клітини органів травлення секретують такі відомі гормони:
бомбезиноподібний пептид, речовину P, мотілін, серотонін, соматостатин, вазоактивний інтестинальний поліпептид (VIP), панкреатичний поліпептид, глюкагон, інсулін, гастрин, енкефалін, секретин, холецистокінін, гастроінгібуючий кишковий поліпептид (GIP), нейротензін, глюкагоноподібний пептид.

ГАСТРИН

Гастрин утворюється в G-клітинах антральної частини шлунка і, крім того, в невеликій кількості синтезується в слизовій оболонці тонкої кишки. Гастрин існує в організмі у вигляді 4 основних форм - гастрину-13, -17, -34 (що містять у своїй молекулі відповідно 13, 17 і 34 амінокислотних залишки) і поки неідентифікованого «big-big» -гастрину.



Фізіологічним стимулятором вивільнення гастрину є їжа; також виділення гастрину спостерігається при дії:

- рефлекторних факторів (розтягнення шлунку надходження їжі);**
- нервових стимулів; хімічних факторів - кальцію та адреналіну.**

Для диференціальної діагностики патології, що викликає підвищення гастрину в крові, використовується визначення гастрину після його стимуляції введенням хлориду кальцію.

Хлорид кальцію вводять внутрішньовенно крапельно протягом 4 год. Проби крові беруть натщесерце і через 1, 2, 3 і 4 год. після введення хлориду кальцію.

При синдромі Золінгера-Елісона у відповідь на введення кальцію спостерігається неадекватно **високий підйом концентрації гастрину**, а у хворих з атрофічним гастритом, перніціозною анемією **його рівень знижується**. Близько 90% хворих на синдром Золінгера-Елісона, що мають прикордонний рівень гастрину натщесерце, **матимуть підвищений рівень гастрину** у відповідь на стимуляцію секретином.

Зниження рівня гастрину в крові виявляють у хворих після резекції шлунка, при гіпотиреозі. При прогресуючому або важкому атрофічному гастриті з ураженням антрального відділу шлунка не спостерігається збільшення концентрації гастрину-17 в сироватці, незважаючи на стимуляцію. Концентрація гастрину-17 у відповідь на стимуляцію залежить від ступеня атрофії: чим більше виражена атрофія, тим менше приріст рівня цього гормону.

Пепсиноген I (PG I)

PG I (пепсиноген A) - білок-попередник пепсину. Були ідентифіковані сім фракцій пепсиногену у крові: **п'ять складають групу PG I і знайдені тільки в головних і в шийних мукоїдних клітинах;** **дві складають групу пепсиногену II і знайдені в інших залозах.** Рівень секреції пепсиногенів у просвіті шлунку визначається масою головних клітин і контролюється гастрином.

При захворюваннях, пов'язаних з підвищеною секрецією шлунку, можуть спостерігатися високий рівень PG I в сироватці, а при зменшенні маси головних клітин - його низький рівень.

Пепсиноген I (PG I)

Втрата популяції клітин шлунку (як результат атрофічного гастриту) **призводить до лінійного зниження PG I**. Виявлено, що підвищений рівень PG I в сироватці успадковується по аутосомно-домінантному типу і може служити субклінічним **маркером ризику розвитку виразкової хвороби**. Високий рівень PG I спостерігається не тільки при підвищеній секреції шлункового соку, але і при синдромі Золінгера-Елісона.



Пепсиноген II (PG II)

PG II виявлений в антральній частині шлунку і проксимальній частині 12-палої кишки, залозах

Брунера, пілоричних залозах. У хворих на виразкову хворобу шлунку підвищене

вироблення PG I і II. Рівень PG II відображає

гістологічну картину слизової оболонки шлунку.

Відношення концентрацій PG I і II в сироватці у здорових людей приблизно 4: 1. Відношення PG

I / PG II лінійно зменшується зі збільшенням ступеня тяжкості атрофічного гастриту.

