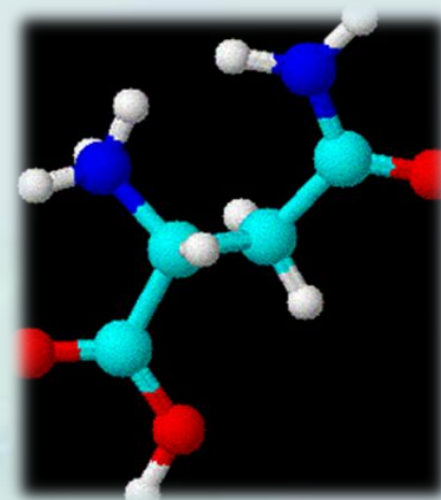


Белки в клинической практике: часть 2



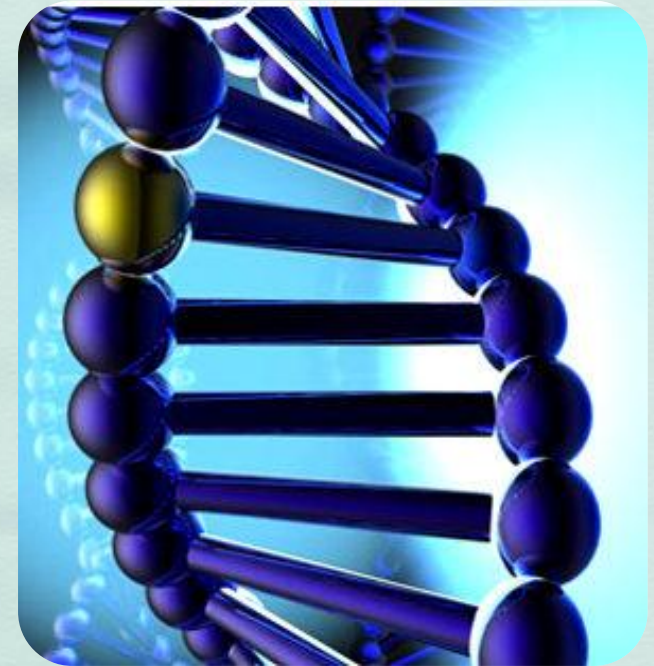
**Доцент кафедры клинической
лабораторной диагностики
НижГМА**

Тихомирова Ю.Р.

СРБ – центральный компонент острой фазы, «золотой маркер» воспалительных процессов

Диагностические уровни при воспалительных процессах:

10-40 мг/л: вирусные инфекции, метастазирование, хронические, ревматические заболевания;



- **40-200 мг/л:** бактериальные инфекции, обострения хронических воспалительных заболеваний, заболевания соединительной ткани, внутриутробная инфекция, повреждения тканей (операция, ОИМ)
- **300 мг/л и более:** тяжелые генерализованные инфекции, травмы, ожоги, сепсис

- Для оценки тяжести острых воспалительных процессов, диапазон измеряемых концентраций - **от 10 мг/л и выше!**
- Для оценки рисков, связанных с вялотекущими воспалительными процессами, диапазон измеряемых концентраций – **менее 10 мг/л**

- Индикатор угрозы инфаркта и инсульта (hsCRP - от 0,05 до 10 мг/л)
- Провоспалительный маркер атеросклероза и атеротромбоза
- **Метод высокочувствительной иммунотурбидиметрии с латексным усилением (hs – high sensitive)**

hsCRP:

- **Базовая концентрация CRP - уровень, стабильно выявляемый у здоровых лиц, и у пациентов с отсутствием острого воспалительного процесса**
- **Позволяет оценить степень риска развития: острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, внезапной смерти у лиц, не страдающих ССЗ**

hsCRP:

**Риск сосудистых
осложнений, острого
инфаркта миокарда,
инсульта**



Концентрация hsCRP, мг/л	Риск сосудистых осложнений
Менее 1	минимальный
1,1-1,9	низкий
2,0-2,9	умеренный
Более 3	высокий

- Уровень СРБ прямо связан с обширностью и тяжестью инфаркта миокарда
- Максимум наблюдается на 3 день, в диапазоне 70-150 мг/л





Прокальцитонин (PCT)

