

Важные этапы РОФ включают:

- мобилизацию воспалительных клеток (особенно нейтрофилов) и стимуляцию лихорадки, необходимой для инициирования интегрирования клеточных функций воспаления;
- усиление кровотока, расширение сосудов и сосудистой проницаемости;
- лейкоцитоз с активацией В- и Т-клеток и выработку антител;

- миграцию в очаг воспаления фагоцитарных клеток и активацию фибробластов;
- выделение специфических гормонов для противорегулирующих эффектов и мобилизации энергии.
- изменение выработки печенью определенных БОФ, которые обеспечивают увеличенную поставку в ткани медиаторов и ингибиторов воспаления.

Белки острой фазы (БОФ)

это специфическая группа белков крови, уровень которых меняется (растет) в ответ на развитие острого воспаления, концентрация которых повышается на 25% или более за первые 7 дней после воспаления.

Особенность белков острой фазы

- неспецифичность
- высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания и стадией процесса.
- диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, в ряде случаев может быть ограниченной.

Классификация БОФ

1. Главные реактанты острой фазы (увеличение концентрации в 100-1000 раз в течение 6-12 ч):

- С-реактивный белок (СРБ).
- Амилоидный белок А.

2. Умеренное увеличение концентрации (в 2-5 раз) в течение 24 ч:

- Орозомукоид (кислый α 1-гликопротеид).
- α 1-антитрипсин.
- Гаптоглобин.
- Фибриноген.

3. Незначительное увеличение концентрации (на 20-60%) в течение 48 ч:

- Церулоплазмин.
- Белки системы комплемента.

4. Нейтральные реактанты ОФ:

- Иммуноглобулины G, A и M.
- α 2-макроглобулин.

5. «Негативные» реактанты ОФ, уровень может снижаться в течение 12-18 ч:

- Альбумин.
- Трансферрин.
- Преальбумин
- Тироксинсвязывающий глобулин

Белки острой фазы воспаления

Увеличение более чем в 1,5 раза	Увеличение более чем в 2 – 4 раза	Увеличение более чем в 10 – 100 раз	Уменьшение	Отсутствие выраженных Медленный изменений
<p>Антитромбин III</p> <p>C3, C4</p> <p>Церулоплазмин</p> <p>α2-антиплазмин</p>	<p>α1- антитрипсин</p> <p>α1-кислый гликопротеин</p> <p>α1-антихимотрипсин</p> <p>Гаптоглобин</p> <p>Фибриноген</p>	<p>СРБ</p> <p>Сывороточный амилоид</p>	<p>Альбумин</p> <p>Трансферрин</p> <p>Преальбумин</p> <p>Тироксин-связывающий глобулин</p>	<p>α-2-макроглобулин</p> <p>Гемопексин</p> <p>Иммуноглобулины</p>

Белки острой фазы могут быть подразделены на два типа в зависимости от реактивных элементов цитокинов:

1. Синтез СРБ, α 1-кислый гликопротеина достигает максимума при синергистическом действии IL-1 и IL-6.
2. Синтез гаптоглобина, α 2-макроглобулина и фибриногена, стимулируется только IL-6 и может быть подавлен IL-1.
3. Показано, что IL-6 и TNF подавляют синтез альбумина.

функции БОФ

- Усиление опсонизации и активации комплемента. Увеличение концентрации в плазме активированных компонентов каскада комплемента приводит к местному накоплению нейтрофилов, макрофагов и белков плазмы.
- Непосредственная нейтрализация инфекционных агентов, выведение остатков чужеродных и собственных клеток хозяина, минимизация степени местного повреждения ткани и участие в восстановлении поврежденной ткани.
- Участие в заживлении ран (фибриноген, белки свертывания крови)

- **Антипротеолитическая активность и удаление свободных радикалов кислорода.**

Ингибиторы протеиназы (α 1-антитрипсин)

нейтрализуют лизосомальные протеазы, высвобожденные после проникновения активированных нейтрофилов и макрофагов, таким образом управляя деятельностью каскада провоспалительных ферментов.

Увеличенные уровни в плазме трансферрина

помогают предотвратить потерю железа при инфекции и повреждениях, также минимизируя уровень железа гема, доступного для захвата бактериями.

