

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА**

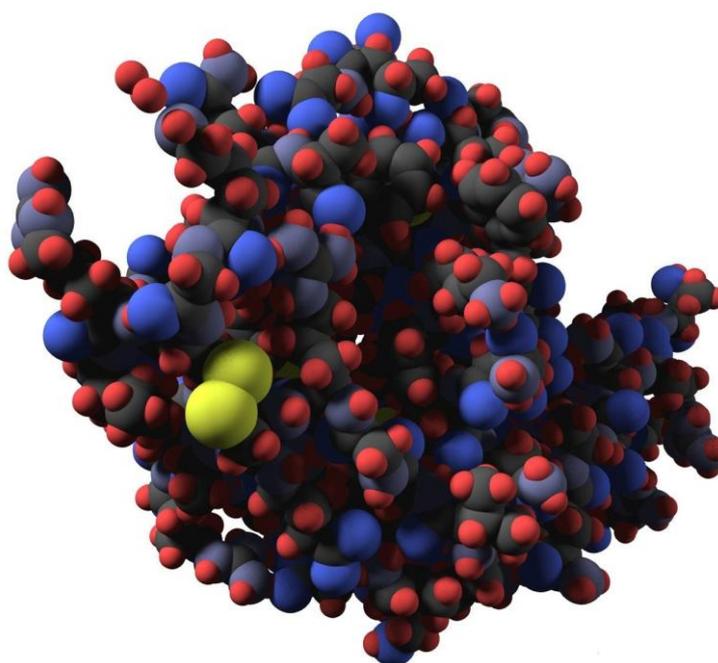
Ю.И. Ярец

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ КРОВИ**

**Часть I**

**Лабораторные тесты исследования специфических белков**

Практическое пособие для врачей



Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2015

***Автор:***

Ю.И. Ярец, врач лабораторной диагностики (заведующий) клинко-диагностической лаборатории ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», кандидат медицинских наук, доцент

***Рецензенты:***

А.И. Грицук, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гомельский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

В.В. Лелевич, заведующий кафедрой биологической химии УО «Гродненский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор.

**Ярец Ю.И.**

Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. – Часть I. Лабораторные тесты исследования специфических белков / Ю.И. Ярец. – Гомель, 2015. – 64 с.

В части I пособия дана общая характеристика белков и перечислены их основные функции, изложены сведения об основных подходах к оценке состояния белкового обмена, описана информативность определения основного белка, альбумина, белковых фракций сыворотки крови. Дано описание наиболее часто используемых в клинической практике специфических белков. Пособие предназначено для врачей лабораторной диагностики, врачей различных клинических дисциплин.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № \_\_\_ от \_\_\_ 11.2015г.

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
1. Общая характеристика белков	5
1.1. Белки плазмы крови	6
1.2. Функции белков плазмы	7
2. Клиническое значение лабораторного исследования белков крови	10
2.1. Общий белок сыворотки крови	11
2.1.1. Клиническое использование определения общего белка	12
2.2. Альбумин сыворотки крови	13
2.2.1. Функции альбумина	14
2.2.2. Клиническое использование определения альбумина	15
2.3. Белковые фракции сыворотки (протеинограммы)	17
2.3.1. Диспротеинемии	20
2.3.2. Генетические дефекты синтеза белков	22
2.3.3. Парпротеинемия	23
3. Специфические (или индивидуальные) белки	24
3.1. Альфа 1-антитрипсин	24
3.2. Альфа-1-кислый гликопротеин ААГ	26
3.3. Антистрептолизин О (АСЛ-О)	28
3.4. Бета-2-микроглобулин	28
3.5. Гаптоглобин	29
3.6. Преальбумин	32
3.7. Церулоплазмин	34
3.8. Цистатин С	37
3.9. Остеокальцин	40
3.10. Трансферрин	42
3.11. Растворимый рецептор трансферрина	44
3.12. Ферритин	46
3.13. Миоглобин	48
3.14. Сердечный тропонин I и сердечный тропонин T	49
3.15. Высококочувствительный тропонин	53
3.16. Натрийуретические пептиды	55
3.17. С-реактивный белок	58
3.17.1. Клиническое значение определения СРБ	61
3.18. Ультрасчувствительный С-реактивный белок	61
3.19. Сывороточный амилоид А	62
Список использованной литературы	64

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОЦК – объем циркулирующей крови  
ААТ – альфа1-антитрипсин  
ААГ – альфа1-кислый гликопротеин (орозомукоид)  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
ОК - остеокальцин  
ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки  
TfR – рецептор трансферрина  
sTfR – растворимый рецептор трансферрина  
PLIF – иммуномодуляторный ферритин плаценты  
hs-cTn – высокочувствительный кардиальный тропонин  
ANP – натрийуретический пептид А  
BNP – натрийуретический пептид В  
СРБ – С-реактивный белок  
hs-СРБ – ультрачувствительный С-реактивный белок  
IL – интерлейкин  
САА – сывороточный амилоид А  
TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$

## 1. Общая характеристика белков

Белки представляют собой высокомолекулярные азотсодержащие полипептиды, состоящие из более чем 20 видов  $\alpha$ -аминокислот. Условной границей между крупными полипептидами и белками выступает молекулярная масса 8 000–10 000 Da. К белкам относятся соединения, имеющие молекулярную массу более 10 000 Da. Различают простые и сложные белки. Простые белки содержат только аминокислоты, а сложные – еще и неаминокислотные компоненты: гем, производные витаминов, липидные или углеводные компоненты. Белки играют центральную роль в процессах жизнедеятельности клеток (например, ферменты) и в формировании клеточных структур.

Все белки организма непрерывно обновляются. Даже при состоянии внешнего покоя осуществляется два противоположно направленных процесса – синтез и распад белка, представляющих собой ряд сложнейших химических превращений, регулируемых разнообразными нейроэндокринными факторами. Важнейшими из них являются состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем. Кроме гормональных факторов на обмен белков значительное влияние оказывают характер питания и генетические факторы.

Белки в организме человека синтезируются из аминокислот. Они образуются из белков, поступающих с пищей, белка организма (под действием внутриклеточных протеолитических ферментов), путем биосинтеза их друг из друга, а также жирных кислот и других соединений. Синтез большинства белков происходит или в клетках печени или в плазматических клетках и лимфоцитах, которые секретируют иммуноглобулины. Распад белков происходит преимущественно в печени. После захвата гепатоцитами (эндоцитоз) белки плазмы дегликозилируются, затем расщепляются на аминокислоты протеиназами и пептидазами в лизосомах и цитозоле клеток. Пассивная потеря белков с низкой молекулярной массой происходит также через почечные клубочки и стенку кишечника. Часть из этих белков подвергаются реабсорбции либо непосредственно через клетки почечных канальцев, либо после

переваривания в кишечнике. Например, через желудочно-кишечный тракт теряется в среднем 4 г альбумина в сутки, что является естественным физиологическим процессом. При этом у больных с патологией кишечника теряемое таким путем количество белка увеличивается во много раз.

Белки плазмы также катаболизируются в клетках эндотелия капилляров или мононуклеарных фагоцитах после их захвата путем пиноцитоза.

### **1.1. Белки плазмы крови**

Белок плазмы крови – это белок, который содержится в наивысшей концентрации в плазме крови и осуществляет свои функции именно в плазме, а не в органе-мишени. Распределение белков плазмы в жидкостях тела в физиологических условиях постоянно. Однако концентрация белков плазмы динамична и зависит от скорости синтеза и расщепления и их распределения между внутрисосудистым и внесосудистым отсеками жидкостей организма. Большинство белков плазмы не содержится в клетках, если они не синтезируются в них или не захватываются специфическими рецепторами.

Плазма крови человека содержит более 1 000 различных видов белков, однако для немногих из них известны физиологические функции. Их свойства и структуры весьма гетерогенны, а концентрации в плазме крови существенно различаются. Основными белками плазмы крови являются альбумины, различные фракции глобулинов, фибриноген, липопротеины, гликопротеины и металлопротеины. Большинство белков плазмы являются гликопротеинами, с содержанием углеводов 10–25%. Исключением является альбумин, который не содержит углеводных компонентов. Вместе с неорганическими ионами, глюкозой и другими низкомолекулярными веществами белки плазмы в целом образуют специфическую коллоидную систему с особыми физико-химическими свойствами.

Из 9–10% сухого остатка плазмы крови на долю белков приходится 6,5–8,5%. Концентрация белков в плазме крови зависит от соотношения между скоростью их синтеза и выведения из организма, а также объема распре-

деления (т.е. ОЦК – объема циркулирующей крови).

## 1.2 Функции белков плазмы

Физиологическая роль белков крови многогранна. Белки плазмы необходимы для поддержания коллоидно-осмотического (онкотического) давления, сохраняя нужный объем крови, связывая воду и задерживая ее, не позволяя ей выходить из кровеносного русла. Белки поддерживают постоянство рН крови, являясь одной из буферных систем крови. Белки плазмы необходимы для транспорта липидов, продуктов метаболизма (холестерин, билирубин), гормонов, лекарств и следовых элементов крови. Белки поддерживают нормальный уровень катионов в крови путем образования с ними недиализируемых соединений; например, значительная часть железа, меди, магния и других микроэлементов связана с белками. Белки плазмы – иммуноглобулины – являются интегральной частью системы иммунитета. Их специфическое действие поддерживается и дополняется белками комплемента, С-реактивным белком, а также рядом других белков. Некоторые белки плазмы обладают ферментативной активностью, а другие служат ингибиторами ферментов. Динамическое равновесие между активностью и торможением ферментов особенно важно для поддержания баланса между свертыванием крови и фибринолизом. Фибриноген служит основным субстратом для свертывания, в норме обеспечивая жидкое состояние крови и осуществляя быстрый и продолжительный гемостаз при кровотечениях. Также белки выполняют регулирующую функцию, входя в состав гормонов, ферментов и других биологически активных веществ, а также служат резервом аминокислот. Основные функций различных белков плазмы приведены в таблице 1.

