

УДК 618.13-002-008.6-099-074(045)

## О МАРКЕРАХ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА В ГИНЕКОЛОГИИ

<sup>1</sup>Виноградова О.П., <sup>2</sup>Гладилин Г.П., <sup>3</sup>Кузнецова М.Н., <sup>4</sup>Советкина О.А.

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей  
Минсоцразвития РФ», Пенза;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Пензенская областная детская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Пенза;

<sup>4</sup>МГБУЗ ГКБСМП им. Захарьина, Пенз

На современном этапе воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) протекают с изменениями симптоматики в сторону малосимптомных, стёртых и атипичных форм. Поэтому диагностика, опирающаяся на общепринятые критерии, является неточной и способствует дефектам терапии, хронизации процесса. Т.о. назрела необходимость в новых маркерах диагностики ВЗОМТ и вариантов его течения. Выраженность синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), который является одним из ключевых звеньев патогенеза ВЗОМТ, может служить важным составляющим диагностики и определять тактику ведения пациенток с ВЗОМТ. В настоящем исследовании определены концентрации железа, трансферрина, ферритина, меди и церулоплазмينا в сыворотке крови больных с ВЗОМТ и установлено, что обмен этих микроэлементов и белков их содержащих играет важную роль в патогенетическом развитии СЭИ у больных с ВЗОМТ. Их концентрация меняется в соответствии со степенью тяжести патологического процесса. Изучаемые показатели можно рассматривать в качестве маркеров синдрома эндогенной интоксикации.

**Ключевые слова:** синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), железо, медь, ферритин, трансферрин, церулоплазмин

## ABOUT THE LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME AT INFLAMMATORY DISEASES OF SMALL PELVIS ORGANS IN GYNECOLOGY

<sup>1</sup>Vinogradova O.P., <sup>2</sup>Gladilin G.P., <sup>3</sup>Kuznetsova M.N., <sup>4</sup>Sovetkina O.A.

<sup>1</sup>Penza institute of advanced medical studies, Penza;

<sup>2</sup>Saratov State Medical University. a. V.I. Razumovsky, Saratov;

<sup>3</sup>Penza regional children hospital a. N.F. Filatov, Penza;

<sup>4</sup>Penza municipal emergency hospital a. Zakharin, Penza

At the present stage inflammatory diseases of small pelvis organs (IDSPO) have changes in symptoms, namely they turn into oligosymptomatic, subclinic and atypical cases. That is why diagnostics relying on the generally accepted criteria is not precise and results in defects in therapy and also leads to the fact that the process becomes chronic. So the necessity in new indicators for the IDSPO and options of its clinical course appear. Intensity of the endogenous intoxication syndrome, which is a key element of the IDSPO pathogenesis, may serve as an important element of diagnostics and determine the treatment tactics of patients with IDSPO. The present research assesses the concentration of iron, transferrin ferritin, copper and ceruloplasmin in blood serum of patients having inflammatory diseases of small pelvis organs (IDSPO). It has been determined that the exchange of microelements and proteins containing microelements pays an important role in pathogenetic development of endogenous intoxication syndrome (SEI). The concentration of the abovementioned microelements changes in conformity with the level of pathologic process. The indices under study can be considered as markers for syndrome of endogenous intoxication.

**Keywords:** syndrome of endogenous intoxication, (SEI), inflamatory diseases of small pelvis organs (IDSPO), iron, copper, ferritin, transferrin, ceruloplasmin

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают значительное место в структуре гинекологической патологии, частота их составляет до 60–65% от числа обращающихся за помощью в женские консультации. Характерной чертой воспалительных заболеваний придатков матки в современных условиях является их субклиническое, латентное течение. Наиболее серьёзными последствиями ВЗОМТ являются синдром хронических тазовых болей, эктопическая беременность, бесплодие. Важной проблемой практического здравоохранения остаётся совершенствование методов диагностики и лечения вос-

палительных заболеваний органов малого таза [7].

Одним из ключевых звеньев патогенеза воспалительного заболевания является эндогенная интоксикация, в развитии которой большое значение придаётся бактериальным экзо- и эндотоксинам микроорганизмов – классическим стимуляторам функции макрофагов. В норме антиоксидантная система обеспечивает дезинтоксикацию экзогенных и эндогенных токсинов, продуктов свободнорадикального окисления, но в условиях прогрессирования патологического процесса неадекватность её деятельности ведёт к нарастанию выраженности эндо-

токсико́за со вторичным поражением клеточных мембран и усугублению нарушений биофизических процессов [8]. Тяжесть интоксикации определяется величиной токсической дозы и реактивностью организма. Соответственно выделяют СЭИ легкой, средней и тяжелой степени [4]. В работах Ю.В. Первушина [6] и В.И. Краснопольского [3] систематизированы лабораторные критерии эндотоксико́за у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями. Аналогичных исследований в гинекологии нами не обнаружено.