Церулоплазмин действует как мусорщик в отношении потенциально вредных свободных радикалов кислорода.

- Изменения БОФ наблюдаются по типичному образцу с ранним, высоким увеличением САА и СРБ в первые 6 часов, с изменениями других БОФ в последующие 2-5 дней. Скорость увеличения, постепенного возрастания и скорость снижения концентрации в плазме различных БОФ значительно варьируют. В фазе выздоровления САА и СРБ уменьшаются быстро, в то время как другие белки и иммуноглобулины продолжают увеличиваться. Наконец, концентрации САА и СРБ нормализуются, тогда как другие БОФ остаются повышенными или медленно уменьшаются.

***Для диагностики РОФ используют
следующие показатели:***

- увеличение содержания СРБ более чем на 1000%;
- повышение компонентов системы комплемента (С3, С4) на 50%;
- изменение содержания лейкоцитов и зрелых и незрелых нейтрофилов;
- ускорение СОЭ

***Наиболее важные показатели,
используемые для подтверждения воспалительного процесса:***

- повышение содержания фибриногена на 200 – 400% с одновременным ускорением СОЭ;
- увеличение содержания α 1-антитрипсина;
- повышение гаптоглобина;
- увеличение содержания ферритина;
- повышение орозомукоида;
- повышение содержания церулоплазмина.

Синтез прокальцитонина

- Впервые описан в 1984 году
- Предшественник кальцитонина, 116 АК
- Кальцитонин – гипокальциемическое действие, ингибирует резорбцию кости остеокластами. Антагонист паратиреоидного гормона.

Прокальцитонин

- У здоровых людей ПКТ синтезируется С-клетками щитовидной железы, в легких, печени
- Концентрация в плазме – менее 0,05 нг/мл
- Период полувыведения 24 часа
- Стабилен в плазме, не превращается в кальцитонин

Роль прокальцитонина в воспалении

- Является самостоятельным провоспалительным агентом, отражает интенсивность воспаления
- Усиливает хемоаттракцию лейкоцитов
- Не обладает саногенными свойствами
- Начинает повышаться через 3 часа после введения эндотоксина или провоспалительных цитокинов
- **Повышение ПКТ - вслед за *in vivo* повышением провоспалительных цитокинов**

Прокальцитонин как прогностический фактор

- Высокий максимальный уровень ПКТ и увеличение его концентрации в течение первого дня являются независимыми прогностическими факторами летального исхода по любой причине в 90-дневный период после поступления в блок интенсивной терапии

Динамика прокальцитонина при СВР

- Повышается через 3-6 часов от развития системной воспалительной реакции
- Достигает максимума через 8-12 часов
- При низких значениях рекомендуется измерение через 6-24 часа

Прокальцитонин – интерпретация результатов

- $\text{ПКТ} < 0,5 \text{ нг/мл}$ – системная инфекция маловероятна
- $0,5 \leq \text{ПКТ} < 2 \text{ нг/мл}$ – возможна системная инфекция
- $2 \leq \text{ПКТ} < 10 \text{ нг/мл}$ – системная инфекция вероятна, если неизвестны другие причины
- $10 \text{ нг/мл} \leq \text{ПКТ}$ – системная воспалительная реакция почти исключительно по причине тяжелого

Повышение уровня прокальцитонина связано не только с системной бактериальной инфекцией

- новорожденные в течение первых 48 часов жизни (физиологическое повышение)
- первые дни после серьезной травмы, серьезного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, лечения антителами и прочими лекарствами, стимулирующими выделение провоспалительных ЦИТОКИНОВ

- пациенты с инвазивными грибковыми инфекциями, острыми приступами малярии, вызванной плазмодием фальципарум
- пациенты с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов, мелкоклеточным раком легких, медуллярной С-клеточной карциномой щитовидной железы

Это ограничивает применение ПКТ

в диагностике сепсиса

Методы определения прокальцитонина

- Полуколичественный – иммунохроматография (тест-полоски). Окраска полоски сравнивается с референтным рядом. Наиболее широко распространен.
- Количественные:
 - Иммуноферментная хемилюминисценция
 - Иммунолюминометрия