Функциональная классификация белков полезна для понимания изменений, происходящих при болезнях, поскольку белки со сходными функциями часто образуют взаимодействующие системы, например, иммуноглобулины. Специфические индивидуальные белки могут участвовать в нескольких индивидуальных классификациях (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация основных функций белков плазмы

Функция	Белок плазмы
Транспорт/связывание	Альбумин, апо А-1, апо В, трансферрин, гаптоглобин, гемопексин, транскортин, ретинол-связывающий белок, тироксин-связывающий белок, преальбумин, связывающий половые гормоны глобулин, транскобаламин, $\alpha$ -2-гликопротеин
Коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление	Преимущественно альбумин
Контроль/сигнальная функция	Гормоны: плацентарный лактоген Ингибиторы: $\alpha$ 1-антитрипсин, $\alpha$ 1-антихимотрипсин, антитромбин, $\alpha$ 2-макроглобулин, ингибитор С1-эстеразы, цистатин С, ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина
Иммунная защита	Иммуноглобулины, компоненты комплемента, С-реактивный белок, трансферрин, кислый $\alpha$ 1-гликопротеин
Реакция острой фазы воспаления	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, кислый $\alpha$ 1-гликопротеин, фибриноген, $\alpha$ 1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, $\alpha$ 1-антихимотрипсин, С3 комплемент, С4 комплемент
Свертывание/фибринолиз	Фибриноген, антитромбин, факторы свертывания, белки процесса фибринолиза
Ферментативная активность	Компоненты комплемента, церулоплазмин, лизоцим
Тканевые и онкофетальные белки	$\alpha$ -фетопротеин, раковоэмбриональный антиген и др.
Другие функции	Структурная: $\alpha$ 2-НС-гликопротеин, остеокальцин (матрикс кости) Резервная: альбумин, преальбумин Иммуносупрессивная: ассоциированный с беременностью $\alpha$ 2-гликопротеин Адгезивная: фибронектин

Белки плазмы важны для обеспечения транспорта многих веществ от места их образования или абсорбции к месту их разрушения. Они могут играть роль в метаболизме этих веществ, взаимодействуя с ферментами или рецепторами клеток. Так, альбумин является основным транспортным белком. Другие белки ответственны за перенос определенных веществ, включая апо-липопротеины, трансферрин, гаптоглобин, гемопексин, ретинол-связывающий белок, тироксин-связывающий белок, преальбумин, связывающий половые гормоны глобулин, транскобаламин, транскортин. Альбумин служит главным белком, поддерживающим осмотическое давление, хотя

другие белки с близкой молекулярной массой также участвуют в этой функции. Белки плазмы являются важной частью буферной способности плазмы, благодаря амфотерной природе аминокислот в белках.

Ингибиторы составляют важный класс белков плазмы. Они играют ключевую роль в сохранении баланса действия протеаз. Этот класс включает ингибитор С1 эстеразы и ингибиторы протеиназ, в том числе  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 1-антихимотрипсин, антитромбин,  $\alpha$ 2-макроглобулин, цистатин С, ингибитор интер- $\alpha$ -трипсина. Гормоны, такие как плацентарный лактоген человека или  $\beta$ -хорионический гонадотропин, выполняют роль мессенджеров при определенных физиологических состояниях.

Иммуноглобулины и компоненты комплемента являются основными белками защиты, совместно с антителами осуществляя адаптивную иммунную защиту, тогда как комплемент представляет собой и эффекторный механизм для антител, и дополнительный неадаптивный защитный механизм. С-реактивный белок, трансферрин, кислый  $\alpha$ 1-гликопротеин являются примерами неспецифических защитных белков, но наряду с этим С-реактивный белок может выполнять функцию примитивного неадаптивного механизма для активации комплемента. С-реактивный белок также служит важной частью реакции острой фазы воспаления. При воспалительном процессе цитокины включают синтез специфических белков в клетках печени. Вследствие повышения синтеза С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, кислого  $\alpha$ 1-гликопротеина и др. их концентрация в плазме повышается.

Плазменные белки свертывания крови и фибринолиза являются активными протеолитическими ферментами и ингибиторами. И те и другие тесно взаимодействуют с системой комплемента и каликреин-кининовой системой, и таким образом играют роль в воспалении. Фибриноген является основным субстратом при устранении дефектов сосудистой стенки путем превращения в фибрин.

Некоторые белки плазмы обладают каталитической активностью, например компоненты комплемента, церулоплазмин, лизоцим.

Ряд белков содержится в плазме в низкой концентрации и являются или белками мембран клеток, или белками, связанными с опухолями, например онкофетальные белки ( $\alpha$ -фетопротеин, раковоэмбиональный антиген) или белки, обычно не синтезируемые в ткани, подвергшейся опухолевому росту.

## **2. Клиническое значение лабораторного исследования белков крови**

Плазма крови связывает все части и клетки организма через сосудистую систему и вследствие этого содержит многие белки, которые присутствуют в низких концентрациях или не имеют своих основных функций в плазме. Тем не менее, измерение содержания этих белков в плазме человека может дать важную информацию как о статусе здоровья или болезни, так и о функции или состоянии органов. Одним из примеров такой возможности может служить миоглобин, который находясь в плазме, сигнализирует о повреждении мышц. Трансферрин – плазменный белок, отражающий способность транспортировки железа в кровотоке, и ферритин – типичный внутриклеточный белок, используются для оценки способности организма сохранять запасы железа. Знание вопросов распределения белков в организме, их обмене имеет также важное значение для обеспечения правильного ухода за больным, в частности при применении парентерального питания (дозирование вводимых белковых препаратов и др.), а также использовании ряда лекарственных препаратов, влияющих на транспортную функцию белков.

Исследования белковой картины крови – один из наиболее распространенных биохимических анализов, позволяющих оценить состояние пациента. Это во многом обусловлено тем, что белковые компоненты крови выполняют многообразные ферментативные, гормональные, иммунологические и другие функции в организме человека (таблица 1). Практически нет ни одного заболевания, которое бы не находило своего отражения в сдвигах белкового обмена как количественного, так и качественного характера. В то же время не-

обходимо заметить, что наблюдаемые сдвиги стандартны (неспецифичны для определенного заболевания) и однотипны, что затрудняет их клиническую оценку. Однако анализ белков крови позволяет следить за динамикой патологического процесса у больного и эффективностью лечения, а также судить о степени выраженности нарушений белкового обмена.

В клинической лабораторной диагностике существует ряд основных подходов для оценки состояния белкового обмена:

1. определение суммарного (общего) количества белка в крови;
2. определение белковых фракций — ориентировочное представление о характере (избытке или недостатке) определенных белков в крови;
3. определение специфических (индивидуальных) белков в крови;
4. определение начальных (аминокислот), промежуточных и конечных продуктов метаболизма белков в сыворотке крови;
5. исследование структуры генов, кодирующих синтез индивидуальных белков.

Биохимические методы исследования позволяют решать задачи оценки состояния белкового обмена в рамках первых четырех групп подходов.

В данном пособии будет представлена информация о таких биохимических показателях крови как общий белок, альбумин, белковые фракции, специфические (индивидуальные) белки, имеющие значение в диагностике многих заболеваний, оценке динамики патологического процесса, мониторинге эффективности лечения.

## **2.1 Общий белок сыворотки крови**

Концентрация общего белка сыворотки крови зависит главным образом от синтеза и распада двух основных белковых фракций (альбумина и глобулинов). Определение общего белка в сыворотке крови в клинической практике часто используется как важный диагностический тест. Он характеризует содержание всех белков в сыворотке крови. В норме у здорового человека концентрация общего белка в сыворотке составляет 65-85 г/л. Снижение со-

держания белка в крови по сравнению с нормальными показателями обозначают термином «гипопротеинемия», а превышение – термином «гиперпротеинемия».

Референтные пределы общего белка для различных возрастных категорий приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Референтные пределы общего белка в сыворотке крови

<b>Возраст</b>	<b>Содержание в сыворотке г/л</b>
До 1 года	44-73
1 – 2 года	56-75
2 – 14 лет	60-80
Старше 14 лет	65-85

### **2.1.1 Клиническое использование определения общего белка**

Выявление нарушений белкового обмена при различных патологических состояниях (острых и хронических инфекциях, заболеваниях печени и почек, онкологических заболеваниях, мальабсорбции при хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта, голодании, ожогах, критических состояниях и др.). В сочетании с альбумином и белковыми фракциями – для оценки диспротеинемии (см. раздел 2.3.1, часть I).

*Гипопротеинемический синдром* свидетельствует либо о белковом голодании вследствие недостаточного поступления аминокислот с пищей, либо о значительных потерях белка организмом (например, через почки при развитии нефротического синдрома), либо об угнетении процессов биосинтеза белков крови в результате развития хронических заболеваний (например, при заболеваниях печени), воспалительных процессов, злокачественных новообразований, интоксикаций.