Відношення $<2,5$ є показником наявності атрофічного гастриту.

Секретин

Основним місцем вироблення секретину є 12-пала кишка, однак S-клітини, що продукують гормон, виявляються в шлунку і в тонкій кишці на протязі 140-160 см від воротаря.

Стимулом до виділення секретину є збільшення концентрації H^+ . Гальмування секреції гормону здійснюється за механізмом зворотного зв'язку при залуженні вмісту 12-палої кишки секретом ПЖЖ.

У клінічній практиці визначення секретину в крові необхідно для діагностики виразкової хвороби шлунку, 12-палої кишки, гастритів.

Вазоактивний інтестинальний поліпептид(VIP)

VIP відноситься до групи гастроінтестинальних гормонів. За хімічною структурою входить в сімейство секретину-глюкагону. Вперше VIP був виділений зі стінки товстої кишки. Максимальна його кількість екстрагується з тонкої і товстої кишки. VIP володіє найбільш вираженим серед гастроінтестинальних гормонів судинорозширювальною та гіпотензивною дією.

Визначення змісту VIP в плазмі має важливе значення для діагностики синдрому Вернера-Морісона (WDHA-синдром, панкреатична холера)

- важкої, іноді смертельної діареї, з втратою рідини, що досягає 10 л в день; з гіпокаліємією та ахлоргідрією.

Холецистокінін-панкреозимін (ССК)

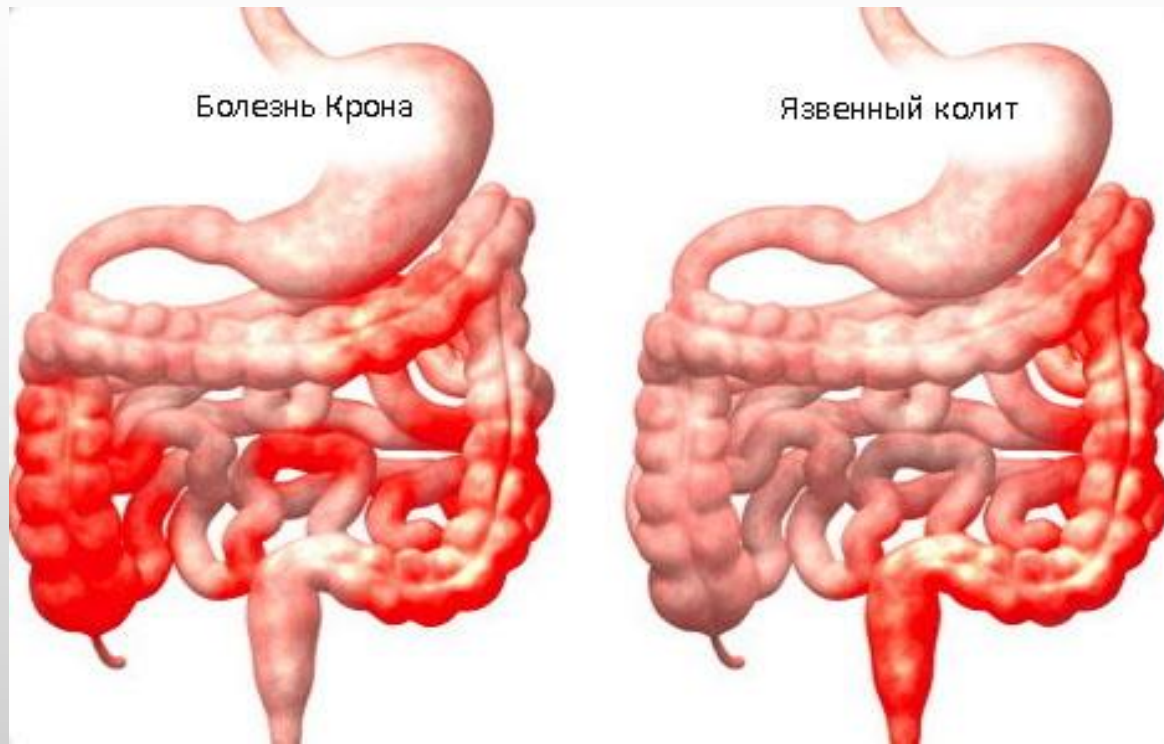
ССК - це один гормон з подвійною дією. Період напіврозпаду ССК становить 2,5-7хв. ССК викликає скорочення жовчного міхура і секрецію ферментів ПШЗ. Рівень значно підвищений у пацієнтів з ураженням екзокринної функції ПШЗ і целіакією; у хворих на виразку 12-палої кишки і діабетом.