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с лихорадкой без очага инфекции

Лабораторные и инструментальные исследования

- Определение СРБ, прокальцитонина как маркеров бактериальной инфекции
- Лабораторный счетчик:

тяжелая бактериальная инфекция наиболее вероятна при наличии следующих показателей

- Лейкоцитурия 10 в п/з и/или
- Лейкоциты 15×10^9 /л и/или
- СРБ > 70 мг/л и/или
- ПКТ > 2 нг/мл (наиболее надежный показатель)

Диагностика и лечение острого панкреатита

- Критерии панкреатического абсцесса и гнойно-некротического парапанкреатита:
 - Маркеры острого воспаления
(повышение фибриногена в 2 раза и более, высокие СРБ, прокальцитонин и др.)

Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве

- Диагностические критерии сепсиса –
 - Показатели воспалительной реакции
 - Прокальцитонин в плазме > 2 раза выше нормы
- При подозрении на сепсис необходимо проведение следующих мероприятий
 - Тест на прокальцитонин

Контрольный диапазон ПКТ	Интерпретация уровня ПКТ
< 0,5 нг/мл	Недостовверный СВО, локальное воспаление. Бактериальная инфекция исключается.
0,5-2 нг/мл	СВР достоверная, но умеренная. Наблюдение.
2-10 нг/мл	Тяжелая СВР. Высокий риск органной недостаточности. Неблагоприятное течение.
> 10 нг/мл	Тяжелый бактериальный сепсис, или септический шок. Полиорганная недостаточность. Высокий риск летального исхода.

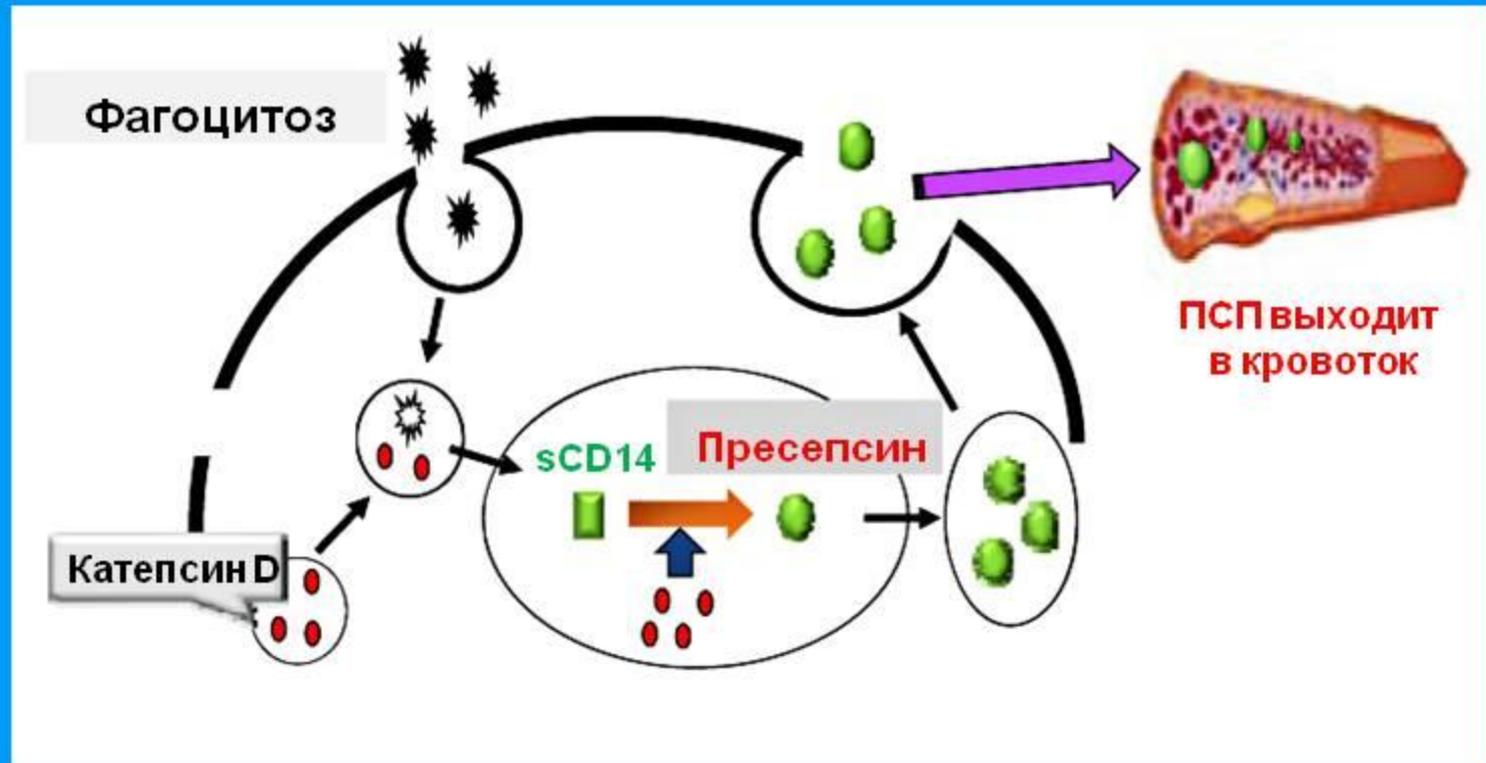
Таким образом,
с учетом патогенеза и механизмов
повышения, **прокальцитонин**, несмотря
на недостатки его представления для
применения и определения
концентрации (полуколичественный
метод), **является одним из значимых
маркеров именно системной
воспалительной реакции**