Лабораторная картина заболевания не всегда укладывается в разработанные ранее общепринятые критерии диагностики. Перспективными в этом отношении, на наш взгляд, являются некоторые показатели обмена железа и меди.

**Железо** – жизненно важный микроэлемент, участвующий в процессе связывания, переноса и передачи кислорода в ткани и в процессах тканевого дыхания; 10–15% железа являются резервными, находясь в депо (печень, селезенка, костный мозг) в виде растворимого ферритина и нерастворимого гемосидерина [1].

**Сывороточный ферритин (СФ)** – важнейший железосодержащий белок человека, синтезируемый клетками печени, селезенки, костного мозга, а также ряда других органов [9], депонирующий железо в растворимой, нетоксичной и легкодоступной форме.

**Трансферрин (ТФ)** – транспортный белок, относящийся к группе  $\beta$ -глобулинов, который переносит железо от места его абсорбции в эпителии тонкой кишки к местам его хранения и утилизации. Синтез ТФ происходит главным образом в печени, стимулируется низкой концентрацией железа в сыворотке, эстрогенами, кортикостероидами [10]. ТФ является частью антиоксидантной системы организма.

**Медь** – один из важнейших микроэлементов. Участвует во многих ферментативных процессах в качестве активатора или как составная часть активного центра ферментов. Значительная часть меди плазмы крови (около 95%) находится в связи с церулоплазмином.

**Церулоплазмин (ЦП)** – медьсодержащий гликопротеид, относящийся к  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции плазмы крови млекопитающих. Обладает активностью феррооксидазы, аминоксидазы и частично супероксидсмутазы, играет роль реактанта острой фазы (увеличивается в первые часы воспаления) [12]. Но также, как сывороточное железо и трансферрин, снижается

в условиях продолжающегося синдрома эндогенной интоксикации.

**Цель:** оценить интенсивность обмена железа и меди у больных с СЭИ при ВЗОМТ и определить их роль и значение, как показателей степени тяжести СЭИ.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилась 77 женщин, поступивших в стационар с ВЗОМТ с различными вариантами клинического течения. Критериями включения пациенток в исследование были клинические проявления в виде жалоб на боли внизу живота, нарушение менструального цикла, повышение температуры тела. При объективном осмотре обнаруживали болезненность и другую патологию при пальпации матки и придатков, патологические бели, а также общие симптомы эндотоксико́за (общую гипертермию, слабость, тошноту и т.д.). В качестве доказательных критериев ВЗОМТ были произведены УЗИ, гистологическое исследование соскоба эндометрия и операционного материала.

Критерии исключения: беременность, послеродовые осложнения и сопутствующие заболевания воспалительного характера и др. Исследования проводились в момент поступления в стационар, т.е. на 1–3 день от начала заболевания. Группу контроля составили 40 практически здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с группой исследования.

**Методы исследования:** уровень железа определялся колориметрическим методом, количество трансферрина и ферритина определялось методом турбидиметрии на автоматическом анализаторе COBAS INTEGRA с использованием наборов фирм Lahema и Vital Diagnostics, тест-систем фирмы ARON (железо). Полученные результаты обрабатывались с помощью стандартных статистических программ Microsoft office Exel 2007. Для всех показателей определяли средние значения ( $M$ ), а также стандартное отклонение ( $s$ ). Для оценки степени достоверности различий между группами использовали простой критерий Стьюдента ( $t$ ). Различия между показателями считали достоверными при  $p < 0,05; 0,01$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Снижение содержания железа (рис. 1) связано с увеличением его потребления на процесс образования гемоглобина в целях улучшения снабжения тканей кислородом для компенсации гипоксии в очаге воспаления и снижения активности воспалительного процесса. Данное предположение косвенно подтверждается изменениями, обнаруженными нами в общем анализе крови: у больных ВЗОМТ в острый период заболевания наблюдалось незначительное увеличение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в единице объема крови. Снижение уровня сывороточного железа в условиях воспаления может быть объяснено эффектами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, индуцирующего железодефицит [11]. Т.о. включается защит-

ный механизм, препятствующий дальнейшему повреждению клеток метаболически активным двухвалентным железом. Связан-

ное с ферритином трёхвалентное железо уводится в депо, предотвращая захват его микробными клетками.

