

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Халимов Э.В., доктор медицинских наук, профессор, и.о. зав. кафедрой,
Михайлов А.Ю., кандидат медицинских наук, ассистент,
Баранова Т.С., кандидат медицинских наук, доцент,
Ижевская государственная медицинская академия*

ПЛАЗМЕННЫЙ НЕРАСЩЕПЛЁННЫЙ НАТИВНЫЙ ФИБРОНЕКТИН В ДИАГНОСТИКЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Аннотация: данная статья посвящается исследованию плазменного нерасщепленного нативного фибронектина (ПННФ) в диагностике системной воспалительной реакции у хирургических больных, исследование проводилось на базе БУЗ УР ГКБ 6МЗ УР в отделении гнойной хирургии города Ижевска. Пациенты находились на лечении в периоде с января по май 2015 года. Пациентов разделили на 2 группы, в первую из них составили пациенты в количестве 21 человека с заболеваниями: перитонит, обширные гнойные некротические заболевания мягких тканей, гангрена нижних конечностей. Во вторую группу входило 35 пациентов с трофическими язвами нижних конечностей при хронической венозной недостаточностью и синдромом диабетической стопы, преимущественно невропатической формы. Исследование основано на теоретических и практических взглядах. Проводилась термометрия, подсчет частоты сердечных сокращений, анализ уровня лейкоцитов в периферической крови, подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации по В.К. Островского, анализ содержания С-реактивного белка и ПННФ методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все показатели оценивались дважды.

Ключевые слова: нативный плазменный фибронектин, маркер, системная воспалительная реакция

Введение. В настоящее время большое количество хирургических заболеваний, связанных с микробной контаминацией, сопровождается симптомами системной воспалительной реакции (СВР) [1, 2]. Однако, диагностика септических состояний, интегральный, анализ иммунной системы больного и, как следствие адекватность и своевременность проведения лечебных мероприятий, представляет большую сложность для большинства клиницистов, и, соответственно, не теряет своей актуальности до настоящего времени [2, 3, 4].

Так, по определению R. Vone (1992), одним из признаков системной воспалительной реакции являются: температура тела более 38° или менее 36°, тахикардия более 90 ударов в минуту, тахипноэ более 20 в 1 минуту, лейкопения менее $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз более $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ или больше 10,0% незрелых форм лейкоцитов [5].

Большинство септических состояний вызвано грамм – отрицательной микрофлорой, центральным звеном патогенеза которых является эндотоксин. Своё патологическое действие эндотоксин реализует в комплексе с липополисахарид-связывающим белком сыворотки, взаимодействуя со специфическими рецепторами макрофагов, снижая активность РЭС [1, 3, 5, 6]. Одним из продуктов иммунофизиологической деятельности РЭС является фибронектин плазмы крови, являющийся гликопротеидом с молекулярной массой 450 кД. Нормальная концентрация общего фибро-

нектина в плазме составляет 330 ± 80 мкг/мл, нативного нерасщеплённого фибронектина 70-148 мкг/мл. Плазменный фибронектин синтезируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками; участвует в физиологической регенерации и патологических процессах во всех органах и тканях, по которым рассредоточена система мононуклеарных фагоцитов, где происходят процессы элиминации и обезвреживания эндо- и экзогенных патологических микрочастиц, в том числе микроорганизмов [7, 8].

В нормальной плазме две трети всего циркулирующего в кровотоке фибронектина находится в интактной форме. У больных с сепсисом или диссеминированным внутрисосудистым свёртыванием эластаза лейкоцитов или плазмин действуют на интактную молекулу в результате чего происходит снижение его уровня. Основные связывающие домены фибронектина связываются с фибрином, золотистым стафилококком, фиксируются в процессах фагоцитоза, хемотаксиса и опсонизации. Учитывая данные явления, уровень нативного нерасщеплённого фибронектина отражает степень задействованности общего плазменного фибронектина в иммунологических реакциях, напряжение ретикулоэндотелиальной системы. Динамика уровня плазменного фибронектина отражает тяжесть многих заболеваний брюшной полости, в том числе острого панкреатита; является показателем динамики ульцерогенеза при язвенной болезни 12- перстной кишки и желудка. Снижение

плазменного фибронектина, максимально выраженное в стадии обострения заболевания, а в процессе рубцевания уровень фибронектина плазмы крови повышается [9]. Отмечено снижение уровня плазменного фибронектина у больных с хроническим активным гепатитом и циррозом печени (на фоне проводимого лечения и при улучшении функционального состояния печени происходит нормализация плазменного фибронектина) [10]. Нормальная концентрация общего фибронектина в плазме составляет $330 \pm \text{мкг/мл}$, а нативного нерасщепленного фибронектина $70 \pm 148 \text{мкг/мл}$ [11, 12]. Работы по количественному определению фибронектина в образцах плазмы у пациентов с травматическим (ожоговым) шоком, сепсисом, различными коагулопатиями известны, но применение в практической медицине мало изучено [4, 8, 9, 13, 14].