Нейротензін (Н)

У шлунку і клубовій кишці Н синтезується N-клітинами APUD-системи. За ефектом близький до кінінів. Має гіпотензивну дію, викликає скорочення гладкої мускулатури. Порушення функції Н може призвести до розвитку рефлюксу, запорів і діареї, пов'язаних з неадекватністю моторики шлунково-кишкового тракту.

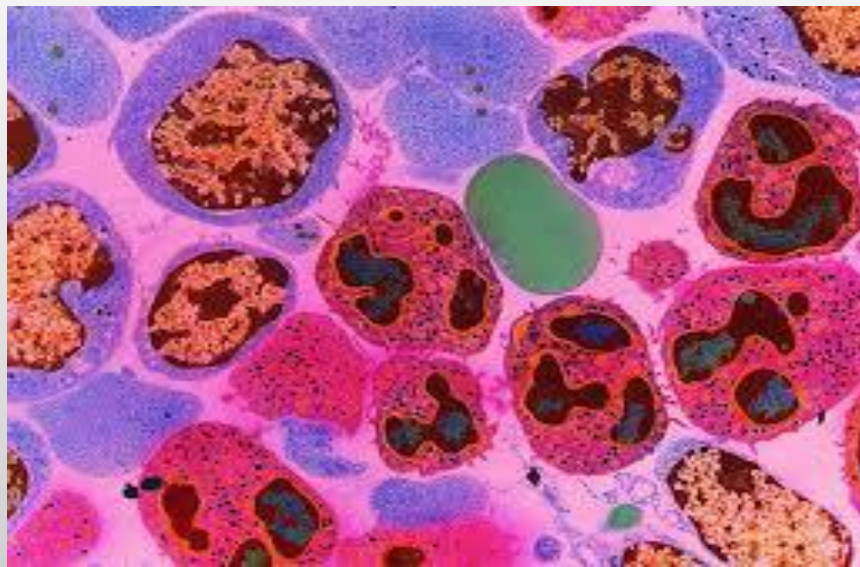
ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ШКТ

(ВИРАЗКОВИЙ КОЛИТ, ХВОРОБА КРОНА,
СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОВОГО КИШЕЧНИКА)



Бактерицидний білок, що збільшує проникність (ВРІ) Маркер системного запалення і бактеріальної інфекції.

Продукується поліморфноядерними гранулоцитами і моноцитами. Має бактерицидний ефект. Високі концентрації ВРІ в плазмі/калі виявляються у пацієнтів з виразковим колітом. Встановлено, що ВРІ посилює активність антибіотиків.



Лізоцим в калі

Білок з мМ 15 кДа, з бактерицидною активністю. Продукується гранулоцитами, моноцитами, макрофагами. Основне джерело лізоциму в калі – інтестинальні гранулоцити. Він може визначатися в запальному інфільтраті в гострий період хвороби Крона. Також лізоцим активно секретується мононуклеарами в просвіт кишки. З високою частотою ідентифікується при ВЗК, наприклад, при виразковий коліт.

Показання :

- діагностика і моніторинг хвороби Крона;
- бактеріальні, вірусні, алергічні та аутоімунні ВЗК.