- Повышается при системном воспалении бактериальной этиологии: при тяжелых бактериальных инфекциях и СЕПСИСЕ (от 10-1000 нг/мл)
- Концентрация в плазме пропорциональна тяжести процесса
- Локальные воспалительные очаги не вызывают повышения PCT
- Применение антибиотиков, анальгетиков, диуретиков, антикоагулянтов не вызывает увеличения PCT

Уровни ПКТ

- При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений уровень возрастает незначительно 0,3-1,5 нг/мл
- При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения ПКТ практически не увеличивается
- Уровень от 0,5-2 нг/мл – «серая зона», повторить через 6-24 часа

- При ПКТ выше 2 нг/мл – высокая вероятность инфекционного процесса с системным воспалением
- При ПКТ выше 10 нг/мл – тяжелый сепсис или септический шок (до 1000 нг/мл!!!)

Прокальцитонин (PCT) для:

- Диагностика бактериальных инфекций и сепсиса
- Оптимизация антибиотикотерапии
- Раннее выявление больных с высоким риском развития инфекционных осложнений после операции
- Определение показаний к заместительной иммунотерапии
- **Дифференциальная диагностика стерильного и инфекционного панкреонекроза: при стерильном значении не превышают 2 нг/мл**

Альфа1-антитрипсин

- Ингибитор протеолитических ферментов (80% активности трипсина, лейкоцитарной эластазы)
- БОФ
- люди с дефицитом живут на 10-20 лет меньше, особенно курильщики
- 0,9-2,0 г/л (дети до 3 лет 0,8-2,0 г/л)

Диагностическое значение:

Снижение

- Эмфизема легких (20-30 лет)
- Продолжительная желтуха новорожденных
- Ранние холестазаы у детей
- Гепатит неясной этиологии у детей
- Нефротический синдром
- Тяжелое поражение печени и поджелудочной железы

Церулоплазмин:

- Депонирование и транспорт меди к медьсодержащим ферментам (связывает 95% меди)
- Транспорт и утилизация железа



Самое важное – это снижение

- **Болезнь Вильсона-Коновалова**
(гепатоцеребральная дегенерация)
- **Болезнь Менкеса** («болезнь курчавых ВОЛОС»), генетическая аномалия, вызывающая нарушение поступление меди из ЖКТ в сосуды, печень)

Факторы риска инфаркта миокарда:



- Дислипидемия
- Курение
- Стресс/депрессии
- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- Абдоминальное ожирение

Миоглобин

- Самый ранний маркер инфаркта миокарда
- Маркер расширения зоны некроза и эффективности лекарственных препаратов
- Детекция повторного инфаркта



Миоглобин

- Референсные значения в сыворотке (иммунотурбидиметрия):