Пресепсин

Биологическая роль пресепсина

- Открыт в 2005 году
- Время полужизни 30-60 минут
- 95 процентиль – 320 пг/мл
- Специфический фрагмент растворимого макрофагального рецептора CD14 (sCD14-ST)
- Образование пресепсина и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность
- Активация лейкоцитов эндотоксином для образования пресепсина недостаточна, для образования пресепсина необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий

Пресепсин – гуморальный белок, специфический для фагоцитоза



Факторы, стимулирующие фагоцитоз стимулируют образование ПСП, факторы, фагоцитоз ингибирующие, ингибируют и образование ПСП.

Пресепсин

mCD14 -> sCD14 -> sCD14-ST

mCD14 - мембранный гликопротеин, 55 Кда, –
рецептор моноцитов макрофагов;

mCD14 активирует ранний провоспалительный ответ на ЛПС

mCD14 с помощью ко-рецептора (TLR4)

связывает циркулирующий ЛПС и ЛСБ

и активирует специфический провоспалительный каскад TLR4,
действующий против инфекционных агентов;

комплекс [ЛПС- ЛПС- CD14] выходит в циркуляцию

образуется растворимая форма CD14 - sCD14 (sCD14 s-soluble);

при сепсисе уровень sCD14 в плазме повышен;