Актуальность данной работы связана с поиском нового, надежного и доступного метода диагностики и клинического контроля септических состояний.

Цель исследования:

1) Изучить содержание плазменного нерасщепленного нативного фибронектина (ПННФ) у больных с хирургической патологией, имеющих признаки системной воспалительной реакции и пациентов без явлений эндотоксикоза.

2) Оценить соответствие показателей шкалы Bone R.C, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) В. К. Островского, С-реактивного белка (СРБ), уровню ПННФ при комплексном лечении в общехирургическом стационаре.

Материал и методы исследования. Проанализированы данные результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии БУЗ УР ГКБ № 6 МЗ УР г. Ижевска, находящихся на лечении в январе – мае 2015 года. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу – имеющие признаки СВР и группу срав-

нения без клинико – лабораторных данных сепсиса (полиэтиологические трофические язвы нижних конечностей). Основную группу – 21 человек, составили пациенты с перитонитом, обширными гнойно – некротическими заболеваниями мягких тканей, гангренами нижних конечностей.

В исследуемой группе было 12 женщин (57%), 9 мужчин (43%). Средний возраст $63,0 \pm 17,2$ года. Группа сравнения была представлена 35 пациентами: из них, с трофическими язвами нижних конечностей при хронической венозной недостаточности (ХВН) – 14 пациентов (39,9%) и синдромом диабетической стопы, преимущественно нейропатической формы (Wagner 2- 3) – 21 пациент (60,1%). Средний возраст составил $58,7 \pm 10,6$ лет. Гендерный состав – 22 женщины (62,8%) и 13 мужчин (37,2%).

Для анализа были взяты данные суточной термометрии (градусы Цельсия), частота сердечных сокращений (ЧСС – удары в минуту), лейкоцитоза ($10^9/\text{л}$), ЛИИ по В. К. Островскому, СРБ (мг/мл), ПННФ (мкг/мл). Исследование ПННФ проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа тестовым набором TC Fibronectin компании «БиоХимМак» на базе биохимической лаборатории БУЗ УР «1 РКБ МЗ УР» г. Ижевска, на многопараметромном автоматическом анализаторе CHORUS. Показатели оценивались дважды: первый раз на 2- 3 сутки, второй раз на 10-14 день госпитализации. Статистическая обработка проведена с помощью компьютерных средств (Statistica, MS Office Excel) с применением альтернативного компьютерного анализа по традиционной математической методике: вычисление средних (M) и относительных величин (P) с определением ошибки ($\pm m$). Оценка достоверности проводилась с использованием непараметрического показателя Колмогорова - Смирнова.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблицах.

Таблица 1

Динамика лабораторно-функциональных показателей в период исследования. Основная группа

Подгруппа	ПННФ мкг/мл		Лейкоцитоз $10^9/\text{л}$		ЛИИ по Островскому В. К.	
	1	2	1	2	1	2
1	$29,5 \pm 9,4\%$	$78,0 \pm 15,6\%$	$18,0 \pm 4,2\%$	$10,5 \pm 1,6\%$	$3,9 \pm 1,7\%$	$1,8 \pm 0,5\%$
2	$49,3 \pm 20,8\%$	$66,0 \pm 17,9\%$	$14,2 \pm 2,8\%$	$8,9 \pm 2,0\%$	$4,2 \pm 2,1\%$	$2,5 \pm 0,4\%$
3	$44,3 \pm 12,6\%$	$99,0 \pm 23,8\%$	$13,2 \pm 4,9\%$	$8,0 \pm 1,6\%$	$2,8 \pm 0,7\%$	$1,6 \pm 0,1\%$
4	$57,5 \pm 17,2\%$	$105,0 \pm 20,6\%$	$16,7 \pm 3,2\%$	$13,4 \pm 3,3\%$	$4,0 \pm 1,2\%$	$1,7 \pm 0,4\%$
5	$49,5 \pm 9,7\%$	$86,2 \pm 17,1\%$	$16,2 \pm 2,4\%$	$9,2 \pm 3,1\%$	$3,2 \pm 0,9\%$	$1,7 \pm 0,5\%$
среднее	$46,9 \pm 14,0\%$	$83,4 \pm 17,6\%$	$14,9 \pm 3,9\%$	$9,8 \pm 2,0\%$	$3,7 \pm 1,3\%$	$1,8 \pm 0,3\%$