Уменьшением концентрации (гипопротеинемией) сопровождаются:

- гипоальбуминемия;
- снижение синтеза белков при недостаточном поступлении и/или усвоении белков пищи (голодание, панкреатиты, энтероколиты, неадекватное парентеральное или зондовое питание);

- заболевания печени с синдромом гепатодепрессии (циррозы, гепатиты, токсическое поражение печени);
- потери белков (плазмопотеря при обширных ожогах, протеинурия при заболеваниях почек, экссудативная энтеропатия при энтеритах);
- усиленный распад белков (послеоперационное состояние, тяжелые соматические заболевания, продолжительная гипертермия, ожоговая болезнь, онкопатология);
- выход белков из сосудистого русла, образование экссудатов и трансудатов;
- врожденная агаммаглобулинемия.

Увеличением концентрации (гиперпротеинемией) сопровождаются:

- гипергаммаглобулинемия (следствием, как правило, является абсолютная гиперпротеинемия);
- хронические инфекционные заболевания;
- хронические неинфекционные гепатиты;
- аутоиммунная патология (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, ревматизм и т.д.);
- моноклональные гаммапатии, связанные с миеломой, макроглобулинемией, амилоидозом, лимфомой;
- дегидратация (относительная гиперпротеинемия);
- обширные ожоги;
- диарея, рвота;
- полиурия при синдроме неадекватной секреции вазопрессина и др.

## **2.2 Альбумин сыворотки крови**

Альбумин – самый обильный белок в человеческой плазме, составляющий около 60% всех белков плазмы. Альбумин также присутствует во внеклеточном пространстве, где его общее количество превышает содержание во внутрисосудистом пространстве на 30%. Альбумин имеет молекуляр-

ную массу 66,3 kDa и состоит из единственной цепи пептида из 585 аминокислот. Это – высокозаряженный белок без гликозилированных остатков, но с 17 бисульфидными мостиками и одним свободным цистеином.

### **2.2.1 Функции альбумина**

Альбумин играет важную роль буфера, поддерживающего рН на физиологическом уровне, нормальную вязкость и онкотическое давление плазмы. Альбумин является важным показателем белкового резерва организма, а также выполняет транспортную функцию. Несмотря на его высокую растворимость, это – важный переносчик многих гидрофобных (нерастворимых в воде) молекул типа свободных жирных кислот, билирубина, тироксина, гемина и ксенобиотиков (например, фенитоина, вальпроевой кислоты).

Альбумин также критически важен для метаболизма кальция, поскольку до 45% общего кальция сыворотки связаны с альбумином. Известны случаи анальбуминемии, при которых, как сообщают, были обнаружены серьезные расстройства метаболизма костей.

Альбумин вносит основной вклад в поддержание объема циркулирующей крови (ОЦК). Поддержание постоянства ОЦК зависит от удержания в сосудистом русле воды. При этом артериальное давление способствует перемещению жидкости во внесосудистое (межклеточное) пространство. В отсутствие эффективного противодействия этому процессу произошла бы быстрая потеря воды из сосудистого русла. В отличие от клеточных мембран, стенки капилляров проницаемы для небольших молекул, поэтому натрий почти не оказывает осмотического эффекта в кровеносных капиллярах. Наименьшей из молекул, концентрация которых значительна в кровотоке, но вне кровеносных сосудов низкая, выступает молекула альбумина. В норме стенка капилляров малопроницаема для него, поэтому концентрация альбумина в крови выступает наиболее важным фактором, противостоящим общему артериальному (гидростатическому) давлению.

Альбумин присутствует в плазме в больших количествах и вносит са-

мый значительный вклад в поддержание ее онкотического давления. Как известно, онкотическое давление препятствует вытеканию жидкости из капилляров в окружающее интерстициальное (межклеточное) пространство под действием давления внутри сосудов. На 65–80% онкотическое давление плазмы обусловлено альбумином.

При патологии динамическое равновесие и обмен жидкости между внутри-и внесосудистыми пространствами нарушается. При уменьшении содержания альбумина в крови (острая кровопотеря, высокий уровень катаболизма, печеночная недостаточность, потери белка с мочой и др.) онкотическое давление плазмы снижается, жидкость усиленно покидает сосудистое русло, в связи с чем происходит сгущение крови, замедление кровотока, а в межклеточном пространстве образуется избыток жидкости и развивается отек. Отек является клинический симптом накопления жидкости в интерстициальном пространстве.

Альбумин синтезируется в печени из аминокислот со скоростью примерно 12–15 г/сут, полупериод его жизни в кровотоке 18–20 дней. Выработка альбумина стимулируется тироксином и анаболическими стероидами, тогда как подавляется повышением коллоидального осмотического давления, дефицитом аминокислот и увеличением уровня интерлейкина-6 (при реакции острой фазы воспаления).

*Референтные пределы альбумина в сыворотке крови: 35–50 г/л.*

### **2.2.2 Клиническое использование определения альбумина**

В отношении альбуминов лабораторные исследования обнаруживают в основном количественные нарушения их содержания в плазме крови. Эти количественные изменения проявляются гиперальбуминемии (концентрация выше 50 г/л) и гипоальбуминемией (концентрация в сыворотке крови ниже 35 г/л).

Повышение концентрации альбумина (*гиперальбуминемия*) в сыворотке наблюдается редко, проявляясь в основном при гемоконцентрации либо как

артефакт, либо из-за обезвоживания в условиях тяжелых травм, обширных ожогов, холеры. В некоторых случаях повышение уровня альбумина крови провоцируют прием анаболических стероидов, а также чрезмерное внутривенное введение альбумина при инфузиях.

### *Гипоальбуминемия*

Гипоальбуминемии бывают физиологическими – у новорожденных детей и детей до 3-х месяцев жизни в результате незрелости печеночных клеток, у женщин в III триместре беременности и патологическими, обусловленные различными заболеваниями.

Необходимо отметить, что диапазон болезней, вызывающих снижение альбумина в плазме, настолько широк, что концентрацию альбумина крови не следует рассматривать как специфический индикатор болезни.

### Гипоальбуминемии обусловлены следующими причинами:

1. Подавление синтеза альбумина – при недоедании, синдроме мальабсорбции, заболеваниях печени.

Альбумин сыворотки является одним из важных биохимических маркеров питания. При этом альбумин не катаболизируется при голодании, но при диете с низким потреблением белка скорости синтеза и катаболизма альбумина снижены, и масса альбумина во внесосудистом пространстве уменьшается. Как известно, снижение безжировой массы тела оказывает отрицательное влияние на функции органов: уменьшение сократимости сердца и соответствующее сокращение кровотока и доставки кислорода на периферию, иммунный ответ на инфекцию и заживление ран.

Измеренные последовательно, значения белка в плазме представляют собой индекс скорости синтеза белка. При этом использование уровня альбумина для начальной оценки пищевого статуса и при оценке ответа на диетотерапию является неинформативным. Лучшее применение измерение уровня альбумина сыворотки получило в качестве прогностического маркера смертности у наблюдаемых на дому или госпитализированных пожилых пациентов. Среди пациентов с низкими уровнями альбумина в плазме наблюда-

ется повышенная частота осложнений и смертности, вследствие тяжелого или хронического характера их болезни или в результате плохого питания. Так, уровни альбумина ниже 25 г/л связаны с плохим прогнозом и точно предсказывают прогноз выживания у 90% пациентов в критических состояниях.

Снижение синтеза альбумина также происходит при заболеваниях печени. При этом уменьшение концентрации альбумина в сыворотке регистрируется при серьезном ухудшении синтетической способности печени (например, при циррозе печени, тяжелом гепатите), печеночной недостаточности. Однако уровень альбумина остается нормальным, если заболевание протекает остро и быстро разрешается (острый гепатит). Это связано длительным периодом полужизни альбумина в крови – 15–20 сут, поэтому даже полное прекращение синтеза альбумина печенью не будет сопровождаться значительным его снижением в сыворотке крови на протяжении 3-4 сут.

2. Повышенная потеря альбумина (нефротический синдром, энтероколиты, ожоги, кровотечения, выпот, образование экссудатов и транссудатов).
3. Повышенный распад альбумина (сепсис, лихорадка, травмы, новообразования, синдром Кушинга, гипертиреоз, гиперкортицизм, целиакия).
4. Гипергидратация. Гемодилюция (разведение крови), например, при беременности сопровождается снижением содержания альбумина. При падении концентрации альбумина ниже 22—24 г/л возникает опасность развития отека легких.

### **2.3 Белковые фракции сыворотки (протеинограммы)**

Важное диагностическое значение имеют количественные взаимоотношения между отдельными белками сыворотки крови. Для разделения всех белков сыворотки крови на их составляющие обычно используют метод электрофореза, основанный на различной подвижности белков сыворотки в электрическом поле. Как известно, белки в сыворотке крови имеют разные размеры и заряд молекул. Поэтому при действии электрического поля белки

в специальной разделяющей среде распределяются на фракции (группы).

Вариантами электрофореза, используемыми в клинико-диагностических лабораториях, белки сыворотки крови разделяются на следующие фракций (электрофореграмма или протенограмма): альбумины,  $\alpha$ 1-глобулины,  $\alpha$ 2-глобулины,  $\beta$ -глобулины и  $\gamma$ -глобулины (таблица 3).

Таблица 3 – Референтные пределы белковых фракций в сыворотке крови для взрослых

Белковые фракции	Референтный предел, %
альбумин	60,5 – 74,2
$\alpha$ 1-глобулины	1,1 – 4,3
$\alpha$ 2-глобулины	4,2 – 10,9
$\beta$ -глобулины	8,4 – 12,8
$\gamma$ -глобулины	6,4 – 17,0

Фракция *альбумина* является однородной.