Активируется фагоцитоз, протеазы выходят в циркуляцию

Протеаза отщепляет от sCD14 часть молекулы,

Образуется укороченный фрагмент sCD14 –

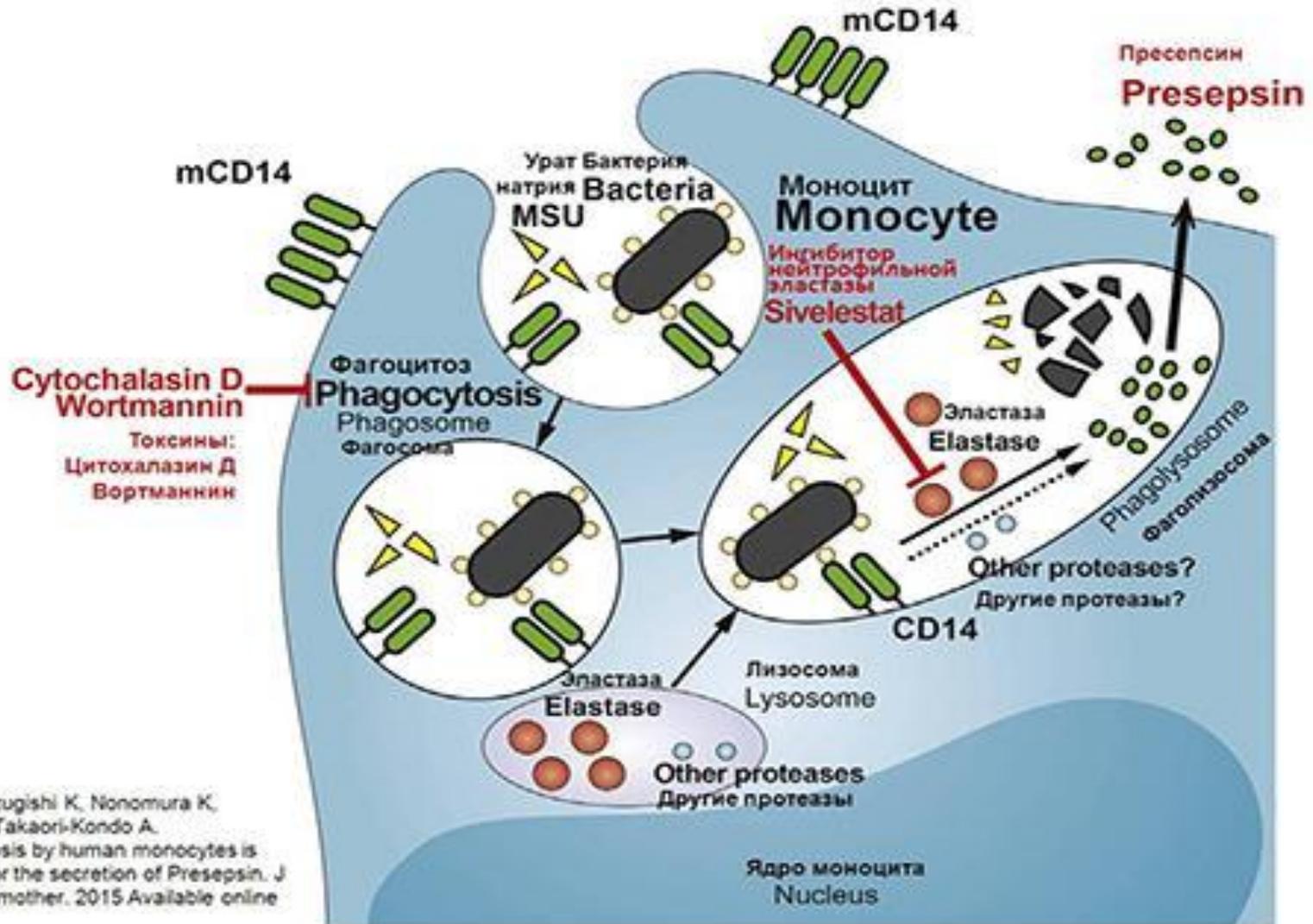
растворимый субтип CD14 - sCD14-ST

sCD14-ST = ПРЕСЕПСИН

ПСР - гуморальный фактор,
образующийся при фагоцитозе

Механизм образования пресепсина

Механизм секреции пресепсина



Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K, Naitoh K, Takaori-Kondo A. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of Presepsin. J Infect Chemother. 2015 Available online 6 May

Как образуется пресепсин

sCD14 индуцирует воспаление
в эндотелиальных и др. клетках,
не имеющих mCD14
и не реагирующих на эндотоксины



