

Современные лабораторные биомаркеры диагностики дисфункций органов-мишеней при синдроме полиорганной недостаточности

И. И. Дементьева, д.б.н., проф., рук. лаборатории экспресс-диагностики
Е. В. Кукаева, к.м.н.

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» РАН, г. Москва

Modern laboratory biomarkers for diagnosis of dysfunctions of target organs in syndrome of multiple organ failure

I. I. Dementieva, E. V. Kukaeva

Russian Scientific Center for Surgery n. a. academician B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре приведены основные сведения по патофизиологии синдрома полиорганной недостаточности в целом и особенностях развития дисфункций органов-мишеней. Рассмотрены современные биомаркеры, которые позволяют диагностировать органную дисфункцию уже на ранних этапах их развития.

Ключевые слова: синдром дисфункции множественных органов, дисфункция органов-мишеней, биомаркеры.

Summary

This review presents the basic information on the generally pathophysiology of multiple organ dysfunction syndrome and especially the development of target-organ dysfunction. The modern biomarkers that can diagnose organ dysfunction in the early stages of their development.

Key words: multiple organ dysfunction syndrome, target-organ dysfunction, biomarkers.

Определение понятия синдрома полиорганной недостаточности

Понятие синдрома полиорганной недостаточности (в английской литературе multiple organ dysfunction syndrome или MODS) было впервые сформулировано А. Е. Вауе в 1975 году [6]. Под этим синдромом понимался динамический процесс изменений функций органов больного в широком пределе — от легкой степени дисфункции до полного отсутствия функции, требующий срочного медицинского вмешательства для восстановления гомеостаза пациента. В настоящее время принято считать, что синдром полиорганной недостаточности (СПОН) — это клинический синдром, характеризующийся развитием прогрессирующей и потенциально обратимой физиологической дисфункцией двух или более органов или систем органов, которая была вызвана различными острыми состояниями.

Основными причинами развития СПОН служат сепсис, шок различного генеза, ожоги, острые аллергические и токсические реакции, острый панкреатит. По времени развития выделяют СПОН:

- немедленного типа (первичный) — дисфункция двух или более органов развилась из-за основного заболевания;
- замедленного типа — первоначально отмечалась дисфункция только одного органа, к которой последовательно присоединились нарушения функционирования других органов и систем органов;
- «накопления» — дисфункция двух или более органов возникла в связи с хроническим заболеванием.

Независимо от этиологии СПОН, сочетание тканевой гипоксии / ишемии, системного воспалительного ответа, активации свободнорадикальных процессов и протеолитических ферментов способствует прогрессированию дисфункции органов, что в конечном счете ведет к гибели пациента. Также в развитии СПОН важную роль играют генетические факторы и состояние иммунной системы организма.

Общие вопросы патогенеза СПОН

Первичное повреждение клеток любого органа и тканей может возникнуть непосредственно из-за основного заболевания (травма, инфекция) или явиться следствием токсического влия-

ния различных медиаторов (цитокины, протеолитические ферменты). Повышение уровня провоспалительных цитокинов и других медиаторов системных ответов вызывает повреждение эндотелия и увеличивает проницаемость сосудов, шунтирование крови и вазоспазм [21]. Это приводит к тканевой гипоксии, нарушению доставки питательных веществ и удаления продуктов жизнедеятельности клеток. Изменение реологических свойств крови сопровождается гиперагрегацией тромбоцитов и эритроцитов, что проявляется в образовании большого количества клеточных микроагрегатов, которые блокируют микроциркуляторное русло и, соответственно, утяжеляют тканевую ишемию.

Активация свободнорадикальных процессов вызывает индукцию апоптоза, связанного с окислительным стрессом, повышением активности мембранатакующего комплекса C5b-9 и нарушением гомеостаза кальция [14]. Наряду с гипоксией / ишемией это сопровождается эндотелиальной дисфункцией, повышением сосудистой проницаемости и нарушением целостности клеточных мембран.

Развитие про- и противовоспалительного дисбаланса сопровождается нарушениями регуляции на уровне

транскрипции [30]. Эти нарушения resultируются через активацию окислительного стресса, ядерного фактора каппа-β и гиперсинтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и белков острой фазы.