Продолжение таблицы 1

Подгруппа	СРБ мм/л		ЧСС уд/мин		Термометрия (°С)	
	1	2	1	2	1	2
1	7,3±3,2%	4,8±1,5%	92,0±8,0%	76,0±10,0%	37,7±0,3%	37,1±0,1%
2	4,7±2,0%	4,0±1,1%	90,0±6,0%	82,0±14,0%	37,9±0,5%	37,0±0,3%
3	6,0±2,9%	4,8±0,8%	88,0±14,0%	70,0±8,0%	37,8±0,7%	36,9±0,3%
4	9,5±3,5%	7,0±2,5%	90,0±10,0%	69,0±9,0%	38,9±0,4%	36,9±0,4%
5	8,4±2,2%	6,5±2,1%	91,0±7,0%	72,0±8,0%	37,9±0,6%	37,0±0,1%
среднее	6,74±3,0%	5,1±1,8%	89,0±9,8%	73,8±9,6%	38,3±0,4%	37,0±0,3%

Приложение: ПННФ –Плазменный нерасщепленный нативный фибронектин

ЛИИ-лейкоцитарный индекс интоксикации

СРБ-С реактивный белок

ЧСС-Частота сердечных сокращений

Во всех подгруппах основной группы отмечено снижение ПННФ при поступлении в хирургический стационар, от 57,5±17,2 мкг/мл при гнойно-некротических инфекциях мягких тканей, до 29,5 ± 9,4 мкг/мл у пациентов с абдоминальным сепсисом. У всех пациентов основной группы имелся лейкоцитоз от 13,2 ± 4,9×10⁹/л – у пациентов с ХОЗАНК до 18,0±4,2×10⁹ г/л у больных с перитонитом. Отмечено повышение ЛИИ от 2,8 при ХОЗАНК до 4,2 при синдроме диабетической стопы. Показатели СРБ белка находятся в диапазоне от 4,7±2,0мг/мл при синдроме диабетической стопы до 9,5 ±3,5мг/мл при гнойно-некротических процессах мягких тканей. Показатели СРБ в ходе исследования отличались большим диапазоном, поэтому имели малую достоверность $p \geq 0,05$). ЧСС была относительно равнозначна у всех подгрупп. Динамика термометрии находилась в диапазоне 1,1 гр., от 37,8 гр. при ХОЗАНК до 38,9 гр.

при гнойно-некротических инфекциях мягких тканей. Необходимо отметить, что ко второму исследованию ПННФ отмечено 2 летальных исхода среди пациентов с абдоминальным сепсисом, 2 летальных исхода с синдромом диабетической стопы. Во всех подгруппах отмечено уверенное повышение ПННФ до 66 ± 17.9 мкг/мл при сахарном диабете, до 105,1±20,6 мкг/мл при гнойных процессах мягких тканей. Отмечено снижение лейкоцитоза до нормальных цифр, кроме подгруппы п4. Сохраняется умеренное повышение ЛИИ до 2,5 при синдроме диабетической стопы. Во всех подгруппах отмечена нормализация показателей ЧСС и термометрии. Таким образом, одним из лабораторных показателей системной воспалительной реакции является уровень ПННФ, который соответствует другим критериям, отражающим динамику эндотоксикоза, тяжесть полиорганной недостаточности.

Таблица 2

Динамика уровня нативного плазменного фибронектина в основной группе и группе сравнения

	Подгруппа	Уровень ПННФ в мкг/мл Начало исследования	Отношение к нижней границе физиологической нормы в %. Начало исследования	Уровень ПННФ в мкг/мл 10-14 сутки	Отношение к нижней границе физиологической нормы в % 10-14 сутки	Уровень прироста ПННФ
основная группа	1	29,5±9,4%	42±10,8 %	56,3±12,%	80,4 ± 17,6 %	1,9
	2	49,3±20,8%	70,4±43,1 %	64,7±30,%	92,4 ± 43,9%	1,3
	3	44,3±12,6%	63,2±13,5%	69,5±14,%	90,9 ± 19,2 %	1,4
	4	57,5±17,2%	82,1±28,6%	71,2±25,%	101,7± 36,3%	1,2
	5	54,0±9,8%	81,5±13,8%	63,8±12,%	91,1 ± 17,3 %	1,1
	Среднее	46,9±13,0%	67,8±21,0%	65,1±19,4 %	91,3±26,9%	1,4
Группа сравнения		81,1±10,2%	115,9±14,5%	82,6±9,5%	118,2± 13,9 %	1,01