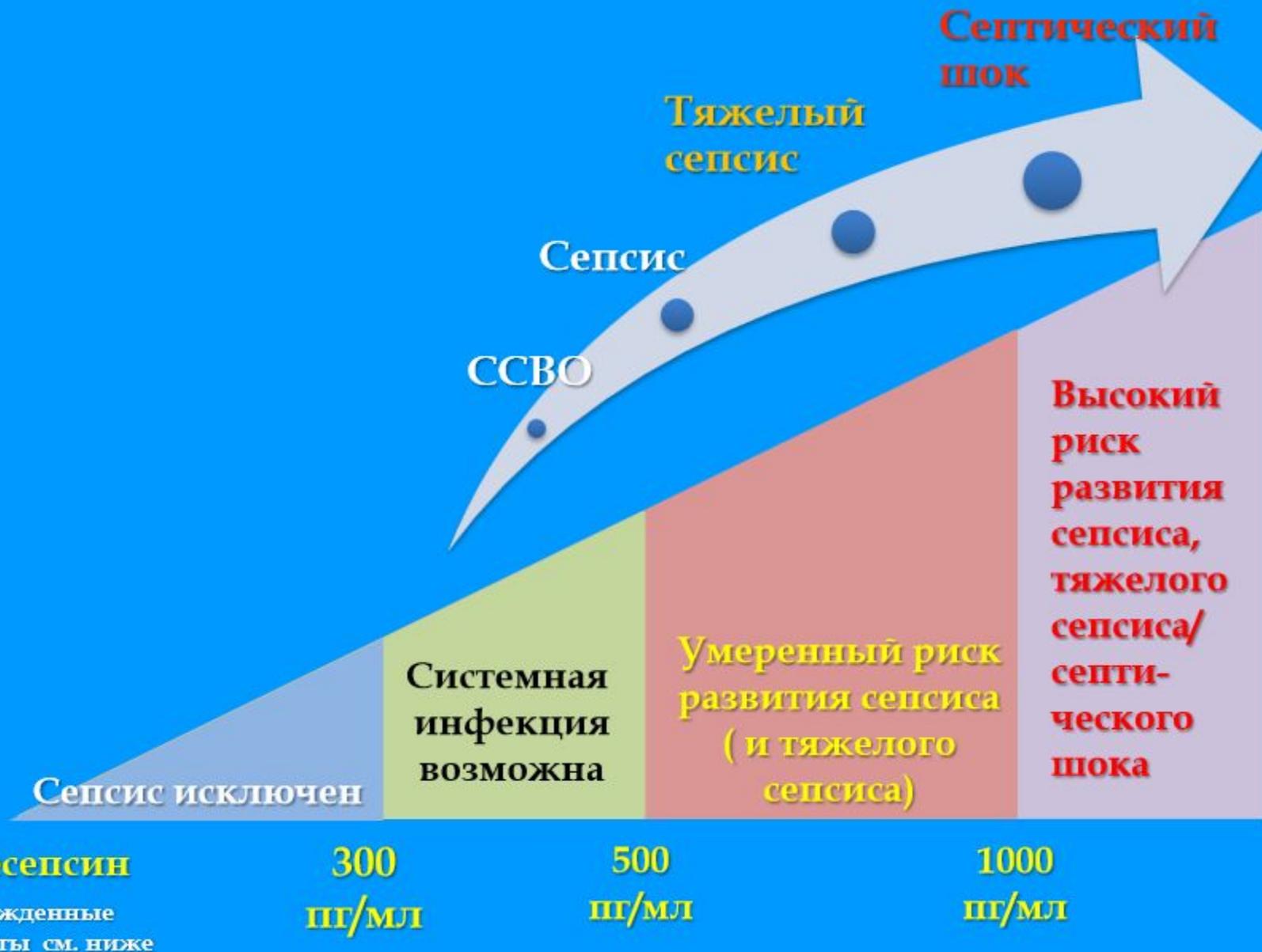
Метод определения пресепсина

- Иммунохемилюминисценция -
количественный

Специфичность повышения ПСП

- Пресепсин повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но не повышается при вирусных
- Клиническая чувствительность в диагностике сепсиса – 87,8%

Предварительные пограничные уровни ПСП для принятия клинических решений в ОНТ и ОРИТ. Взрослые пациенты



Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса

- Снижение уровня пресепсина у пациентов с благоприятным прогнозом к 3 дню
- Отсутствие снижения пресепсина в группе с неблагоприятным прогнозом

ПСП имеет более высокую клиническую специфичность, чем ПКТ

Чувствительность к бак. инфекции %	ПСП,	ПКТ	ИЛ-6	Гемокультуры
	91,9	88,9	88,9	35,4

Количество ложноположительных диагнозов

Пресепсин	12,5%
Прокальцитонин	25,0%

«Применимость пресепсина для диагноза бактериальной инфекции сравнима с таковой для прокальцитонина, но клиническая специфичность пресепсина намного выше, чем клиническая специфичность прокальцитонина»

The usefulness of presepsin for diagnosis of bacterial infections was comparable to PCT in this study, but the clinical specificity of presepsin was much higher than that of PCT.

Endo S et al., Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2012 Jun 13.