Несоответствие доставки и потребления кислорода тканями приводит к активации ядерной поли-АДФ-рибозосинтетазы и внутриклеточной энергетической недостаточности. Развивающийся дисметаболизм вызывает повышенный катаболизм белков и жиров, отрицательный азотистый баланс, гипергликемию и гликонеогенез в печени [23].

Проявления эндотелиоза выражаются в повышении экспрессии индуцируемой формы NO-синтетазы, молекул межклеточной адгезии ICAM-1 и ICAM-2, которые способствуют хемотаксису нейтрофилов. Одновременно с активацией полиморфноядерных лейкоцитов в эндотелии происходит уменьшение L-селектина и увеличение интегрина CD 11b / CD 18, что еще более нарушает межклеточные взаимодействия и увеличивает проницаемость эндотелия [27].

Нарушения транспорта кислорода, межклеточных взаимодействий сопровождаются увеличением концентрации в крови токсических веществ за счет повышения сосудистой проницаемости в кишечнике и последующей бактериальной транслокации.

Лабораторная диагностика дисфункций отдельных органов при СПОН

Легкие

Характерным признаком легочной дисфункции при СПОН является артериальная гипоксемия. Изменение внутрилегочного кровотока, образование микротромбов в альвеолярных сосудах, повышение сосудистой проницаемости приводит к развитию ателектазов и увеличению жидкости в интерстиции легких, что сопровождается нарушением нормального газообмена. В дальнейшем миграция нейтрофилов и лимфоцитов, синтез ими биологически активных веществ способствуют формированию фиброза и гиалиноза в легких и стойких дыхательных расстройств.

Возникновение микроателектазов считается основным механизмом в раз-

витии послеоперационной гипоксемии. Во время операций на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) у пациентов увеличивается в 2 раза риск нарушений функции легких по сравнению с пациентами, оперированными без ИК. Показано, что степень гипоксии коррелирует с продолжительностью послеоперационной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [25]. Для оценки внутрилегочного компонента гипоксемии во время ИВЛ используют определение F-shunt.

Данный показатель вычисляется как соотношение между артериоальвеолярной и артериовенозной разницей к общей концентрации кислорода. Если используется только образец артериальной крови, то F-shunt вычисляется, исходя из артериовенозной разницы в 2,3 ммоль/л. Физиологический смысл данного параметра заключается в том, что он показывает долю венозного возврата в легочных капиллярах без оксигенации крови. В норме величина F-shunt составляет 4–8% [33]. Увеличение значений F-shunt указывает на патологическое легочное несоответствие между вентиляцией и перфузией, например, связанное с перфузией невентилируемых участков легкого, то есть развитие микроателектазов.

Лабораторные признаки респираторной дисфункции при СПОН:

- РаСО₂ более 50 мм рт. ст.;
- альвеолярно-артериальная разница по кислороду свыше 350 мм рт. ст.;
- F-shunt более 10%.

Мозг

Несмотря на многообразие этиологических факторов, приводящих к развитию цереброваскулярных расстройств, патофизиологические механизмы этих процессов подобны. Так, первичное разрушение нервных клеток при черепно-мозговой травме ведет к запуску вторичных гипоксических механизмов повреждения. С другой стороны, исходное нарушение мозгового кровотока (например, при инсульте) ведет к метаболическому стрессу, ионным нарушениям и, как следствие, вторичной гибели нейронов и глии [18].

В патогенезе острой гипоксии тканей мозга существенную роль играют изменения микроциркуляции крови

и процессов трансапиллярного обмена, поддерживающих метаболический и гемодинамический гомеостаз. Микроциркуляторное русло первым реагирует на различные факторы ранними и стойкими изменениями. Длительно существующая гипоксия обуславливает дисфункцию клеточных мембран, агрегацию клеток крови в просвете микрососудов, а также стаз и агрегацию в обменных капиллярах и венолах.

Нарушение доставки кислорода к клеткам мозга приводит к тому, что глюкоза начинает расщепляться путем анаэробного гликолиза до молочной кислоты. Избыточное высвобождение и недостаточный обратный захват астроцитами возбуждающего медиатора глутамата на фоне ацидоза сопровождается активацией глутаматных NMDA-рецепторов с накоплением в нейронах избытка ионов кальция. Это приводит к активации протеаз, липаз и других веществ, повреждающих клетку. Кроме того, развивается деполяризация мембран и распространяющаяся депрессия нейронов. Также повреждение клеток отчасти происходит по механизму апоптоза.

Гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, которые приводят к гибели нервных клеток. Некоторые из этих процессов становятся причинами быстрого некроза клетки (нарушение ионных соотношений, внутриклеточный отек с последующим лизисом), другие ведут к усилению апоптоза. К их числу можно отнести активацию фагоцитарных реакций, изменения в системе нейромодуляторов, активацию свободнорадикальных реакций.

Естественной защитной реакцией мозга в первые минуты ишемии является синтез трофических факторов и рецепторов к ним. При быстрой и активной экспрессии генов, кодирующих нейротрофины (факторы роста), ишемия мозга может длительное время не приводить к инфарктным изменениям. В случае же ишемического повреждения высокий уровень трофических факторов обеспечивает регрессирование неврологического дефицита даже при сохранении морфологического дефекта, вызвавшего его. Одновременно формируются восстановительные механизмы, индуцируется образование эндогенных нейропротекторов (NGF, IGF1, FGF, CGRP) [4]. Они синтези-

руются клеткой-мишенью (например, мышечным веретеном), диффундируют по направлению к нейрону, связываются с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона. В результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синоптический контакт. Факторы роста поддерживают жизнь нейронов, которые в их отсутствие не могут существовать.

В качестве биомаркеров для диагностики ишемических поражений мозга было предложено большое количество белков:

- глиофибрилярный кислый протеин;
- нейронспецифическая енолаза,
- рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA);
- аполипопротеины СIII и CI;
- белки PARK7 и S100;
- нуклеозид дисфосфатакиназы (NDKA);
- нейротрофический фактор роста В-типа;
- матричная металлопротеиназа MMP-9;
- моноцитарный хемотаксический белок-1.

Нейронспецифическая енолаза

Нейронспецифическая енолаза (HSE) представляет собой гликолитический фермент 2-фосфо-D-глицератгидролазу с молекулярным весом около 80 кДа, существующий в различных вариантах димеров, состоящих из трех иммунологически различающихся субъединиц [28]. Это единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов. При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественное и количественное определение этого белка в спинномозговой жидкости или сыворотке крови дает информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях общей целостности гематоэнцефалического барьера. Также HSE характеризует степень постишемического повреждения мозга.

Белок S100

Белок S100 является малым димерным протеином с молекулярной массой около 10,5 кДа и принадлежит к полиморфной семье кальций-свя-

зывающих протеинов. Уровень S100 в ликворе повышается при сосудистых мозговых событиях и коррелирует с размером инфаркта и клиническим исходом [17]. Увеличение концентраций белка S100 после острого ишемического инсульта достигает максимума через 2–3 дня, что больше по времени, чем после травмы. После гипоксического повреждения мозга в результате остановки сердца концентрация белка S100 достигает пика в интервале 2–24 часа, коррелируя с исходом и степенью комы [8].

Почки

Острое повреждение почек (ОПП) представляет собой острое снижение ренальной функции, приводящее к структурным изменениям в почке. ОПП ассоциируется с увеличением общегоспитальной летальности, продолжительностью пребывания пациента в стационаре и повышением затрат на лечение [10]. Неблагоприятные исходы ОПП могут быть обусловлены не только объемом поражения почек, но и поздним выявлением ОПП, особенно в тех случаях, когда используется только определение концентрации креатинина в крови.

Стандартные показатели, используемые для определения и мониторинга прогрессирования ОПП, такие как креатинин сыворотки крови и азот мочевины, малочувствительны и неспецифичны. Их величина существенно повышаются только после значительного повреждения почки, и это повышение может быть отсрочено по времени. Эта задержка в диагностике не только препятствует своевременному принятию правильного решения по ведению пациента, но и существенно влияет на раннее выявление нефротоксического воздействия лекарственных средств. Для оценки функции почек, диагностики и прогноза развития ОПП в настоящий момент существуют четыре основные категории почечных биомаркеров:

- функциональные биомаркеры — креатинин сыворотки крови, цистатин С сыворотки;
- регуляторные белки — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, молекула почечного повреждения типа I, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкин ИЛ-18;

- низкомолекулярные протеины — цистатин С мочи;
- ферменты — N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, глутатион-S-трансфераза, γ-глутанилтрансептидаза, щелочная фосфатаза и др.