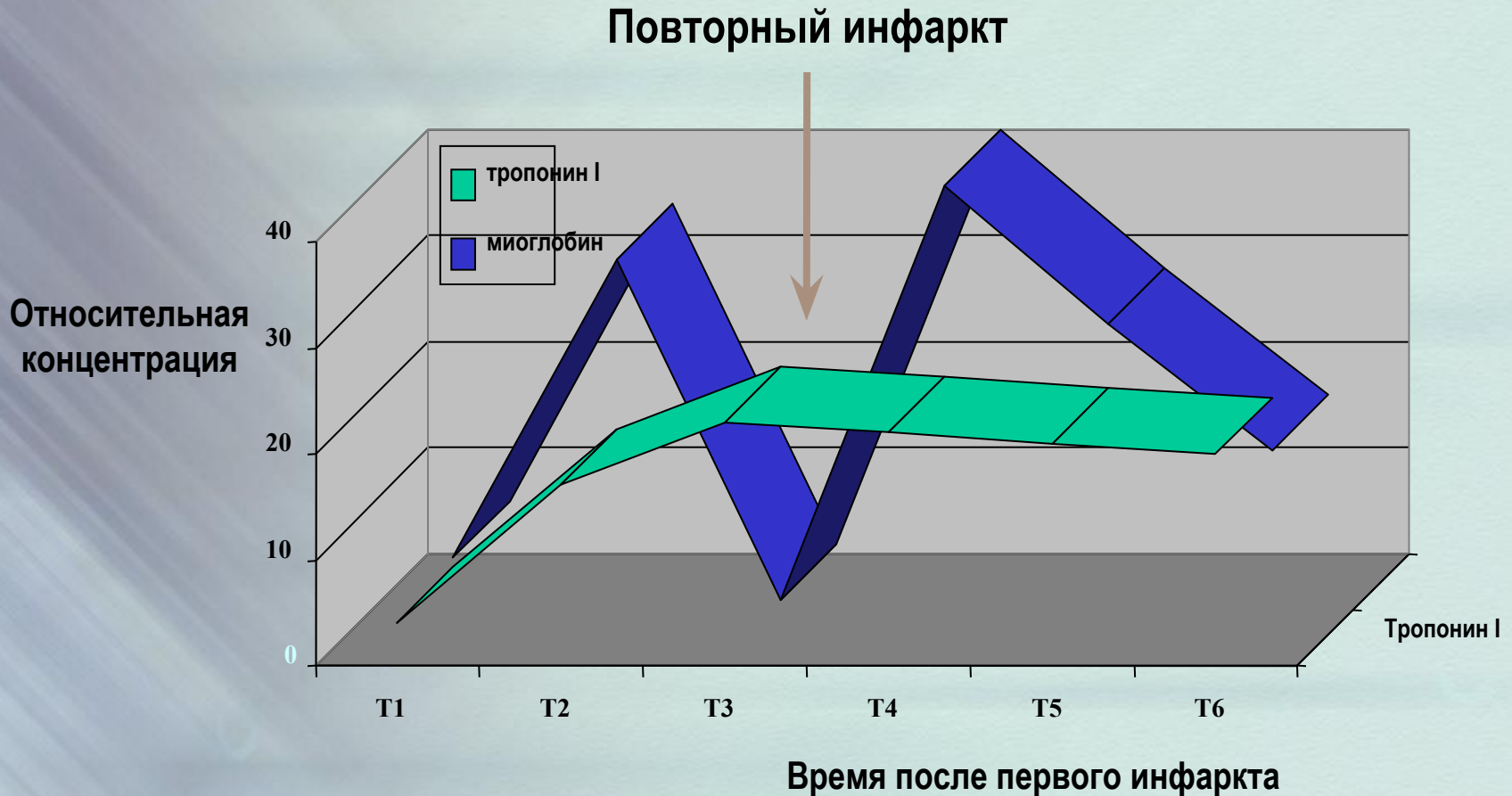
Мужчины 19-92 мкг/л

Женщины 12-76 мкг/л

Недостатки:

- Заболевания мышц
- Почечная недостаточность

Дополнительное использование миоглобина: детекция повторного инфаркта



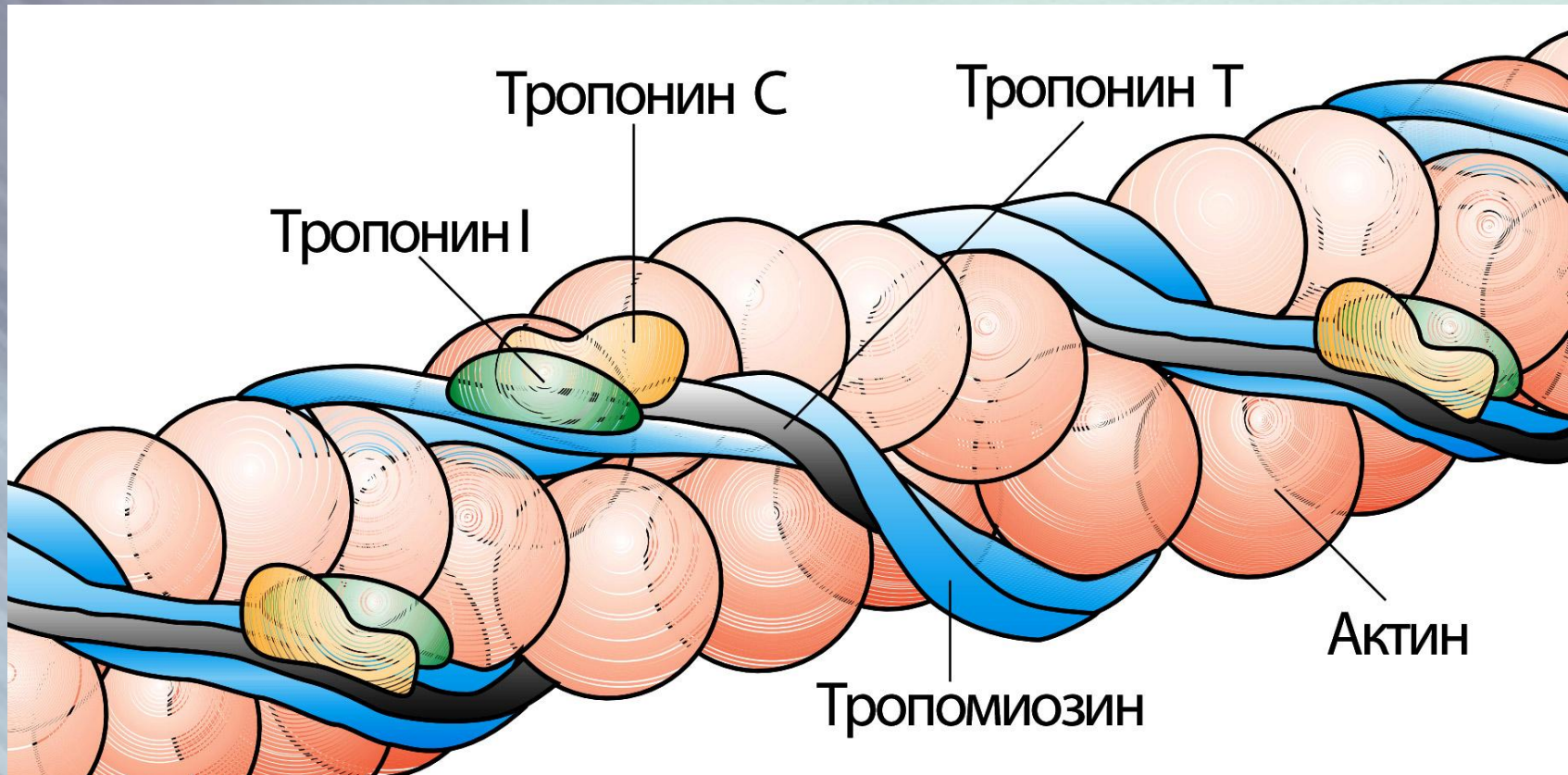
Tanasijevic, et al. *Am Heart J* 134 (1997) 622-630. Marmor, et al. *Am J Cardiol* 48 (1981) 603-610.

Тропонины



- Тропонин С (18 kd)
Кальций-зависимая субъединица
Не специфичен для миокарда
- Тропонин I (24 kd)
Специфичен для миокарда
- Тропонин T (34 kd)
Повышенный уровень у пациентов с инфарктом миокарда, с нестабильной стенокардией

Тропоновый комплекс состоит из трех различных белков (ТnC, ТnI и ТnТ), которые регулируют кальций-зависимый процесс сокращения мышцы



Тропонин I

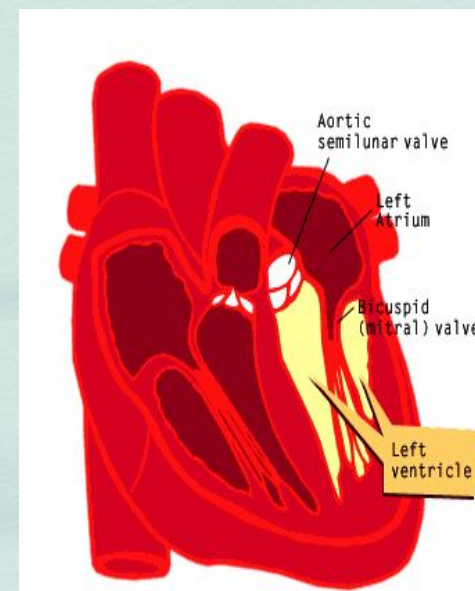
- Появляется в плазме крови через 7 часов после приступа (95%) и повышенный уровень сохраняется до 10 дней
- Пик концентрации 10-22 часа после появления болей в груди
- Повышение при нестабильной стенокардии - неблагоприятный прогноз и риск инфаркта в ближайшие 4-6 недель!