*Глобулиновые фракции* содержат множество функционально различных белков, но на изменение показателей электрофореграммы влияет лишь часть белков, концентрация которых в норме или при патологии составляет не менее 1 г/л. К глобулиновой фракции белков, получаемой методом электрофореза, относят:

1.  $\alpha$ 1-глобулины:

- белки острой фазы:  $\alpha$ 1-антитрипсин,  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин (орозомукоид);
- $\alpha$ 1-липопротеин.

2.  $\alpha$ 2-глобулины:

- $\alpha$ 2-макроглобулин;
- гаптоглобин;
- аполипопротеины А, В, С;
- церулоплазмин;

3.  $\beta$ -глобулины:

- трансферрин,
- С3-компонент системы комплемента,

- $\beta$ - липопротеины;
- гемопексин.

#### 4. $\gamma$ -глобулины:

- иммуноглобулины – IgA, IgM, IgG

Исследование белковых фракций является более информативным в диагностическом отношении, чем определение только общего белка или альбумина. При многих заболеваниях часто изменяется процентное соотношение белковых фракций, хотя общее содержание белка в сыворотке крови остается в пределах нормы. Анализ электрофореграмм белков позволяет установить, за счет какой фракции у больного имеется увеличение или дефицит белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии. Однако исследование белковых фракций позволяет судить о характерном для какого-либо заболевания избытке или дефиците белка только в самой общей форме.

Наибольшую клиническую информативность для диагностики и дифференциальной диагностики электрофореграмма сыворотки крови имеет при следующих заболеваниях:

- множественная миелома;
- макроглобулинемия Вальдестрема;
- гипогаммаглобулинемия;
- агамма-А-глобулинемия;
- анальбуминемия;
- бисальбуминемия;
- афибиногенемия;
- атрансферинемия;
- нарушение обмена  $\alpha$ -антитрипсина;
- цирроз печени.

Выделяют следующие основные типы нарушений протеинограмм:

1. диспротеинемии — изменения в соотношении белковых фракций по срав-

- нению с нормальными значениями;
2. генетические дефекты синтеза белков;
  3. парапротеинемии — появление в крови аномальных белков (например, при миеломной болезни).

### **2.3.1 Диспротеинемии**

Диспротеинемия может проявляться различными изменениями в соотношении основных белков сыворотки крови. Рассмотрим их в порядке расположения белковых фракций на электрофореграмме.

#### Изменения фракции $\alpha$ 1-глобулинов

Увеличение фракции  $\alpha$ 1-глобулинов наблюдается при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов; поражении печени; всех процессах тканевого распада или клеточной пролиферации.

Снижение фракции  $\alpha$ 1-глобулинов наблюдается при дефиците  $\alpha$ 1-антитрипсин, гипо- $\alpha$ 1-липопротеинемии.

#### Изменения фракции $\alpha$ 2-глобулинов

Увеличение фракции  $\alpha$ 2-глобулинов наблюдается при всех видах острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и гнойным характером (пневмонии, эмпиема плевры, другие виды гнойных процессов); заболеваниях, связанных с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани (коллагенозы, аутоиммунные заболевания, ревматические заболевания); злокачественных опухолях; в стадии восстановления после термических ожогов; нефротическом синдроме.

Снижение фракции  $\alpha$ 2-глобулинов наблюдается при сахарном диабете, панкреатитах (иногда), врожденной механической желтухе у новорожденных, токсических гепатитах.

К  $\alpha$ 2-глобулинов относится основная масса белков острой фазы. Поэтому увеличение этой фракции отражает интенсивность стрессорной реакции и воспалительных процессов при перечисленных видах патологии.

#### Изменения фракции $\beta$ -глобулинов

Увеличение фракции  $\beta$ -глобулинов выявляют при первичных и вторичных гиперлипопротеинемиях, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, кровоточащей язве желудка, гипотиреозе.

Пониженные величины содержания  $\beta$ -глобулинов выявляют при гипо- $\beta$ -липопротеинемии.

#### Изменения фракции $\gamma$ -глобулинов

Фракция  $\gamma$ -глобулинов содержит иммуноглобулины G, A, M, D, E. Поэтому повышение содержания  $\gamma$ -глобулинов отмечается при реакции системы иммунитета, когда происходит выработка антител и аутоантител: при вирусных и бактериальных инфекциях, воспалении, коллагенозе, деструкции тканей и ожогах. Значительная гипергаммаглобулинемия, отражая активность воспалительного процесса, характерна для хронических активных гепатитов и циррозов печени. Повышение фракции  $\gamma$ -глобулинов наблюдается у 88–92% больных хроническим активным гепатитом, причем значительное повышение (до 26 г/л и выше) у 60–65% больных. Почти такие же изменения отмечаются у больных при высокоактивном циррозе печени, при далеко зашедшем циррозе, при этом нередко содержание  $\gamma$ -глобулинов превышает содержание альбуминов, что выступает плохим прогностическим признаком.

Повышение содержания в крови  $\gamma$ -глобулинов, кроме уже названных причин, может сопровождать следующие заболевания: ревматоидный артрит, системную красную волчанку, хронический лимфолейкоз, эндотелиомы, остеосаркомы, кандидомикоз.

Уменьшение содержания  $\gamma$ -глобулинов бывает первичным и вторичным. Различают 3 основных вида первичных гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3—5 мес), врожденную (генетический дефект синтеза антител) и идиопатическую (когда установить причину не удастся). Причинами вторичных гипогаммаглобулинемий могут быть многочисленные заболевания и состояния, приводящие к истощению иммунной системы.

Сопоставление направленности изменений содержания альбуминов и

глобулинов с изменениями общего содержания белка дает основание для заключения, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, в то время как гипопропротеинемия чаще связана с гипоальбуминемией.

Нередко для оценки выраженности диспротеинемии рассчитывают альбумин-глобулиновый коэффициент, т.е. отношение величины фракции альбуминов к величине фракции глобулинов. В норме этот показатель составляет от 2,5 до 3,5. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени этот коэффициент понижается до 1,5 и даже до 1 за счет снижения содержания альбумина и повышения фракции глобулинов.

### **2.3.2 Генетические дефекты синтеза белков**

Исследование сыворотки крови на белковые фракции позволяет выявить генетические заболевания, передаваемые по наследству. Одним из проявлений наследственных дефектов выступает нарушение синтеза некоторых белков. К этому типу нарушений белкового спектра относятся:

- отсутствие альбумина при нормальном содержании других фракций белка; клинически этот вид наследственной патологии характеризуется незначительными отеками в связи со снижением онкотического давления плазмы крови;
- агаммаглобулинемия — патология, заключающаяся во врожденном дефиците синтеза антител, входящих в  $\gamma$ -глобулиновую фракцию; общее количество белка при этом не изменено. Больные с такой аномалией обладают повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям (рецидивирующие пневмонии, ангины, отиты и др.) при сохраненной сопротивляемости к вирусным инфекциям;
- гипоглобулинемия — общий недостаток глобулинов в сыворотке крови, при этом концентрация общего белка в сыворотке снижается до 40 г/л, а уровень альбумина остается в норме;
- абетаглобулинемия — отсутствие  $\beta$ -фракции на электрофореграмме; одновременно имеет место недостаток белка трансферрина, осуществляющего

транспорт железа в организме человека.

### 2.3.3 Парапротейнемия

Парапротейнемией называется появление в крови белков, отличающихся в физическом, химическом и иммунологическом отношении от обычных белков сыворотки крови. Такие патологические белки представляют собой иммуноглобулины или их фрагменты однородные по всем физико-химическим и биологическим параметрам. Поэтому их называют еще моноклональными иммуноглобулинами (парапротейны, М-протейны). Они являются продуктом секреции одного клона В-лимфоцитов или плазматических клеток, поэтому представляют собой пул структурно гомогенных молекул. При проведении электрофореза белков сыворотки крови о наличии парапротейнов свидетельствует появление на электрофореграмме дополнительной (у здоровых людей отсутствует) узкой и резко ограниченной фракции белков (ее еще называют М-градиент) в области  $\gamma$ -глобулинов.

Обнаружение парапротейнов наиболее характерно для парапротейнемических гемобластозов — особой группы опухолей лимфоидной ткани. К парапротейнемическим гемобластозам относятся миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей. Заболевания представляют собой костномозговую опухоль. Клиническая картина в начале болезни не имеет типичных черт. По мере прогрессирования процесса появляются боли в позвонках, ребрах, обусловленных разрушением костей растущей опухолью. Проведение исследования на белковые фракции выступает лучшим методом ранней диагностики заболеваний. Наряду с обнаружением парапротейнов у больных резко повышена концентрация общего белка в сыворотке крови (до 140–170 г/л) за счет увеличения концентрации аномальных белков. Уровень альбумина в крови при этом не изменен. Концентрация М-белка более 15 г/л с высокой вероятностью свидетельствует о миеломной болезни.

При болезни легких цепей М-белок при электрофорезе сыворотки мо-

жет не определяться, поскольку легкие цепи иммуноглобулинов (белок Бенс-Джонса) проходят через почечный фильтр и выводятся с мочой.

Появление М-белка может наблюдаться при хронических гепатитах, циррозе печени, у некоторых пациентов престарелого возраста без клинических патологий, ассоциированных с моноклональной гаммапатией. Имитировать М-белок могут высокие концентрации С-реактивного белка и некоторых других острофазных белков, а также фибриноген.