Цистатин С

Цистатин С — эндогенный ингибитор цистеиновых протеаз, относится к группе цистатинов, в которую, помимо него, входят цистатины D, S и SA. Этот протеин представляет собой негликозилированный основной белок низкой молекулярной массы, состоит из 120 аминокислот и синтезируется практически всеми клетками человеческого организма. Образование цистатина С в организме происходит с постоянной скоростью, его уровень относительно стабилен в крови, а низкая молекулярная масса не препятствует свободной фильтрации через клубочковую мембрану.

В исследовании J. Zhu и др. (2006) было показано, что у пациентов после протезирования клапанов сердца максимальный уровень креатинина отмечался на третьи сутки, тогда как цистатин С — уже на вторые послеоперационные сутки. При этом изменение концентрации цистатина С в большей степени отражало состояние функции почек, чем уровень и клиренс креатинина [35].

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG) представляет собой лизосомальный гликолитический фермент, широко распространенный в клетках различных тканей. В почках NAG в основном представлен в щеточной кайме проксимальных извитых канальцев. Высокая молекулярная масса NAG препятствует ее свободной фильтрации через базальную мембрану почечного клубочка. Экскреция NAG с мочой минимальна и относительно постоянна в течение суток.

В работе Y. Hamada и др. (1999) была сделана попытка определить предикторную значимость мочевого NAG в развитии почечной недостаточности после кардиохирургических операций [19]. Однако оказалось, что уровень NAG был одинаковым независимо от развития или отсутствия ренальной дисфункции, тогда как послеоперационная концентрация креатинина в крови достоверно отличалась на 2-е, 6-е и 7-е

сутки. Поэтому авторы заключили, что активность NAG в моче в кардиохирургии является не прогностическим, а диагностическим маркером ОПП после операций на открытом сердце.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (липокалин-2)

Липокалин-2 человека состоит из одной полипептидной цепи, включающей 178 аминокислотных остатков, и имеет молекулярную массу 25 кДа, существует в виде мономера (в моче и нейтрофилах), гомодимера и гетеродимера и связан с матриксной металлопротеиназой-9.

При ОПП липокалин-2 из плазмы крови поступает в почки, фильтруется и реабсорбируется в проксимальных канальцах. Хотя этот белок свободно фильтруется клубочками, он в большой степени подвергается обратной абсорбции в проксимальных канальцах за счет эндоцитоза. Также при ОПП липокалин-2 синтезируется в дистальном нефроне, но в кровообращение не поступает, а экскретируется в мочу.

Повышенные уровни липокалина-2 являются ранним маркером развития ОПП после кардиохирургических операций. При серийном обследовании 71 ребенка, перенесшего кардиохирургические операции в условиях искусственного кровообращения (ИК), у 28% из них развилось ОПП. При этом повышение сывороточного креатинина, характерное для ОПП, наблюдалось только через 1–3 дня после операции. Концентрация липокалина-2 в моче возрастала с 1,6 до 147,0 мкг/л, а в крови — от 3,2 до 61,0 мкг/л уже через два часа после окончания ИК. Наиболее сильным и независимым предиктором ОПП оказался пограничный уровень 50 мкг/л мочевого липокалина-2 через два часа после ИК с чувствительностью 1,00 и специфичностью 0,98 [32].

Молекула почечного повреждения типа 1

Молекула почечного повреждения типа 1 (Kidney Injury Molecule-1 — KIM-1) представляет собой трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек. Считается, что увеличение выделения

KIM-1 с мочой специфично для ишемического поражения почек и не зависит от других повреждающих факторов.

В ряде исследований значимости KIM-1 в выявлении острого ишемического почечного повреждения почек у кардиохирургических пациентов было установлено, что этот биомаркер обладал высокой диагностической ценностью, превосходя N-ацетил-β-глюкозаминидазу, мочевого интерлейкин ИЛ-18 и α₁-микроглобулин [20].

Глутатион-S-трансфераза

α-глутатион-S-трансфераза (α-GST) локализуется в проксимальных канальцах нефрона, тогда как π-форма (π-GST) содержится в основном в дистальных канальцах. Одновременное определение экскреции с мочой изоформ этого биомаркера позволяет дифференцировать поражение этих отделов почки на ранних стадиях ее возникновения.