Выявляет микроинфаркты

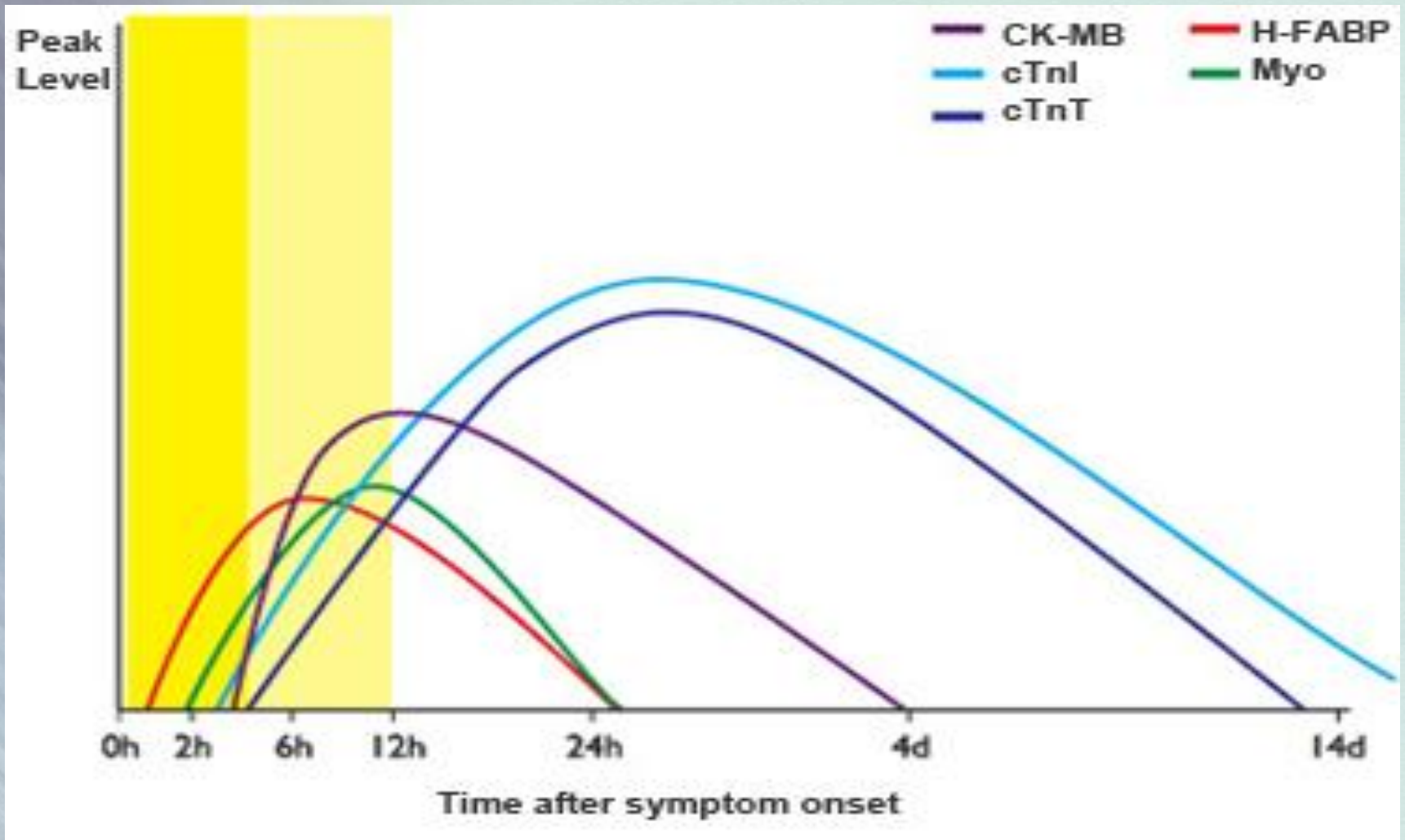
Новые маркеры повреждения миокарда:

- **Белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма (H-FABP):** это цитоплазматический белок, связывающий цепи жирных кислот
- При инфаркте миокарда высвобождается в кровь уже через **1,5-3 часа** и в течение 24 часов возвращается к норме
- Повышенный уровень H-FABP позволяет выявить лиц с высоким риском повреждения миокарда даже при **нормальном** уровне тропонина I