Лактоферин (Lf) в калі

Lf- антибактеріальний білок з імуномодулюючою активністю. Під час запалення концентрація Lf збільшується в 10-100 разів. У калі здорових людей виявляється близько 1 мкг / г Lf, в той час як в калі пацієнтів, які страждають ВЗК або раком кишечника, вміст Lf досягає 75-310 мкг / г.

Визначення лактоферину використовують для моніторингу активності виразкового коліту і хвороби Крона. Можна використовувати метод в диференціальній діагностиці хвороби Крона і синдрому роздратованого кишечника (СРК).

Кальпротектін в калі(ФК)

Кальпротектін вивільняється з нейтрофілів і макрофагів під час їх активації або загибелі і залучаються в активний запальний процес. При запаленні гранулоцити мігрують крізь стінку кишечника. Тому кальпротектін також можна виявити в калі. ФК є маркером інтенстинального запалення і дозволяє неінвазивно диференціювати СРК і ВЗК, дає можливість проводити моніторинг перебіг/терапію хвороби Крона і виразкового коліту, є потенційним скринінговим маркером для колоректальної неоплазії.

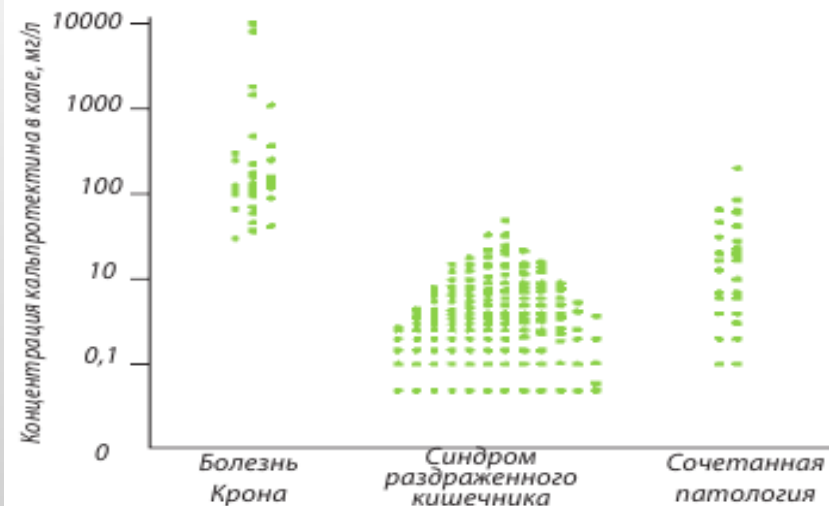
Кальпротектін в калі(ФК)

Метод має високу діагностичну цінність: низька концентрація в калі означає відсутність органічного захворювання кишечника.

Чутливість для хвороби Крона до 100%, специфічність 97%. Для СРК і ЯК чутливість 85% і специфічність 71%.

Показання:

Гостре запалення шлунково-кишкового тракту; оцінка стадії/ступеня ВЗК; моніторинг хвороби Крона, ЯК; диференційний діагноз хвороби Крона і СРК.



МОЛЕКУЛЯРНА ДІАГНОСТИКА ПАНКРЕАТИТУ



Гострий панкреатит (ГП) - ферментативне запальне ураження ПЗ, викликане активацією трипсиногену в тканинах цього органу. Процес носить аутокаталітичний характер. Трипсин викликає активацію інших проферментів в панкреатичних клітинах, які можуть в результаті викликати аутоліз органу.



Actim pancreatitis™ - трипсиноген-2 в сечі (експрес-діагностика ОП)

Детекції високого рівня цього білку в сечі - більш надійний тест, ніж визначення рівня амілази.