### **3. Специфические (или индивидуальные) белки**

Специфические белки крови выполняют разнообразные функции: осуществляют транспорт различных веществ, участвуют в свертывании крови, ингибируют протеолитические ферменты, активно участвуют в иммунологических реакциях. Помимо выполнения специфических функций, белки крови участвуют в общих реакциях организма при различных патологических процессах, отражая при этом, в определенной степени, состояние органов и тканей, что нашло применение в клинической практике.

В настоящее время описано более 1000 специфических белков плазмы крови. Однако вследствие сложности технологий их идентификации, а также недостаточных знаний о функциях многих из этих белков и об их связи с определенными патологическими процессами, лишь около 40 различных белков используются в клинической лабораторной практике.

#### **3.1 Альфа 1-антитрипсин**

Альфа1-антитрипсин (ААТ), называемый ингибитором  $\alpha 1$ -протеиназы – гликопротеин с массой 52 kDa, синтезируется в печени. Альфа1-антитрипсин составляет большую часть фракции  $\alpha 1$ -глобулина при электрофорезе белков сыворотки. Белок принадлежит семейству «серпинов», которые выступают в качестве ингибиторов сериновой протеазы. Белки, подобные антитромбину III, ингибитору активатора пламиногена,  $\alpha 1$ -антихимотрипсину и другим, принадлежат к тому же семейству. Функцио-

нально ААТ обеспечивает 90% активности, ингибирующей трипсин в крови. Также этот гликопротеид тормозит действие химотрипсина, эластазы лейкоцитов.

*Референтные величины содержания ААТ в сыворотке крови составляют: у взрослых до 60 лет – 0,78–2,0 г/л, старше 60 лет – 1,15–2,0 г/л, у детей до 3 лет – 0,8–2,0 г/л.*

#### *Повышение содержания ААТ.*

Альфа1-антитрипсин относится к белкам острой фазы (см. раздел 4, часть II). Выработка ААТ при реакциях острой фазы повышается примерно в 5 раз в течение 48 ч. Содержание ААТ в сыворотке крови повышается при воспалительных процессах: острые, подострые и хронические инфекционные заболевания, острые гепатиты и циррозы печени в активной форме, некротические процессы, состояния после операций, при восстановительной фазе термических ожогов, при вакцинации. Повышение содержания ААТ также регистрируются при активно прогрессирующих злокачественных опухолях, особенно с метастазами в печень.

#### *Снижение содержания ААТ.*

#### Врожденный дефицит ААТ.

Выработка ААТ печенью контролируется множественными аллелями (известно более 70), которые экспрессируются кодоминантно. При дефиците ААТ возникает неспособность перемещать синтезируемый ААТ из цитоплазмы гепатоцита в сыворотку. Во всем мире известно более 3,5 миллионов случаев дефицита ААТ. Врожденный дефицит ААТ сочетается с ювенильной базальной эмфиземой легких, хронической обструктивной болезни легких с развитием эмфиземы у людей в возрасте 20–40 лет, муковисцидозом. Это прежде всего связано с отсутствием ингибирующего действия ААТ на эластазу лейкоцитов, которая повреждает стенки альвеол. Дефицит ААТ также проявляется различными формами повреждения печени в виде продолжительной желтухи новорожденных, включая ранние холестазы, гепатита неясной этиологии у новорожденных и детей дошкольного возраста. У 1–

2% больных развивается цирроз печени.

Необходимо отметить, что риск цирроза и рака печени повышен у мужчин, гомозиготных по признаку дефицита ААТ, но не у женщин. Гетерозиготные мужчины больше предрасположены к хронической обструктивной болезни легких с развитием эмфиземы, качественно сходной с таковой у гомозигот, но в более позднем возрасте.

Диагноз дефицита ААТ предполагают при отсутствии  $\alpha$ 1-полосы на электрофореграмме белков сыворотки и подтверждают количественным определением ААТ в сыворотке. Дополнительным исследованием при дефиците ААТ является измерение концентрации преальбумина сыворотки. Получение пониженных значений преальбумина используется в этом случае как чувствительный индикатор нарушения функции печени (см. раздел 3.6, часть I).

#### Приобретенный дефицит ААТ.

Встречается при нефротическом синдроме, гастроэнтеропатии с потерей белка, острой фазе термических ожогов. Снижение ААТ в крови может быть у больных вирусным гепатитом вследствие нарушения его синтеза в печени. Повышенное расходование этого гликопротеида при респираторном дистресс-синдроме, остром панкреатите, коагулопатиях также приводит к снижению его содержания в крови.

### **3.2 Альфа-1-кислый гликопротеин (ААГ)**

Альфа1-кислый гликопротеин (ААГ), или орозомукоид, является гликопротеином, с молекулярной массой 40 kDa, главным образом синтезируемым печенью. Из всех плазменных белков ААГ имеет самую низкую изоэлектрическую точку (2.7) и самое высокое содержание углеводов (45%). ААГ модулирует влияние селектина на приток лейкоцитов к местам воспаления. ААГ подавляет иммунореактивность, изменяет адгезивность тромбоцитов, связывает гормоны и лекарственные препараты, обладающие основными свойствами. Является белком острой фазы воспаления, уровни которо-

го повышаются в 2-3 раза в течение реакции острой фазы (раздел 4, часть II).

*Референтный диапазон: 0,5 – 1,2 г/л (50 – 120 мг/дл).*

Определение ААГ используется для диагностики острых воспалительных состояний (раздел 4, часть II).

*Увеличение содержания ААГ наблюдается при:*

- бактериальных инфекциях и воспалении;
- травме, в том числе хирургической;
- опухолях;
- ревматоидном артрите;
- системной красной волчанке;
- болезни Крона;
- инфаркте миокарда.

Исследование ААГ в динамике позволяет оценить течение воспалительного процесса, при оперативном лечении опухолей – диагностировать рецидив. Поскольку уровень орозомиукоида в крови увеличивается при воспалительных процессах, он способен связывать повышенное количество принимаемого больным лекарственного средства, вследствие чего может возникать расхождение между фармакологическим эффектом и уровнем препарата в крови.

Вместе с гаптоглобином ААГ используют для выявления гемолиза. Так, повышение уровня орозомиукоида при нормальном уровне гаптоглобина указывает на реакцию острой фазы с умеренным гемолизом.

*Снижение содержания ААГ наблюдается при:*

- тяжелых поражениях печени;
- гастроэнтеропатиях с потерей белка;
- нефротическом синдроме;
- в раннем детском возрасте;
- при беременности (в ранние сроки);
- приеме антимикробных препаратов, эстрогенов, оральных контрацептивов.

### 3.3 Антистрептолизин О

Антистрептолизин О (АСЛ-О) представляет собой антитела к стрептолизину (антигену  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А).

*Референтные пределы АСЛ-О: младше 14 лет – менее 150 ЕД/мл; старше 14 лет – менее 200 ЕД/мл.*

Антистрептолизин О является маркером стрептококковой инфекции в организме: его уровень повышается через 1 неделю после инфекции, достигает пика через 3–5 недель и снижается через 6–12 мес. Стойкое повышение уровня связано с развитием ревматизма. В период реконвалесценции показатель ниже, чем в острый период, поэтому может использоваться для наблюдения за динамикой течения, оценки степени активности ревматического процесса. Максимальную диагностическую и прогностическую ценность имеет серийное исследование (с интервалом около 1 недель). Используют при дифференциальной диагностике ревматизма с ревматоидным артритом, при котором степень повышения АСЛ-О значительно меньше. Титр АСЛ-О может быть повышен и у здоровых носителей стрептококка.

*Увеличение содержания:*

- ревматизм (уровень повышен у 85% пациентов с острой ревматической лихорадкой);
- заболевания стрептококковой этиологии (рожа, отиты, скарлатина, ангина, хронический тонзиллит, пиодермия, остеомиелит) и связанные с ними осложнения (ревматизм, гломерулонефрит, миокардит).

### 3.4 Бета-2-микροглобулин

Бета-2-микροглобулин – одиночная полипептидная цепь (99 аминокислот) с молекулярной массой 11,8 kDa. Бета-2-микροглобулин – структурный компонент молекул класса I HLA (Human Leucocyte Antigens – человеческих лейкоцитарных антигенов), которые присутствуют в переменных количествах на поверхности ядерных клеток, особенно лимфоцитов и моноцитов. Бета-2-микροглобулин нековалентно связывается с тяжелой цепью антигенов с

тяжелой цепью класса I МНС (Major Histocompatibility Complex – главного комплекса гистосовместимости) на поверхности клетки, формируя полную молекулу HLA.

Благодаря своему небольшому размеру  $\beta$ -2-микроглобулин быстро выводится из кровотока исключительно через почки (полупериод жизни 40 минут) и 99,8% реабсорбируется проксимальными канальцами и катаболизируется до аминокислот. Поэтому нарушение клубочковой фильтрации вызывает повышение  $\beta$ -2-микроглобулина в сыворотке, а повреждение канальцев ведет к увеличению  $\beta$ -2-микроглобулина в моче.

Бета-2-микроглобулин – используется для оценки скорости клубочковой фильтрации и функции почечных канальцев, особенно тубулотоксических эффектов различных веществ, типа тяжелых металлов кадмия и свинца.

Бета-2-микроглобулин является полезным тестом для контроля пациентов с пересаженной почкой, его повышение является ранним признаком отторжения трансплантата.

Вследствие своей связи с иммунной функцией  $\beta$ -2-микроглобулин также является маркером таких болезней, как ВИЧ-инфекция и миелома.