Соотношение α-GST и креатинина в моче является чувствительным и ранним маркером повреждения почек при операциях на брюшной аорте. Этот показатель возрастал уже через час после пережатия аорты во время хирургического вмешательства и коррелировал с послеоперационным уровнем креатинина крови [13]. Считается, что увеличение в моче содержания глутатион-S-трансферазы является диагностическим тестом субклинического повреждения почечных канальцев.

Миокард

Нарушение кровоснабжения сердечной мышцы приводит к развитию дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем кардиомиоцитов и как следствие — ишемии миокарда. Недостаток кислорода вызывает изменения метаболизма кардиомиоцитов.

Ограниченное количество кислорода распределяется между окислением глюкозы и свободных жирных кислот, причем активность обоих путей метаболизма снижается. При ишемии глюкоза расщепляется преимущественно путем анаэробного гликолиза, образующийся пируват не подвергается окислительно-мучу декарбоксилированию, а переходит в лактат, что потенцирует внутриклеточный ацидоз [2]. Накопление свободных жирных кислот — основного субстрата свободнорадикального окисления в ци-

топлазме, оказывает повреждающее действие на мембрану кардиомиоцита, нарушает его функции.

Клеточный ацидоз, локальное воспаление и пероксидация, нарушение ионного равновесия, уменьшение синтеза АТФ лежат в основе развития электрофизиологической и функциональной дисфункции миокарда. Клинические проявления заболевания в данном случае представляют собой верхушку айсберга, в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда.

В 1947 году C. J. Wiggers в экспериментальной модели геморрагического шока установил наличие в крови фактора, угнетающего миокардиальную функцию. В дальнейшем был описано два типа таких молекул. Первая из них с молекулярной массой менее 1 кДа оказывала немедленное депрессивное воздействие на сердце, а другая фракция с молекулярной массой от 1 до 10 кДа обладала отсроченным эффектом. В настоящее время к веществам, угнетающим миокард, относят фактор некроза опухоли ФНО-α, интерлейкин ИЛ-1β, фракция C5a системы комплемента, интерферон γ и эндотоксина.

Непосредственно интерферон γ обладает слабым депрессорным действием, но он действует синергически с ФНО-α и ИЛ-1β, что отмечалось в экспериментах *in vivo* и *in vitro* [7].

К основным биомаркерам повреждения и дисфункции миокарда относятся:

- тропонин Т;
- тропонин I;
- сердечный белок, связывающий жирные кислоты;
- натрийуретические пептиды.

Сердечные тропонины I и T

Тропониновый комплекс, регулирующий процесс мышечного сокращения в кардиомиоцитах, состоит из трех субъединиц: Т — связана с тропомиозином, I — является ингибиторным протеином и С, которая соединяется с ионами кальция. Молекулярная масса тропонина Т составляет 37 кДа, тропонина I — 23,8 кДа. В цитоплазме содержится 6–8% тропонина Т и 2,8–4,1% тропонина, поэтому концентрация первого в крови повышается быстрее.

Диагностическая чувствительность тропонинов достигает 100% при их измерении не позднее 12–14 часов от начала проявления симптоматики ишемии миокарда. Регистрация повышенной концентрации тропонинов в крови больных даже при минимальных изменениях на ЭКГ (например, депрессия сегмента ST или инвертированный T-зубец) или при нетипичной клинической картине является достаточным основанием для постановки диагноза ишемии миокарда [3].

Высокочувствительный тропонин

В последние годы были разработаны методы определения тропонинов, чувствительность которых повышена в 1 000–10 000 раз. Благодаря этому нижний предел измерения может достигать 90 пкг/л.

В общей популяции повышенные уровни высокочувствительных тропонинов связаны с рисками развития структурных патологий миокарда, сердечной недостаточностью, гипертрофией левого желудочка, кардиоваскулярной и общей смертностью, а также заболеваниями коронарных артерий и выраженностью атеросклероза. При стабильной стенокардии, сердечной недостаточности, кардиальном амилоидозе, а также у пожилых пациентов в крови регистрируется увеличенная концентрация тропонина в высокочувствительном диапазоне [15].

Сердечная форма белка, связывающего жирные кислоты

Кинетика белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК) в крови при инфаркте миокарда, сходна с кинетикой миоглобина. Его содержание повышается в течение первых трех часов после появления симптомов и возвращается к нормальному значению через 12–24 часа [31]. Несмотря на то что уровень сБСЖК в миокарде меньше, чем миоглобина (0,5 против 2,5 мг/кг), минимальная определяемая концентрация сБСЖК в 15 раз ниже, чем миоглобина (2 против 32 мкг/л). Этим обусловлена большая чувствительность сБСЖК по сравнению с миоглобином при выявлении некроза миокарда.