Рівень трипсиногену-2 швидко зростає в сечі і залишається підвищеним протягом декількох днів і навіть тижнів після нападу, тоді як концентрація амілази знижується через 1-3 дні. Actim pancreatitis™ являє собою експрес-тест на смужках, заснований на моноклональних антитілах проти трипсиногену-2 в сечі з чутливістю 50 мкг / л. Він забезпечує надійний і швидкий скринінг ГП: негативний результат виключає захворювання з точністю до 99% всього за 5 хвилин.

Панкреатична еластаза 1 (E1) в калі (E1)

E1 - протеолітичний фермент системи травлення, що продукується виключно ПЗ. Присутній в людському панкреатичному соку та калі. Фермент не піддається впливу при проходженні по кишечнику. Концентрація E1 в калі в 5-6 разів вище, ніж в панкреатичному соку. **Визначення E1 використовується для оцінки екзокринної функції ПЗ. На відміну від фекального хімотрипсину результати визначення E1 не залежить від прийому пацієнтами панкреатичних ферментів. За результатами можна судити не тільки про рівень ферментної недостатності ПЗ, а й, оцінити в динаміці екзокринну функцію. Зміст E1 при ХП знижується до рівня менше 150 мкг / г.**

Панкреатична еластаза 1 у сироватці (Pancrea-A)

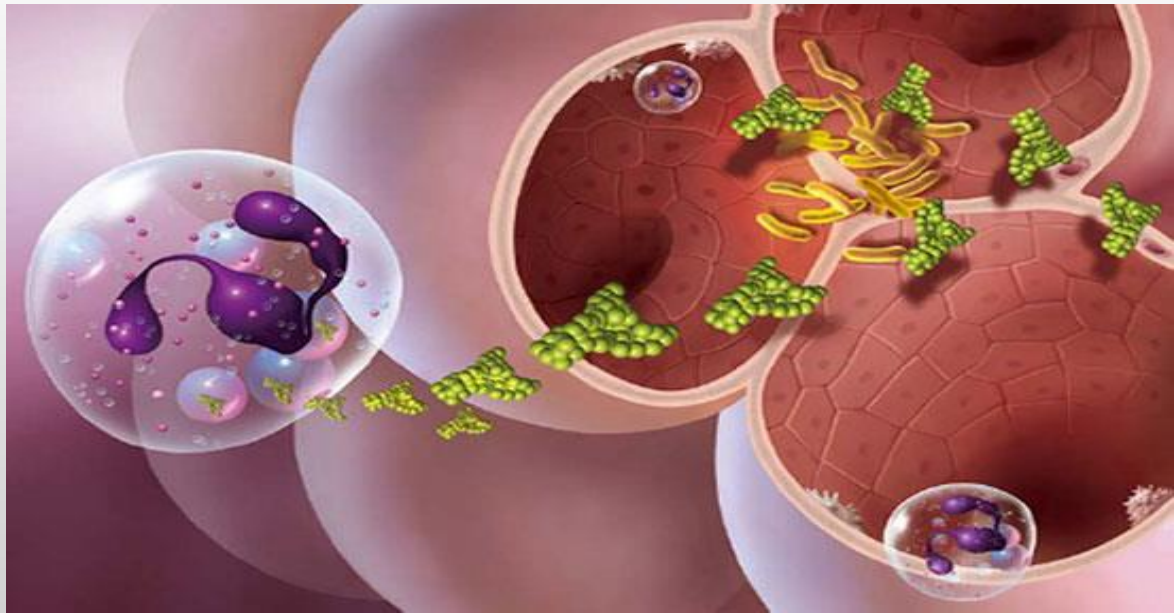
Е1 з'являється в панкреатичному соку у вигляді попередника - проеластази, яка активується трипсином. В сироватку крові фермент потрапляє тільки з ПЗ, **тому визначення Е1 в сироватці є важливим для діагностики захворювань ПЗ.**



Її активність підвищується в перші 48 години після настання нападу ГП майже у 100% хворих, а потім поступово знижується і виявляється у 75% - через 144-240 ч. Активність Е1 підвищується в крові при ГП та загостренні ХП раніше, ніж рівень інших ферментів - на субклінічній стадії.