*Референтный диапазон: у взрослых до 60 лет: 0,8 – 2,4 мг/л; старше 60 лет: 1,1 – 3,0 мг/л.*

### **3.5 Гаптоглобин**

Гаптоглобин – гликопротеин плазмы крови, основная его гаптоглобина – связывание свободного гемоглобина при внутрисосудистом гемолизе, что предохраняет организм от потери железа.

Различают три наследственных фенотипа гаптоглобина: гаптоглобин 1–1, 2–1, 2–2. Первая форма представляет собой мономер с молекулярной массой 85 000 Da, две другие – полимеры с варьирующей, но гораздо большей массой. Гаптоглобин 1–1 состоит из 4 полипептидных цепей: 2 лёгких –  $\alpha$ -цепи и 2 тяжёлых –  $\beta$ -цепи, соединённых между собой дисульфидными мостиками.

Гаптоглобин выполняет защитную функцию, образуя комплексы с белками, освобождаясь при распаде клеток, является ингибитором катепсинов, транспортирует витамин В<sub>12</sub>. Комплекс «гемоглобин-гаптоглобин» обладает высокой пероксидазной активностью, тормозит перекисное окисление липидов.

Референтные значения уровней гаптоглобина в крови представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Референтные пределы концентрации гаптоглобина в сыворотке крови

<b>Возраст</b>	<b>Концентрация, г/л</b>
Новорожденные	0,5 – 4,8
6 мес – 16 лет	2,5 – 14
16 – 60 лет	1,5 – 2,0
Более 60 лет	3,5 – 17,5

#### *Увеличение содержания*

Гаптоглобин относится к белкам острой фазы (см. раздел 4, часть II). Повышение его концентрации в крови происходит вследствие стимуляции интерлейкинами клеток печени. В острой фазе воспаления концентрация гаптоглобина в сыворотке увеличивается до 3 раз в течение 48 ч. Однако необходимо отметить, что концентрации гаптоглобина в крови не столь закономерны как других белков острой фазы. Это обусловлено тем, что при гемолизе *in vivo*, довольно часто сопровождающем острофазовые процессы, гаптоглобин селективно связывается со свободным гемоглобином плазмы, что приводит к снижению его содержания в крови. Поэтому суммарным результатом может быть повышение, снижение или сохранение нормальной концентрации этого белка. Для исключения влияния гемолиза на результаты определения гаптоглобина их необходимо сопоставлять с данными исследования хотя бы ещё одного реактанта острой фазы.

Основные заболевания и состояния, приводящие к повышению концентрации гаптоглобина в сыворотке крови, аналогичны приведённым для оро-

зомукоида (см. раздел 3.2, часть I). Повышаясь при воспалительных и некробиотических процессах, гаптоглобин отражает степень деструкции соединительной ткани (коллагенозах, ревматизме, сепсисе, остром инфаркте миокарда, пневмониях, опухолях). Наличие злокачественных опухолей некоторых локализаций (рак молочной железы, желудочно-кишечного тракта, гениталий, лёгкого и др.) также вызывает повышение содержания гаптоглобина в крови. Возможны изменения относительного содержания типов гаптоглобина в сыворотке крови больных раком гениталий и молочной железы (преобладание гаптоглобина 1–1 при злокачественных опухолях молочной железы и в снижении содержания гаптоглобина 2–2 при раке шейки матки).

Кроме того, повышение содержания гаптоглобина в крови наблюдают при холестазах, лечении глюкокортикоидами.

#### *Снижение концентрации*

Снижение концентрации гаптоглобина выявляют при:

- всех видах гемолиза *in vivo* – аутоиммунном, изоиммунном, механическом (искусственные клапаны сердца, травмы и др.);
- острых и хронических заболеваниях печени;
- неэффективном эритропоэзе (дефицит фолиевой кислоты, гемоглобинопатии);
- дефектах мембраны эритроцитов или метаболизма (дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы); увеличении селезёнки.

При нефротическом синдроме степень снижения концентрации гаптоглобина в крови зависит от его фенотипа. При гаптоглобине 1–1, молекулярная масса которого относительно невелика, концентрация гаптоглобина снижается вследствие его потерь с мочой. При других типах гаптоглобина (с более высокой молекулярной массой) потери с мочой практически не происходит и его концентрация в крови не снижается.

### **3.6 Преальбумин**

Преальбумин, или транстиретин (молекулярная масса 55 kDa), состоит

из четырех идентичных субъединиц. Относится к группе белков-переносчиков. Преальбумин функционирует как транспортный белок для тироксина. Он также переносит витамин А в присутствии ретинол-связывающего белка, таким образом предотвращая его потерю через почки. При нормальных условиях приблизительно 50–70% преальбумина комплексованы с ретинол-связывающим белком. В преальбумине обильно представлена аминокислота триптофан, а отношение заменимых аминокислот к незаменимым – одно из самых высоких среди всех белков в организме. Синтез преальбумина происходит в гепатоцитах и сосудистом сплетении, стимулируется глюкокортикоидами, анаболическими стероидами и андрогенами и угнетается эстрогенами.

*Референтный диапазон: 0,20–0,40 г/л (20–40 мг/дл).*

Преальбумин катаболизируется в почках, имеет период полужизни в плазме приблизительно 2,5 дня, небольшой пул в сыворотке крови и высокую чувствительность к дефициту белков и характеру лечения. Пациенты с острым повреждением почек (*acute kidney injury*) могут иметь повышенный уровень преальбумина в сыворотке крови, что объясняется ролью почек в его катаболизме. Преальбумин – очень чувствительный отрицательный белок острой фазы воспалительных процессов (см. раздел 4, часть II), при которых его концентрация в сыворотке крови снижается до уровня менее 20% нормы. Его содержание также снижается при недостаточности в питании (белков и калорий), циррозе, печёночной недостаточности и хронических заболеваниях печени. В связи с этим, для того чтобы дифференцировать воспалительное снижение уровня преальбумина от нарушения статуса питания, необходимо одновременно определять концентрацию преальбумина и еще одного острофазового белка (например, С-реактивного белка или орозомукоида). Определение уровня преальбумина очень полезно у тяжелых больных реанимационных отделений в начале парентерального искусственного питания и при мониторинге реакции на такую терапию. Адекватная пищевая поддержка должна быть отрегулирована таким образом, чтобы уровень преальбумина в крови

повышался примерно на 5 мл/л. Повышение уровня преальбумина в крови менее 0,2 г/л в течение 1 недели указывает на неадекватную поддержку. Концентрация сывороточного преальбумина выше 1,1 г/л – та величина, которая должна быть получена у любого пациента при переводе его с парентерального питания на энтеральное или питание через рот. Если уровень преальбумина при парентеральном искусственном питании не повышается или остается ниже 1,1 г/л на фоне корректировки питания, то необходимо пересмотреть способ питания, количество питательных веществ или искать осложнения основного заболевания.

Наряду с перечисленными индикаторами, позволяющими оценить степень тяжести белковой недостаточности, простым и информативным показателем выступает определение абсолютного количества лимфоцитов в крови. По их содержанию можно в общих чертах охарактеризовать состояние иммунной системы, выраженность супрессии которой коррелирует со степенью белковой недостаточности. При недостаточности белково-калорийного питания число лимфоцитов в крови часто бывает ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ . Количество лимфоцитов  $0,8-1,2 \times 10^9/\text{л}$  указывает на умеренный дефицит питания, а ниже  $0,8 \times 10^9/\text{л}$  – на тяжелое нарушение. Заметная абсолютная лимфопения при отсутствии других причин иммунодефицита позволяет клиницисту предположить недостаточное питание.

Критерии недостаточности питания (дефицит белков и калорий) приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Лабораторные критерии недостаточности питания

Показатель	Степень недостаточности питания		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35–30	30–25	<25
Преальбумин, г/л	–	1,5–1,0	<1,0
Трансферрин, г/л	2–1,8	1,8–1,6	<1,6
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8–1,2	0,8–1,2	<0,8

### 3.7 Церулоплазмин

Церулоплазмин – синего цвета  $\alpha_2$ -гликопротеин, который связывает 90–95% меди плазмы и содержит 6 или 7 ионов меди на молекулу, включающиеся в нее в процессе синтеза. Он играет существенную роль в метаболизме как железа, так и меди. Церулоплазмин синтезируется в печени как одиночная цепь с массой 132 kDa. Он также обильно экспрессируется в определенных популяциях глиальных клеток в мозге. Церулоплазмин транспортирует медь к содержащим медь ферментам в крови и играет существенную роль в регулировании окислительно-восстановительного потенциала, транспорта и утилизации железа. Индивидуумы с наследственным дефицитом церулоплазмينا имеют значительные накопления железа в большинстве тканей, что подчеркивает важную роль церулоплазмينا в нормальном высвобождении железа из клеток.

Железо, высвобожденное ферритином, окисляется в ион железа в присутствии церулоплазмينا и немедленно захватывается трансферрином для повторного использования, таким образом предотвращая образование реактивных разновидностей кислорода, таких как супероксид и перекись водорода. Кроме того, церулоплазмин вовлечен в окисление Fe (II) трансферрина для образования Fe (III) трансферрина. Церулоплазмин также обладает антиокислительным действием, которое предотвращает окисление липидов в мембране клетки через ее ферроксидазную активность и может модулировать функцию эндотелиальной синтазы окиси азота, регулируя NO-зависимое расслабление сосудов.

*Референтный диапазон:* дети <5 дней: 0,05 – 0,40 г/л; взрослые 0,20 – 0,60 г/л.