Натрийуретические пептиды

К натрийуретическим пептидам относят предсердный (atrial natriuretic

peptide — ANP) и мозговой (brain natriuretic peptide — BNP) натрийуретический пептид, а также недавно описанные пептиды CNP и DNP. Их синтез значительно увеличивается при объемной перегрузке миокарда, которая возникает при поражении сердечной мышцы: предсердий — для ANP, желудочков — для BNP [1]. ANP и BNP синтезируются в виде неактивных прогормонов, которые под действием протеаз расщепляются на неактивный N-концевой и активный C-концевой фрагменты (NT-proANP и NT-proBNP). В лабораторной практике доступно определение как собственно пептидов, так и их фрагментов, но чаще всего в диагностике используют определение мозгового натрийуретического пептида. Так как период полувыведения BNP составляет всего 20 минут по сравнению с NT-proBNP (120 минут), поэтому определение прогормона является предпочтительным.

Однако при сепсисе повышенная концентрация BNP может не отражать дисфункцию миокарда, так как в ряде исследований было показано, что уровень BNP коррелирует с содержанием в крови С-реактивного белка и интерлейкина ИЛ-1 β [29]. В исследовании T. Ogawa A. J. и de Bolt (2012) установлено, что экспрессия генов MCP-1, MMP-8, TIMP-1, CINC-1, ФНО- α , ICAM-1 и MIP-3 коррелирует с экспрессией гена BNP [26]. Эти результаты подтверждают, что BNP при сепсисе связан именно с воспалительным процессом, а не повреждением миокарда.

Печень

Патофизиологические аспекты дисфункции печени являются сложными и пока не до конца изученными вопросами. При нарушении печеночного кровотока происходит активация белкового синтеза, приводящая к увеличению в крови концентрации острофазовых протеинов — С-реактивного белка, α_1 -антитрипсина, фибриногена, протромбина, гаптоглобина, а также уменьшение содержания отрицательных реактантов — альбумина, трансферрина. Кроме этого, при печеночной дисфункции отмечается нарушение синтеза основных эндогенных антикоагулянтов — антитромбина III и протеинов С и S, что сопровождается развитием прокоагулянтного статуса организма

и запуском микротромбообразования и внутрисосудистого свертывания крови.

Метаболические расстройства при повреждении печени проявляются прежде всего в усилении гликогенолиза и глюконеогенеза, а также в уменьшении биотрансформационной функции печени, снижении активности цитохрома P450 [9, 24].

Активация купферовых клеток способствует значительному выбросу в кровь провоспалительных медиаторов, в том числе ФНО- α , а также усилению взаимодействия этих клеток с тромбоцитами и лейкоцитами, приводя к проникновению нейтрофилов в печеночные синусоиды, микротромбированию последних и уменьшению перфузии печени [16].

Функциональные печеночные нарушения после любой хирургической операции обусловлены изменением органного кровотока во время анестезии и хирургического вмешательства, использованием лекарственных средств, влияющих на функцию печени, а также повышенной энергетической потребностью, возникающей в послеоперационном периоде. Как правило, транзиторные изменения печеночной функции не связаны с морфологическими изменениями в органе и чаще всего являются лабораторными находками. Однако спектр повреждения печени может быть весьма широким — от бессимптомного повышения уровня специфических ферментов до развития послеоперационных холестаза и желтухи, а также острого ишемического гепатита, что значительно увеличивает летальность.

Послеоперационная гипербилирубинемия является фактором удлинения времени пребывания пациентов в стационаре и повышения летальности в 25–35% случаев [22]. Так, госпитальная смертность составила 0,9% у кардиохирургических пациентов с нормальным уровнем билирубина в крови после хирургического вмешательства и 25% у лиц с гипербилирубинемией.

Механизм развития послеоперационной гипербилирубинемии включает нарушения конъюгации билирубина в печени, его транспорта с желчью, а также увеличение свободного билирубина в крови за счет гемолиза, возникающего по время ИК. Если раньше считалось, что основной вклад в уве-

личение билирубина в крови после кардиохирургических операций вносит гемолиз [34], то в дальнейшем было показано, что чаще гипербилирубинемия была обусловлена повышением его конъюгированной фракцией, то есть была печеночно-клеточной [11, 12]. В работе Y. An и др. (2006) у 80,2% пациентов в раннем послеоперационном периоде увеличивался как свободный, так и конъюгированный билирубин [5].