Приложение: ПННФ –Плазменный нерасщепленный нативный фибронектин

По данным таблицы № 2, наибольшее снижение ПННФ по отношению к физиологическим отмечено среди подгруппы с абдоминальным сепсисом до $42 \pm 10,8$ %, и у пациентов с синдромом диабетической стопы до $63,2 \pm 13,5$ %, что свидетельствует об угнетении иммунокомпетентной функции РЭС, значимым количеством эндотоксина, блокирующим плазменный фибронектин. Наименьшее снижение ПННФ имеется у пациентов с некротическими процессами при ХОЗАНК до $82,1 \pm 28,6$ % и при гнойно – некротических заболеваниях мягких тканей до $81,5 \pm 13,8$ %. При повторном анализе на 10- 14 сутки лечения отмечен прирост ПННФ по отношению к исходным показателям. Наибольший прирост отмечен у больных с острыми воспалительными заболеваниями брюшной полости. В случае благоприятных исходов основной группы, данный феномен свидетельствует об эффективности лечения, как косвенный фактор компенсации функции РЭС. Наименьшая динамика прироста у пациентов с гнойно – некротическими процессами 1,1, что при условии минимальной депрессии первоначальных значений ПННФ может свидетельствовать об определённой компенсации иммунной реакции у

данных больных. Динамики уровня ПННФ среди пациентов с хроническими ранами не отмечено, прирост в 1,01 раза.

Выводы

1. Хирургические заболевания с наличием СВР имеют выраженное снижение уровня ПННФ (по отношению к физиологическим нормам) со снижением от $81,5 \pm 13,8$ % при ряде гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей до $29,5 \pm 9,4$ % при абдоминальном сепсисе.

2. Снижение ПННФ ниже физиологической нормы соответствует показателям СВР и является одним из признаков эндотоксикоза.

3. При санации гнойного очага, улучшении общего состояния пациента, нормализации клинико-лабораторных показателей отмечен прирост ПННФ от 1,1 раза при гнойно - воспалительных заболеваниях мягких тканей до 1,9 раза при абдоминальном сепсисе. Хронический раневой процесс значимого изменения ПННФ в динамике лечения не имеет.

4. Метод может быть рекомендован для улучшения лабораторной диагностики сепсиса в практическом здравоохранении.

Литература

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 352 с.
2. Светухин А.М. Клиника, диагностика и лечение хирургического сепсиса. Автореф. дис... д-ра. мед. наук. М. 1988. 36 с.
3. Белобородов В.Б. Сепсис: что делать? // Медицина для всех. 1998. №5. С. 10 – 11.
4. Шабалов Н.П., Иванов Д.С. Неонатальный сепсис; клиника, диагностика, лечение // Академический медицинский журнал. 2001. №3. С. 81 – 88.
5. Савельев В.С. Перитонит и эндотоксическая агрессия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 24 – 30.
6. Качалов С.Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикуло – эндотелиальной системы – эффективность её коррекции у больных с острыми панкреатитами. Автореф... дис. канд. мед. наук. Хабаровск. 1990. 21 с.
7. Белоусов Ю.Б., Шишкин А.В., Панченко Е.П. Фибронектин и его клиническое значение // Кардиология. 1987. 15. С. 100 – 104.
8. Литвинов Р.И. Перспективы лечебного применения препаратов фибронектина // Казанский медицинский журнал. 1986. №5. С. 391 – 396.
9. Левитан Б.Н., Петрова Н.Ю., Астахин А.В., Трубников Г.А. Плазменный фибронектин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. 1999. №9. С. 31 – 33.
10. Левитан Б.Н., Астахин А.В. Диагностическое и прогностическое значение плазменного фибронектина при хронических диффузных заболеваниях печени // Российский Гастроэнтерологический журнал. 2012. №3. С. 1 – 6.
11. Stevens L., Clemmer T., Laub R., Miya F., Robbins L. Fibronectin in severe sepsis // Surg. Gynec. Obstet. 1986. №162. P. 222 – 228.
12. Hogstrom H., Borgstrom A., Haglund U. Plasma fibronectin in relation to surgical trauma // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985. №45. P. 87 – 90.
13. Васильев С.А., Джумабаева Б.Т. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи // Терапевтический архив. 1987. №6. С. 127 – 130.
14. Ермолин Г.А., Азова Е.А. Содержание плазменного фибронектина у новорожденных детей с гнойно – воспалительными заболеваниями // Терапевтический архив. 1986. №3. С. 102 – 104.