Важнейшую роль определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови играет для диагностики болезни Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дегенерация). В основе заболевания лежит генетический дефект синтеза белка медь-транспортирующей АТФ-азы В типа в печени. АТФ-аза В типа определяет транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее вы-

деление с лизосомами в желчь. У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова отмечается значительное снижение экскреции меди с желчью, что приводит к ее накоплению в гепатоците. Дефицит или полное отсутствие АТФ-азы В-типа, определяющей транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение лизосомами в желчь, сопровождается нарушением процесса включения меди в церулоплазмин. В результате содержание церулоплазмينا в сыворотке крови снижается (вследствие уменьшения его синтеза в печени), что имеет диагностическое, но не патогенетическое значение. У больных в плазме резко снижена концентрация церулоплазмينا ( $<0,2$  г/л) и в меньшей степени еще одного белка, участвующего в метаболизме меди, — цитохромоксидазы.

Ген болезни Вильсона-Коновалова назван А TR7В и локализован в 13-й хромосоме. В мире распространенность болезни Вильсона-Коновалова составляет 30 больных на 1 млн. человек, а носителями патологического гена в среднем являются 1 человек на 90. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный.

При недостаточности церулоплазмينا в плазме ионы меди быстро выходят во внесосудистое пространство (содержание меди в крови снижается). Они проходят через базальные мембраны почек в гломерулярный фильтрат и выводятся с мочой или накапливаются в тканях (например, в роговице глаза). Для проявления клинических признаков заболевания особое значение имеет степень накопления меди в центральной нервной системе. Недостаточность ионов меди в крови приводит к повышению их резорбции в кишечнике, что еще больше способствует ее накоплению в организме с последующим повреждением органов и тканей. В наибольших количествах медь откладывается в печени и базальных ганглиях головного мозга, а также почечных канальцах. В клинической картине болезни симптомы поражения печени обычно появляются первыми. Патологический процесс в печени (гепатит) развивается, приводя через несколько лет к хронической печеночной недостаточности. В ткани мозга появляются полости и дегенеративные изменения не только в

базальных ганглиях, но и в коре головного мозга, особенно в лобных долях. Неврологические симптомы чаще всего начинают отмечаться с 6–8-летнего возраста. Появляются двигательные нарушения и отклонения в психике. Движения рук напоминают взмахи крыльев птицы. Могут возникнуть психические отклонения, задержка умственного развития. Поражение почек проявляется развитием почечного канальцевого ацидоза, усиленной потерей с мочой аминокислот, неорганического фосфора, глюкозы (глюкозурия). Болезнь обычно прогрессирует медленно. Снижение уровня церулоплазмينا в крови выявляют у 97% пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова.

Выделяют три основные формы болезни Вильсона-Коновалова:

- славянская – характеризуется сравнительно поздним началом и преимущественно неврологической симптоматикой, концентрация церулоплазмينا в плазме снижена;
- ювенильная – проявляется печеночными нарушениями, концентрация церулоплазмينا в плазме снижена;
- атипичная – редкая форма заболевания, у гетерозигот содержание церулоплазмينا в плазме снижено не менее чем в 2 раза.

В дифференциально-диагностическом плане необходимо помнить, что низкие уровни церулоплазмينا в сыворотке крови могут быть выявлены также при нефротическом синдроме (потеря белка с мочой), заболеваниях желудочно-кишечного тракта (нарушение всасывания аминокислот), тяжелых заболеваниях печени (в 23% случаев) вследствие нарушения его синтеза, заболеваниях центральной нервной системы (у 15% пациентов).

Церулоплазмин выступает белком острой фазы (см. раздел 4, часть II) (период полураспада 6 суток), поэтому возрастание его уровня наблюдается у больных с острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, циррозом печени, гепатитами, инфарктом миокарда, системными заболеваниями, лимфогранулематозом. Повышение уровня церулоплазмينا может быть отмечено у больных шизофренией.

Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови увеличивается при

злокачественных новообразований различной локализации (рак легкого, молочной железы, шейки матки, желудочно-кишечного тракта) в 1,5–2 раза, достигая более значительных величин при большой распространенности процесса. Успешное химио- и лучевое лечение сопровождается снижением уровня церулоплазмينا вплоть до нормального уровня. При неэффективности комбинированной терапии, а также при прогрессировании заболевания, содержание церулоплазмينا остается высоким.

### 3.8 Цистатин С

Цистатин С – белок с молекулярной массой 13,4 kDa, который обладает следующими характеристиками:

- с постоянной скоростью синтезируется всеми ядродержащими клетками;
- обнаруживается во всех биологических жидкостях в достаточно высоких концентрациях;
- свободно фильтруется через клубочковую мембрану;
- метаболизируется в почках;
- не секретируется проксимальными почечными канальцами.

Относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ. Ингибиторная активность цистатина С необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем торможения активностей протеиназ, которые являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ он блокирует их активность и, тем самым, деградацию внеклеточного матрикса, ими осуществляемую и, таким образом, стимулирует синтез или распад внеклеточных структур, например, в стенках сосудов (атеросклероз), или при ремоделировании миокарда (сердечная недостаточность, острый коронарный синдром).

Сывороточные уровни цистатина С обуславливают:

- постоянная скорость синтеза, практически не зависящая от возраста, пола, веса;
- постоянная скорость его выведения из организма, которая зависит пре-

имущественно от ренальных функций;

- повышение его уровней из-за ренальной патологии;
- повышение синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах.

*Референтные значения:*

<i>Дети</i>	<i>0-3 месяцев</i>	<i>0,8–2,3 мг/л</i>
	<i>4-12 месяцев</i>	<i>0,7–1,5 мг/л</i>
	<i>1-17 лет</i>	<i>0,5–1,3 мг/л</i>
<i>Взрослые</i>	<i>Старше 18 лет</i>	<i>0,5–1,0 мг/л</i>
	<i>До 50 лет</i>	<i>0,55–1,15 мг/л</i>
	<i>Старше 50 лет</i>	<i>0,63–1,44 мг/л</i>

Применение цистатина С в лабораторной диагностике обусловлено тем, что он является:

- высокочувствительным и точным эндогенным маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и тем самым, – патологии почек, по своей чувствительности сильно превосходящий креатинин. Цистатин С позволяет диагностировать самые ранние изменения СКФ (например, гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации), а также отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии острого повреждения почек;
- маркером ренальной функции у гериатрических пациентов;
- высокочувствительным маркером сердечно-сосудистых событий, независимым от таких кардиомаркеров, как кардиальные тропонины, натрийуретические пептиды, С-реактивный белок и др.;
- идеальным педиатрическим маркером СКФ. Уровни цистатина С не зависят от возраста, он не проходит через плаценту. При этом возможно внутриутробное и неонатальное измерение.

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках, тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью следующих формул вычислить СКФ:

- Для взрослых:

$$\text{СКФ} = 91,62 \times \text{Цистатин С}^{-1,123}$$

- Для детей (<14лет)

$$\text{СКФ} = 84,69 \times \text{Цистатин С}^{-1,680} \times 1,384$$

Повышенные концентрации цистатина С, являются индикатором пре-клинических форм заболеваний почек, связанных с риском сердечно-сосудистых заболеваний и предиктором их неблагоприятных исходов. В то время как сывороточный креатинин повышается через 24-48 часов после отказа ренальной функции, содержание цистатина С в сыворотке и/или в моче повышается через 6-8 часов после начала развития острого повреждения почек.

Так, многочисленные исследования показывают, что повышенные уровни цистатина С связаны с повышением риска летальности и такими сердечно-сосудистыми событиями, как инфаркт миокарда, ишемический инсульт, сердечная недостаточность, а так же с заболеваниями периферических артерий и метаболическим синдромом. При этом в большинстве исследований было обнаружено, что цистатин С и в этих случаях как предиктор превосходит креатинин.

Повышение сердечно-сосудистого риска, связанного с повышением сывороточного цистатина С, особенно характерно для лиц пожилого возраста, у которых, как правило, происходит ежегодное снижение СКФ. Причем такое снижение значений СКФ является независимым фактором риска повышенной смертности. Так, установлено, что лица не имевшие хронической болезни почек, но с высокими уровнями цистатина С имели повышенный риск неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых событий (инсульты, сердечную недостаточность, заболевания коронарных артерий, и 50%-ную вероятность летальности). Особую ценность цистатин С имеет для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий среди лиц с нормальными значениями СКФ и креатинина и поэтому неправомерно включаемых в категорию с низкими уровнями риска сердечно-сосудистых заболе-

ваний и хронической болезни почек.

Установлена линейная зависимость между повышением цистатина С и тяжестью ишемии у пациентов с заболеваниями коронарных артерий. Так, однократное измерение цистатина С существенно улучшает раннюю стратификацию рисков у пациентов с подозреваемым или подтвержденным острым коронарным синдромом без подъема ST-сегмента. При этом клиническая значимость определения цистатина С для стратификации коронарных рисков особенно увеличивается при сочетанном применении с NT-proBNP, тропонидами и высокочувствительным С-реактивным белком.

### **3.9 Остеокальцин**

Остеокальцин (ОК) – гидроксипатит-связывающий белок, состоящий из 49 аминокислот, синтезируется остеобластами и одонтобластами и, в меньшей степени, гипертрофированными хондроцитами. Связывает кальций и гидроксипатит с высокой аффинностью. Остеокальцин – самый обильный неколлагеновый белок в костях и дентине зубов, включая 1–2% общего содержания белка в костях. В процессе формирования кости большая часть ОК включается в матрицу кости, но 10–30% высвобождается в кровь, где он может быть измерен как чувствительный маркер формирования кости. Остеокальцин метаболизируется главным образом в почке и в меньшей степени – в печени, полупериод его жизни в кровотоке – около 5 минут. Выработка ОК зависит от 1,25-дигидроксивитамина D, витамина К и витамина С.