В целом понятие «лабораторные показатели функции печени» в значительной степени неправильно. Большинство из этих тестов отражают «утечку» внутриклеточных печеночных ферментов в плазму крови, и служат, скорее, маркерами гепатоцеллюлярной травмы, чем в качестве истинной меры функционального состояния печени. Поэтому соотношение между уровнем ферментной «утечки» и нарушением функции печени остается неясным.

Лабораторные показатели печеночной дисфункции при СПОН следующие:

- билирубин крови выше 70 мкмоль/л
- увеличение АЛТ, АСТ или щелочной фосфатазы более чем в два раза.

Заключение

Таким образом, современная лабораторная диагностика располагает широким спектром тестов, позволяющих выявлять уже на ранних стадиях субклиническую дисфункцию органов-мишеней при СПОН. Грамотное и своевременное определение ряда биомаркеров позволяет минимизировать отрицательное действие СПОН, сократить затраты на лечение пациента, уменьшить летальность при этом грозном осложнении.

Список литературы

- Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. // Елисеев О.М. // Тер. арх.— 2003.— №9.— С. 40–45.
- Лишнева В.Ю. Метаболическая терапия при ИБС — из прошлого в будущее. // Лишнева В.Ю. // Consilium Medicum Ukraina.— 2008.— № 1.— С. 34–39.
- Трифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Часть 1. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций. // Трифонов И.Р. // Кардиология.— 2001.— Т. 41, № 11.— С. 93–98.
- Aguilar L. Psychometric analysis in children with mental retardation due to perinatal hypoxia treated with fibroblast growth factor (FGF) & showing improvement in mental development. / Aguilar L. // J. Intellect. Disabil. Res.— 1993.— Vol. 37.— P. 507–520.
- An Y. Hyperbilirubinemia after extracorporeal circulation surgery: a recent and prospective study. / An Y., Xiao Y.B., Zhong Q.J. // World J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 12, № 41.— P. 6722–6726.
- Baue A.E. Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s. / Baue A.E. // Arch. Surg.— 1975.— Vol. 110, № 7.— P. 779–781.
- Billiau A. Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. / Billiau A., Vandekerckhove F. // Eur. J. Clin. Invest.— 1991.— Vol. 21, № 6.— P. 559–573.
- Böttiger B.W. Astroglial protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. / Böttiger B.W., Möbes S., Glatzer R. et al. // Circulation.— 2001.— Vol. 103.— P. 2694–2698.
- Casteleijn E. Endotoxin stimulates glycogenolysis in the liver by means of intercellular communication. / Casteleijn E., Kuiper J., Van Rooij H.C. et al. // J. Biol. Chem.— 1988.— Vol. 263.— P. 6953–6955.
- Chertow G.M. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. / Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16.— P. 3365–337.
- Chu C.M. Jaundice after open heart surgery: a prospective study. / Chu C.M., Chang C.H., Liaw Y.F., Hsieh M.J. // Thorax.— 1984.— Vol. 39.— P. 52–56.
- Collins J.D. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. / Collins J.D., Bassendine M.F., Ferner R. et al. // Lancet.— 1983.— Vol. 1.— P. 1119–1123.
- Cressey G. Renal tubular injury after infrarenal aortic aneurysm repair. / Cressey G., Roberts D.R.D., Snowden C.P. // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.— 2002.— Vol. 16.— P. 290–293.
- De Bel E.E. Systemic inflammation after trauma, infection, and cardiopulmonary bypass: is autodestruction a necessary evil? / De Bel E.E., Goris R.J.A. Multiple organ failure: Pathophysiology, prevention, and therapy.— New York: Springer-Verlag., 2000.— P. 71–81.
- De Filippi C.R. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. / De Filippi C.R., de Lemos J.A., Christenson R.H. et al. // JAMA.— 2010.— Vol. 304, № 22.— P. 2494–2502.