- Комбинация его небольшого молекулярного веса (миоглобин 18кДа, тропонин И 22 кДа, Т 37 кДа, КК-МВ 86 кДа) и цитоплазматической локализации позволяет быть высокочувствительным ранним маркером ОКС, определяемого в течение 30 минут после ишемического эпизода
- Пик концентрации через 6-8 часов и возвращается к норме примерно в течение 24-30 часов
- Н-ФАВР в 20 раз специфичнее для миокарда и соответственно, более эффективный маркер миокардиальных повреждений

Динамика кардиомаркеров



ФИБРИНОГЕН

- Белок, молекулы которого быстро полимеризуются в токе крови с образованием фибрина, способного закрыть повреждение сосуда
- Синтезируется в печени и мегакариоцитах
- Содержится в тромбоцитах и некоторых тканях: головной мозг, легкие, костный мозг
- Исследуется плазма крови 1,8-3,5 г/л

Клиническое применение

- **Фактор риска заболеваний ССЗ**
- **Показатель коагулограммы первичного скрининга**
- **Мониторинг тромболитической терапии**
- **Белок острой фазы воспаления (ув)**

Снижение:

ДВС-синдром

Патологии печени

Увеличение потребления (обширные метастазы, лейкоз, акушерские патологии)

Врожденный дефицит

Влияющие факторы



- **Увеличение:**
беременность,
высокие
концентрации
эстрогенов
(контрацептивы)
- **Снижение:**
младенческий
возраст

Антитромбин

- Ингибитор системы свертывания крови: тромбина и сериновых протеаз плазменного звена коагуляции (факторы IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин)
- Исследуется цитратная плазма
- Методы: иммунотурбидиметрия, хромогенные субстраты
- Референтные пределы: 0,2-0,4 г/л, у новорожденных наполовину меньше и достигает взрослых значений к 6 месяцам

Клиническое значение

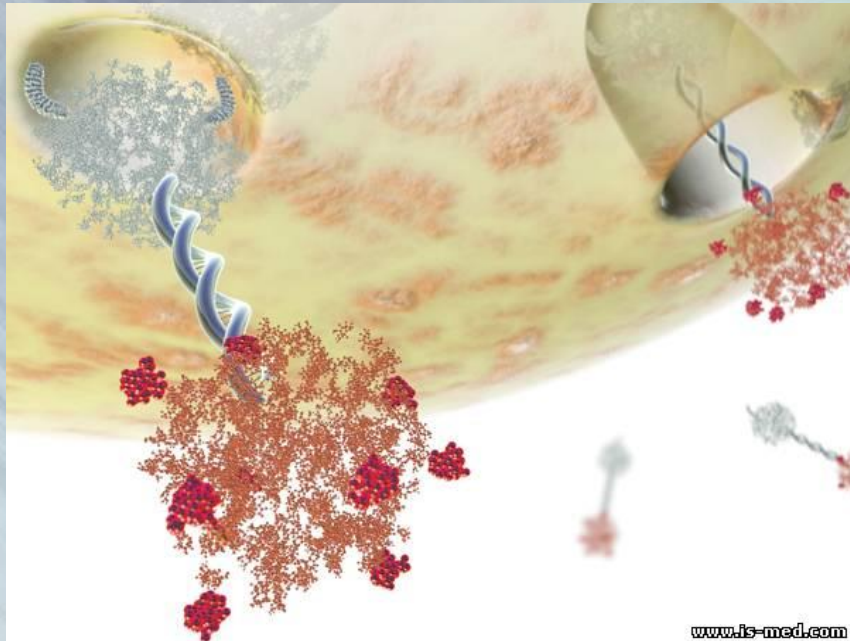
Увеличение содержания	Снижение содержания
Острая фаза воспаления	Врожденный дефицит или аномалии АТ при ДВС-синдроме, сепсисе, тромбозе глубоких вен
Острый гепатит, холестаза	Заболевания печени
Дефицит витамина К	Нефротический синдром (протеинурия выше 5 г/л)

Влияющие факторы

Увеличение содержания	Снижение
Прием анаболических стероидов, непрямых антикоагулянтов	Прием лекарственных препаратов: гепарин, эстрогены, контрацептивы, глюкокортикоиды
Менструация	Середина цикла
	Пред- и послеродовой период, токсикозы второй половины беременности
	Послеоперационный период, множественные травмы Пожилой возраст