α 1-антитрипсин (α 1-АТ)

Дефіцит потужного інгібітору протеаз α 1-АТ є фактором ризику розвитку ХП і ГП. Розвиток ГП з підвищенням в крові панкреатичних ферментів свідчить про недостатність антипротеолітичного захисту. Важлива функція α 1-АТ полягає в інгібуванні активності еластазоподібних і хімотрипсиноподібних протеїназ, що надходять з гранулоцитів в запальні екsudати і викликають вторинне пошкодження тканин.



БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ ПЕНЧІНКИ

- *детоксикаційна*
 - *метаболічна*
- *гомеостатична*
 - депонуюча*
- *секреторна*
 - *видільна*

1. Знешкодження різних чужорідних речовин (ксенобіотиків), зокрема алергенів, отрут і токсинів шляхом перетворення їх в нешкідливі, менш токсичні і/або легше видалючі з організму сполуки;

2. Знешкодження і видалення з організму токсичних проміжних і кінцевих продуктів обміну речовин, наприклад аміаку, фенолу, ацетону і кетонових кислот, а також надлишків гормонів, медіаторів, вітамінів;

3. Участь в процесах забезпечення енергетичних потреб організму глюкозою і конвертація в глюкозу різних джерел енергії (*вільних жирних кислот, гліцерину, лактату, амінокислот та ін.*) - глюконеогенез;

4. Поповнення і зберігання швидко мобілізуючих енергетичних резервів у вигляді депо глікогену і

регуляція вуглеводного обміну;

5. Поповнення і зберігання деяких вітамінів (особливо А, D, Е, К, В12), а також ряду мікроелементів - катіонів металів, зокрема катіонів заліза, міді і кобальту;

6. Участь в процесах
кровотворення - синтез
багатьох білків плазми крові,
(альбумінів, альфа- і бета-
глобулінів, транспортних білків
для різних гормонів і вітамінів,
білків системи згортання і
протизгортаючою системою
крові та багатьох інших;

7. Синтез холестерину і його ефірів, фосфоліпідів, нейтральних ліпідів, ліпопротеїдів і регуляція ліпідного обміну;

8. Синтез жовчних кислот і білірубіну, формування жовчі;

9. Синтез гормонів і ферментів, які беруть активну участь в перетворенні їжі в 12-палої кишки та інших відділах ТОНКОГО КИШЕЧНИКА.

Біохімічні показники :

- **АЛТ 0,1-0,7 ммоль / л 5-20 ОД / л**
- **АСТ 0,1-0,5 ммоль / л 5-40 ОД / л**
- **γ-глутамілтрансферази 5-30 ОД / л
(0,15 - 0,65 мккатал / л)**
- **Білірубін загальний 8,55-20,52 мкМ / л**
- **Білірубін прямий 0,9-4,3 мкМ**
- **Білірубін непрямий 1,7-17,1 мкМ / л**

- **ЛДГ 0,8-4,0 ммоль / л (450 ОД / л) ізоферменти ЛДГ:**
- **ЛДГ-1 32-33%**
- **ЛДГ-2 39-40%**
- **ЛДГ-3 до 25%**
- **ЛДГ-4 до 2,5%**
- **ЛДГ-5 до 1%**
- **Холінестерази 160-340 ммоль / л**

- **Аланінаміноотрансфераза - NB!**

переважно цитоплазматичний фермент, який більше реагує на відносно легкі пошкодження гепатоцитів.

Аспартатаміноотрансфераза - локалізована і в цитоплазмі, і в мітохондріях, тому активність її в сироватці підвищується при більш важких ушкодженнях клітин.

Маркери стану антиоксидантної системи; детоксикоційннi функцiї

- Глутутiон (окислений, вiдновлений);
- гомоцистеїн;
- метiонiн, цистеїн;
- SH-, SS-групи;
- нiтротирозин