References

1. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R. Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya i lechenie. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2010. 352 s.
2. Svetuhin A.M. Klinika, diagnostika i lechenie hirurgicheskogo sepsisa. Avtoref. dis... d-ra. med. nauk. M. 1988. 36 s.
3. Beloborodov V.B. Sepsis: chto delat'? // Medicina dlya vsekh. 1998. №5. S. 10 – 11.
4. SHabalov N.P., Ivanov D.S. Neonatal'nyj sepsis; klinika, diagnostika, lechenie // Akademicheskij medicinskij zhurnal. 2001. №3. S. 81 – 88.
5. Savel'ev V.S. Peritonit i ehndotoksicheskaya agressiya. M.: GEHOTAR-Media, 2012. S. 24 – 30.
6. Kachalov S.N. Fibronektin plazmy kak pokazatel' blokady retikulo – ehndotelial'noj sistemy – ehffektivnost' eyo korrekcii u bol'nyh s ostrymi pankreatitami. Avtoref... dis. kand. med. nauk. Habarovsk. 1990. 21 s.
7. Belousov YU.B., SHishkin A.V., Panchenko E.P. Fibronektin i ego klinicheskoe znachenie // Kardiologiya. 1987. 15. S. 100 – 104.
8. Litvinov R.I. Perspektivy lechebnogo primeneniya preparatov fibronektina // Kazanskij medicinskij zhurnal. 1986. №5. S. 391 – 396.
9. Levitan B.N., Petrova N.YU., Astahin A.V., Trubnikov G.A. Plazmennyy fibronektin pri yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki // Klinicheskaya medicina. 1999. №9. S. 31 – 33.
10. Levitan B.N., Astahin A.V. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie plazmennogo fibronektina pri hronicheskikh diffuznyh zabolevaniyah pecheni // Rossijskij Gastroehnterologicheskij zhurnal. 2012. №3. S. 1 – 6.
11. Stevens L., Clemmer T., Laub R., Miya F., Robbins L. Fibrintin in severe sepsis // Surg. Gynec. Obstet. 1986. №162. P. 222 – 228.
12. Hogstrom H., Borgstrom A., Haglund U. Plasma fibronectin in relation to surgical trauma // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985. №45. P. 87 – 90.
13. Vasil'ev S.A., Dzhumabaeva B.T. Plazmennyy geparinovyj precipitat kak istochnik fibronektina dlya lecheniya bol'nyh s troficheskimi porazheniyami kozhi // Terapevticheskij arhiv. 1987. №6. S. 127 – 130.
14. Ermolin G.A., Azova E.A. Soderzhanie plamennogo fibronektina u novorozhdennyh detej s gnojno – vospalitel'nymi zabolevaniyami // Terapevticheskij arhiv. 1986. №3. S. 102 – 104.

*Halimov E.V., Doctor of Medical Science (Advanced Doctor), Professor, Head Department,
Mikhaylov A.Y., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Assistant Department,
Baranova T.S., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor,
Izhevsk state medical academy*

THE PLASMA NOT SPLIT NATIVE FIBRONECTIN IN DIAGNOSTICS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION AT SURGICAL PATIENTS

Abstract: this article is devoted to a research of the plasma not split native fibronectin (PNNF) in diagnostics of systemic inflammatory reaction at surgical patients the research was conducted on the basis of office of purulent surgery. Patients were on treatment in the period from January to May, 2015. Patients were divided into 2 groups. The first was made by patients in number of 21 persons with diseases: peritonitis, extensive purulent necrotic diseases of the weak fabrics, gangrene of the lower extremities. The second group was made by 35 patients with trophic ulcers of the lower extremities with a chronic venous failure and a syndrome of diabetic foot, mainly neuropathic form. The research is based on theoretical and practical views. The research includes a thermometry, calculation of heart rate, the analysis of level of leukocytes in peripheral blood, calculation of the leukocytic index of intoxication on V.K. Ostrovsky, the analysis of content of C-protein and PNNF was carried out by method of a solid-phase enzyme immunoassay. All indexes were estimated twice.

Keywords: plasma native fibronectin, marker, systemic inflammatory reaction