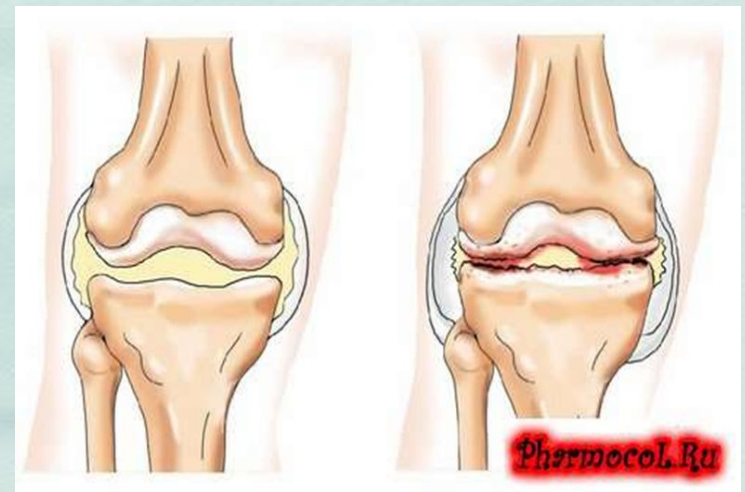
Антистрептолизин – О (АСЛ-О)

- Это антитела к стрептолизину (антигену бета-гемолитического стрептококка группы А)
- Младше 14 лет – менее 150 ЕД/мл;
старше 14 лет – менее 200 ЕД/мл



Клиническое значение

- Маркер стрептококковой инфекции в организме: повышается через 7 дней после инфекции, максимум через 3-5 недель и снижается через 6-12 месяцев
- Стойкое повышение связано с развитием ревматизма (острая ревматическая лихорадка)



Ревматоидный артрит

- Системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (воспалением синовиальной сумки) и системным поражением соединительной ткани внутренних органов
 - Как правило повреждаются мелкие суставы.
- Распространенность в мире: от 0,5% до 1% населения, у женщин встречается в 3 раза чаще, чем у мужчин
- Почти у 5% у пожилых людей развивается РА

Факторы риска:

1. Наследственная склонность к аутоиммунным реакциям

Повышенный риск ассоциирован HLA DR4 геном (6 пара хромосом, участок MHC II)

2. Инфекционный фактор -

•Вирусы - гипотетические триггеры ревматических заболеваний

- *парамиксовирусы – вирусы паротита, кори, респираторно-синцитиальной инфекции*
- *гепатовирусы – вирус гепатита В*
- *герпесвирусы – вирусы простого герпеса, опоясывающего лишая, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр (значительно выше в синовиальной жидкости больных РА)*
- *ретровирусы – Т-лимфотропный вирус*

3. Пусковой фактор (переохлаждение, интоксикации, мутагенные медикаменты, эндокринопатии, стрессы, **курение** и т.д.).