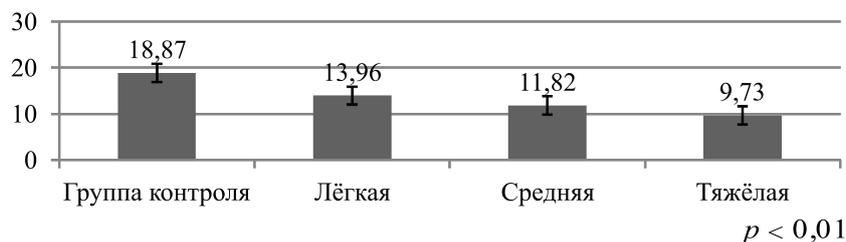


Рис. 1. Концентрация сывороточного железа в зависимости от степени тяжести СЭИ (мкмоль/л)

Уменьшение содержания **трансферрина** (рис. 2) в сыворотке крови больных находится в прямой зависимости от степени выраженности воспалительного процесса и тяжести интоксикации ( $p < 0,05$ ), что, в свою очередь, обуславливает и снижение концентрации сывороточного железа. Сочетанное снижение содержания трансферрина и железа в крови характерно для инфекционных процессов.

Сывороточный **ферритин** (рис. 2) достоверно ниже (по сравнению с контрольной группой) у пациенток с лёгкой степенью, где клинические проявления СЭИ

наименее выражены. В условиях усугубляющегося процесса интоксикации синтез СФ усиливается ( $p < 0,05$ ), стимулируемый цитокинами ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 [2], что в свою очередь приводит к снижению уровня железа сыворотки и концентрации его в депо, реализуя упомянутые выше защитные механизмы.

У больных с лёгкой степенью СЭИ наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение концентрации церулоплазмينا в сыворотке крови, что свидетельствует об активации антиоксидантной защиты (рис. 3).

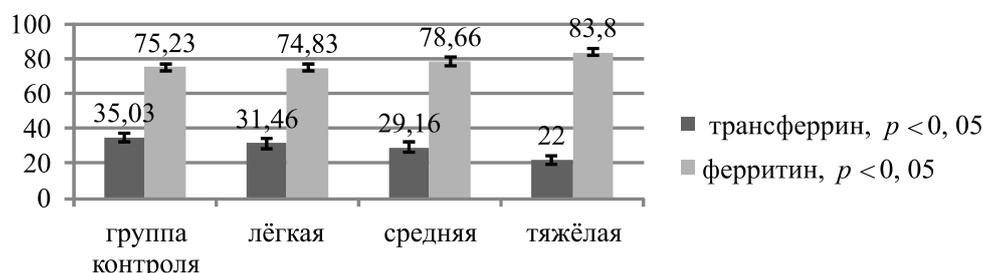


Рис. 2. Содержание сывороточного трансферрина и ферритина в зависимости от степени тяжести СЭИ (мкг/л)

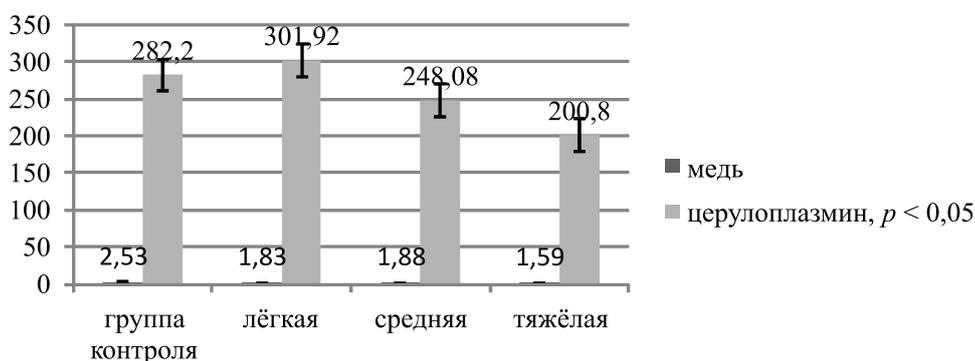


Рис. 3. Содержание меди и церулоплазмينا в зависимости от степени тяжести СЭИ (мкг/л)

При усилении степени тяжести СЭИ концентрация ЦП в периферической крови значительно снижается. Падение уровня изучаемого антиоксиданта свидетельствует

об угнетении системы антиоксидантной защиты организма и объясняется, по нашему мнению, его потреблением в реакциях сдерживания окислительного стресса.

Среднее содержание меди в сыворотке крови пациенток с ВЗОМТ снижено по сравнению с содержанием меди у здоровых женщин ( $1,76 \pm 0,28$  и  $2,53 \pm 0,2$  мкмоль/л соответственно, при  $p \leq 0,05$ ). Однако различия концентрации при лёгкой, средней и тяжёлой степени СЭИ оказались статистически незначимыми. Возможно, это объясняется различными спектральными свойствами ионов меди и определением её количества колориметрическим методом. В связи с тем, что ионы меди, входящие в состав белков, исходя из их спектральных свойств, разделяют на три группы. [12], по-видимому, в нашем исследовании, ионы меди разных типов по-разному элиминируют на этапах развития СЭИ. Т.е. на измеряемую интенсивность окраски раствора влияло не количество ионов меди, а их качественный состав.