- Dhainaut J.F. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. / Dhainaut J.F., Marin N., Mignon A., Vinsonneau C. // Crit. Care Med.— 2001.— Vol. 29.— P. S42–S47.
- Elting J.W. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. / Elting J.W., De Jager A.E.J., Teelken A.W. et al. // J. Neurol. Sci.— 2000.— Vol. 181.— P. 104–110.
- Gentleman S.M. Long-term intracerebral inflammatory response after traumatic brain injury. / Gentleman S.M., Leclercq P.D., Moyes L. et al. // Forensic Sci Int.— 2004.— Vol. 146.— P. 97–104.
- Hamada Y. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase is not a predictor, but an indicator of kidney injury in patients with cardiac surgery. / Hamada Y., Kanda T., Anzai T. et al. // J. Med.— 1999.— Vol. 30, № 5–6.— P. 329–336.
- Han W.K. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. / Han W.K., Waikar S.S., Johnson A. et al. // Kidney Int.— 2008.— Vol. 73.— P. 863–869.
- Iba T. The role of the endothelium in changes in procoagulant activity in sepsis. / Iba T., Kidokoro A., Yagi Y. // J. Am. Coll. Surg.— 1998.— Vol. 187.— P. 231–329.
- Kraev A.I. Postoperative hyperbilirubinemia is an independent predictor of long-term outcomes after cardiopulmonary bypass. / Kraev A.I., Torosoff M.T., Fabian T. et al. // Am. Coll. Surg.— 2008.— Vol. 206, № 4.— P. 645–653.
- Majetschak M., Waydhas C. Infection, bacteraemia, sepsis, and the sepsis syndrome: Metabolic alterations, hypermetabolism, and cellular alterations. / Majetschak M., Waydhas C. Multiple organ failure: Pathophysiology, prevention, and therapy. // New York: Springer-Verlag., 2000.— P. 101–107.
- Meinz H. Alterations in hepatic gluconeogenic amino acid uptake and gluconeogenesis in the endotoxin treated conscious dog. / Meinz H., Lacy D.B., Eijofor J., McGuinness O.P. // Shock.— 1998.— Vol. 9.— P. 296–303.
- Nozawa E. Assessment of factors that influence weaning from long-term mechanical ventilation after cardiac surgery. / Nozawa E., Kobayashi E., Matsumoto M.E. et al. // Arq. Bras. Cardiol.— 2003.— Vol. 80.— P. 301–310.
- Ogawa T. Uncoordinated regulation of atrial natriuretic factor and brain natriuretic peptide in lipopolysaccharide-treated rats. / Ogawa T., de Bold A.J. // Biomarkers.— 2012.— Vol. 17, № 2.— P. 140–149.
- Pinsky M.R. Pro- and anti-inflammatory balance in sepsis. / Pinsky M.R. // Opin. Crit. Care.— 2000.— Vol. 6.— P. 411–415.
- Reiber H. Dynamics of brain-derived proteins in cerebrospinal fluid. / Reiber H. // Clin. Chim. Acta.— 2001.— Vol. 310.— P. 173–186.
- Shor R. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction. / Shor R., Rozenman Y., Bolshinsky A. et al. // Eur. J. Int. Med.— 2006.— Vol. 17, № 8.— P. 536–540.
- Van der Poll T. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. / Van der Poll T., van Deventer S.J.H. // Infect. Dis. Clin. N. Am.— 1999.— Vol. 13.— P. 413–426.
- Van Nieuwenhoven F.A. Putative membrane fatty acid translocase and cytoplasmic fatty acid-binding protein are co-expressed in rat heart and skeletal muscles. / Van Nieuwenhoven F.A., Verstijnen C.P., Abumrad N.A. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1995.— Vol. 207, № 2.— P. 747–752.
- Wagener G. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. / Wagener G., Jan M., Kim M. et al. // Anesthesiology.— 2006.— Vol. 105, № 3.— P. 485–491.
- Wandrup J.H. Quantifying pulmonary oxygen transfer deficits in critically ill patients. / Wandrup J.H. // Acta Anaesth. Scand.— 1995.— Vol. 39, № 107.— P. 37–44.
- Welbourn N. Changes in serum enzyme levels accompanying cardiac surgery with extracorporeal circulation. / Welbourn N., Melrose D.G., Moss D.W. // J. Clin. Pathol.— 1966.— Vol. 19.— P. 220–232.
- Zhu J. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. / Zhu J., Yin R., Wu H. et al. // Clin. Chim. Acta.— 2006.— Vol. 374, № 1–2.— P. 116–121.