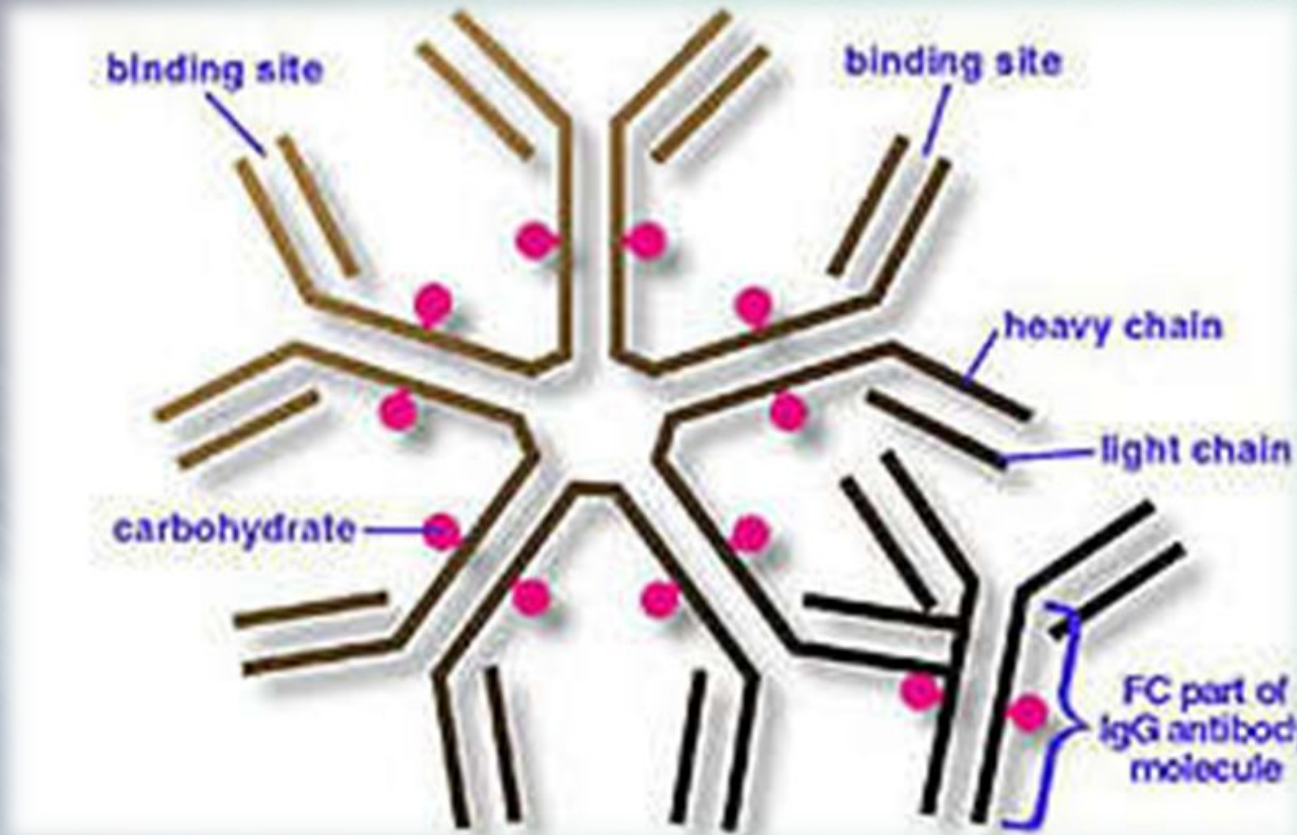
- Курение увеличивает риск развития РА в 4 раза (2010)

Ревматоидный артрит развивается в 3 стадии:

- В первой стадии происходит **опухание синовиальной сумки**, вызывающее боль и отек вокруг суставов.
- Вторая стадия это **стремительное деление клеток соединительной ткани**, которое приводит к уплотнению синовиальной оболочки.
- На третьей стадии **воспалённые клетки высвобождают фермент который поражает кости и хрящи**.
- Ревматоидный артрит часто сочетается с другими болезнями суставов — остеоартрозом, ревматизмом, системными болезнями соединительной ткани.

Для дифференциальной диагностики различных ревматоидных форм необходимы методы лабораторной диагностики

Нефелометрия, турбидиметрия, латексный тест, ИФА



Ревматоидный фактор (IgM)

- Аутоантитела IgM, IgA, IgG классов, реагирующие с Fc-фрагментом IgM
- Положительные результаты IgM РФ служат диагностическим критерием ревматоидного артрита
- Высокая чувствительность при развитии РА, свыше 90%
- Низкая специфичность (60%, в первые 6 месяцев лишь у 15-43% больных РА)
- Недостаточная чувствительность на доклинической или ранней стадии РА (первый год РА) *Arthritis Research & Therapy* 2008, **10**:R142

Референтные пределы: менее 15 МЕ/мл

Увеличение содержания:

- Ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка
- Склеродермия, саркоидоз
- Бактериальные и вирусные инфекции
- Первичный билиарный цирроз
- Хронические воспалительные заболевания:
бактериальный эндокардит, сифилис, туберкулез,
малярия, хронический активный гепатит, опухоли

Поколения маркеров ревматоидного артрита

1. Ревматоидный фактор (IgM)
2. Антитела к циклическому
цитруллинированному пептиду (анти-CCP)
3. Антитела к модифицированному
цитруллинированному виментину
(анти-MCV)

Новые технологии в автоматизации диагностики аутоиммунных заболеваний