На основании проведённых исследований можно сделать следующие **выводы**:

– изменение концентрации железа, трансферрина, ферритина и церулоплазмина в крови находится в зависимости от степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации;

– показатели обмена железа и меди обладают свойствами маркеров синдрома эндогенной интоксикации.

#### Список литературы

1. Микроэлементозы человека / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. – М.: Медицина, 1991. – С. 496,92–142.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. – СПб.: ЭЛБИ, 2001. – С. 417–418
3. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М., 1995. – С. 8.
4. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации; под ред. И.П. Корюкиной. – Пермь, 2005.
5. Механизмы эндогенной интоксикации при болезни Рейтера / П.В. Глыбочко, А.Л. Бакулев, А.А. Свистунов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – №2.
6. Лабораторные критерии тяжести эндотоксикоза у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями / Ю.В. Первухин, В.Н. Иванова, А.Н. Обедин, Т.П. Бондарь // Лабораторные исследования в хирургии, акушерстве и травматологии: материалы конференции. – Саратов, 2002. – С. 74.
7. Стрекалова Е.Л. Оптимизация лечения острых воспалительных заболеваний придатков матки: дис. ... канд. мед. наук. – М.: ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», 2008.
8. Степанькова Е.А. Острые воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (клиника, диагностика, патогенетическая терапия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005.
9. Эммануэль В.Л. Клиническая и лабораторная диагностика России: справочник. – СПб.: Человек, 2003. – С. 6–11.
10. Al-Delaimy W.K., Jansen E.H. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin

D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. Biomarkers. – 2006. – Т. 11, 4. – P. 370–382.

11. Wei, Y., Miller, S.C., Tsuji, Y., Torti, S.V., Torti, F. M. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1990. – №169. – P. 289–296. 129.

12. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.iemrams.spb.ru> (data obrashhenija 20.04.2012 g)

#### References

1. Avycin A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strohckova L.S. Mikroehlementozy cheloveka Moskva: Medicina, 1991, pp. 496, 92–142.
2. Zajchik, A.S., Churilov, L.P. Osnovy patokhimii. EhL-BI-SPb., 2001 pp. 417-418
3. Krasnopolskij V.I., Bujanova S.N., Shhukina N.A. Gnojnyye vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki. M. 1995. pp. 8.
4. Laboratornaja diagnostika sindroma ehndogennoj intoksikacii. Metodicheskie rekomendacii. Perm'. 2005 g. Pod redakciej zasluzhennogo deyatelja nauki RF, prof. I.P. Korjukinij.
5. Mekhanizmy ehndogennoj intoksikacii pri bolezni Rejitera. P. V. Glybochko, A.L. Bakulev, A.A. Svistunov. Vestnik dermatologii i venerologii. Nomer 2 / 2006.
6. Pervushin Ju.V., Ivanova V.N., Obedin A.N., Bondar T.P. Laboratornye kriterii tjazhesti ehndotoksikoza u khirurgicheskikh bolnykh s gnojno-septicheskimy oslozhenenijami. // Materialy konferencii «Laboratornye issledovaniya v khirurgii, akusherstve i travmatologii», Saratov, 2002 pp. 74.
7. Strekalova E.L. Optimizacija lechenija ostrykh vospalitelnykh zabolevanij pridatkov matki: dissertacija kandidata medicinskikh nauk. GOUVPO «Rossijskij universitet druzhby narodov». Moskva, 2008.
8. Stepankova, E. A. Ostrye vospalitel'nye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshhin (klinika, diagnostika, patogeneticheskaja terapija). Avtoreferat dissertacii dokt. med. nauk. M. 2005.
9. Ehmmanuehl V. L., Klinicheskaja i laboratornaja diagnostika Rossii. Spravochnik. b. m. : SPb. Chelovek, 2003. pp. 6-11.
10. Al-Delaimy, W.K., Jansen, E.H. Reliability of biomarkers of iron status, blood lipids, oxidative stress, vitamin D, C-reactive protein and fructosamine in two Dutch cohorts. Biomarkers. 2006 г., Т. 11, 4, p. 370 - 382.
11. Wei, Y., Miller, S.C., Tsuji, Y., Torti, S.V., Torti, F. M. Interleukin 1 induces ferritin heavy chain in human muscle cells. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990; 169: 289 – 296. 129.
12. Federal state budgetary establishment «Scientific research institute of experimental medicine» of Northwest branch of the Russian academy of medical sciences (the Russian Academy of Medical Science) [the Electronic resource]. – an access Mode: <http://www.iemrams.spb.ru> (data obrashhenija 20.04.2012 g).

#### Рецензенты:

Рогожкина И.Е., к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов;

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 23.07.2012.