Циркуляция ОК непостоянна, поскольку он содержит участок тройного расщепления у аминокислот 43–45, что приводит к образованию многочисленных иммунореактивных форм, которые могут быть обнаружены различными иммунологическими методами исследования. У человека циркулирующими формами остеокальцина, лучше всего отражающими формирование кости, является неповрежденная молекула остеокальцина и большой N-терминальный фрагмент среднего региона, который называют N-MID-остеокальцин (1-43). Вследствие короткого полупериода жизни в крови (5

минут), измерение ОК отражает, прежде всего, новый синтез белка (частично также и резорбцию) и является ценным инструментом для оценки метаболизма костей скелета. Будучи уникальным продуктом остеобластов, он также характеризует активность клетки, ответственной за формирование кости.

Сывороточный ОК быстро распадается в результате протеолитического расщепления и неповрежденные пептиды и фрагменты ОК различных размеров сосуществуют в кровотоке, создавая картину гетерогенности фрагментов остеокальцина в сыворотке. Остеокальцин (1-43) более устойчив, чем интактный ОК, со снижением значений интактного ОК в сыворотке после повторных циклов замораживания/оттаивания или после длительного хранения.

Остеокальцин, измеренный в динамике, рассматривается как прогностический индикатор прогрессии болезни кости.

*Повышенные уровни ОК могут встречаться при:*

- остеомалации, остеодистрофии;
- болезни Педжета;
- несовершенном остеогенезе, переломах костей, метастазах в кости;
- остеопорозе после менопаузы из-за увеличенного или уменьшенного оборота кости;
- гипертиреозе, первичном и вторичном гиперпаратиреозе, акромегалии и почечной остеодистрофии.

*Уменьшенные уровни остеокальцина наблюдаются при:*

- гипотиреозе;
- гипопаратиреозе;
- гиперкортицизме (болезнь и синдром Иценко-Кушинга) или длительной терапии глюкокортикоидами;
- болезни печени (первичный билиарный цирроз)
- дефиците соматотропина;
- рахите.

*Референтные значения:*

Тест для интактного остеокальцина (1-49) (нг/мл или мкг/л):

- мужчины: 2,7 – 25,0 мкг/л;
- женщины (до менопаузы): 4,4 – 17,0 мкг/л;
- женщины (после менопаузы): 3,6 – 28 мкг/л.

Тест для интактного остеокальцина (1-49) и срединного фрагмента (1-43):

- мужчины: 3,3 – 40,0 мкг/л;
- женщины (до менопаузы): 5,0 – 31,0 мкг/л;
- женщины (после менопаузы): 9,0 – 47,0 мкг/л.

### 3.10 Трансферрин

Трансферрины – обширное семейство железо-связывающих белков. Трансферрин в сыворотке – гликопротеин с молекулярной массой 79,6 kD, имеющий многочисленные изоформы. Трансферрин состоит из одиночного сплетенного полипептида (679 аминокислот) с 19 бисульфидными мостиками. Трансферрин транспортирует железо в плазме между желудочно-кишечным трактом и органами, хранящими железо (печень, селезенка и костный мозг), и гемопозитическими тканями. Менее 0,1% железа в организме связано с трансферрином. Каждая из двух гомологичных областей может связать один атом железа, то есть максимум два  $Fe^{3+}$  иона транспортируются к клеткам рецепторами трансферрина.

Другой важный член семейства генов трансферрина у человека – лактоферрин. Это – белок с массой 78 kDa, найденный в молоке, являющийся главным компонентом молозива. По сравнению с трансферрином, его железо-связывающая аффинность больше приблизительно в 300 раз.

Концентрации трансферрина используются для оценки содержания железа. Благодаря точному молярному отношению связывания железа трансферрином, измерение общей железо-связывающей способности (ОЖСС) было заменено количественным определением трансферрина. Измерение насыщенности трансферрина, т. е. отношение железа к концентрации трансферрина, выраженное в процентах, является самым точным индикатором постав-

ки железа в костный мозг. При дефиците железа степень насыщенности трансферрина – чрезвычайно чувствительный индикатор функционального истощения содержания железа (см. раздел 6, часть II).

ОЖСС (мкмоль/л) = Трансферрин (г/л) x 25,12 (мкмоль/г);

Насыщенность трансферрина(%)=Железо(мкмоль/л)/ОЖСС(мкмоль/л)x100;

или:

Насыщенность трансферрина (%)=3,98x[Железо(мкмоль/л)/Трансферрин (г/л)].

Клетки с высокой потребностью в железе имеют много мембранных рецепторов для железо-трансферринового комплекса (см. раздел 3.11, часть I). Внутриклеточное железо требуется для деления клетки, потому что синтез рибонуклеотид-редуктазы нуждается в железе. Этот фермент катализирует один из первых шагов, ведущих к синтезу ДНК. Трансферрин связывает железо с очень высокой константой диссоциации – приблизительно  $10^{22}$  моль/л<sup>-1</sup>. Связывание ионов  $Fe^{3+}$  требует аниона (обычно карбонат), который служит связывающим лигандом между железом и белком. Уменьшение pH ниже 7 присоединяет протон к иону карбоната и все более и более ослабляет связывание.

Трансферрин синтезируется главным образом в печени, хотя клетки ретикулоэндотелия также вносят свой вклад, и синтез коррелируется с потребностью организма в железе и его запасами. Синтез стимулируется эстрогенами, кортикостероидами и низкой концентрацией железа. Полупериод жизни трансферрина – обычно приблизительно 10,5 дня.

Два N-связанных олигосахарида на трансферрине – гликаны типа комплексов, состоят из сиализированных биантеннальных (85%) и триантеннальных (15%) цепей. Число сиаловой кислоты на молекулу трансферрина, как правило, от 4 до 6, обычно – 4 остатка. Варианты гликозилирования трансферрина образуются при различных состояниях. У пациентов, страдающих от алкоголизма, в цепях углевода отсутствуют от двух до четырех концевых сахаридов, включая отрицательно заряженную сиаловую кислоту,

в то время как нейтральный N-ацетил-глюкозамин и галактоза сохраняются. Эти дисиало-, моносиало- и асиало-трансферрины известны как «углеводдефицитные трансферрины». Разработано несколько аналитических процедур для измерения их уровня в сыворотке как маркера потребления алкоголя. Есть также сообщения, описывающие изоформы трансферрина с очень низкими уровнями содержания, которые являются полностью свободными от углевода и рассматриваются как важные индикаторы алкоголизма.

Трансферрин является также отрицательным белком острой фазы, и его концентрация в плазме низка при воспалительных и зокачественных болезнях. Снижение уровней трансферрина наблюдается также при энтеропатиях с потерей белка, недоедании и нефротическом синдроме, при расстройствах синтеза гемоглобина, например, при порфирии, талассемии.

*Референтные величины трансферрина представлены в таблице 6.*

Таблица 6 – Референтные величины содержания трансферрина в сыворотке

Возраст	Содержание трансферрина	
	мг/дл	г/л
Новорожденные	130-275	1,30-2,75
Взрослые	200-320	2,00-3,20
Беременные	305	3,05

### 3.11 Растворимый рецептор трансферрина

Трансферрин не может проникнуть в клетку и доставить в нее железо, пока он не захвачен мембранным белком, который связывает трансферрин и усваивает его. Этот специфический мембранный рецептор называют рецептором трансферрина (TfR). Функциональный TfR, находящийся на мембранах клеток, состоит из двух идентичных мономеров, связанных через бисульфидный мостик, с образованием молекулы массой 190 kDa.

Каждый рецептор связывает две молекулы трансферрина, насыщенного железом. Фактически все клетки, кроме зрелых эритроцитов, имеют TfR на своей поверхности, с наибольшим количеством в эритроците, плаценте и пече-

ни. У здорового взрослого человека около 80% TfR находится в эритроидном костном мозге. Плотность рецепторов на пролиферирующих клетках связана с доступностью железа: потеря железа снижает количество TfR. Таким образом, общая масса клеточных TfR зависит и от количества эритроидных предшественников в костном мозге, и от числа TfR на клетку, которое, в свою очередь, является функцией содержания железа в клетке. Комплекс рецептора трансферрина и двух трансферринов усваивается как эндосома вместе с другим белком, переносчиком ионов двухвалентных металлов. Внутриклеточный pH в эндосоме понижен примерно до pH 5,5. При этом слегка кислом pH аффинность трансферрина к железу существенно уменьшена, и ионы  $Fe^{3+}$  высвобождаются и превращаются в ионы  $Fe^{2+}$  с помощью пока еще неизвестного механизма. Белок переносчик ионов двухвалентных металлов продвигает железо из эндосомы в цитозоль, в то время как TfR с трансферрином возвращается на мембрану клетки, где трансферрин высвобождается.

Усеченная форма связанного с мембраной TfR, **называемая растворимым рецептором трансферрина (sTfR)**, является гликопротеином с массой около 85 kDa и обнаруживается в плазме в результате выброса TfR. Растворимый TfR образуется путем протеолиза, опосредованного связанной с мембраной сериновой протеазой, и находится на поверхности экзосом внутри мультивезикулярного тельца до экзоцитоза. Концентрации sTfR в плазме пропорциональны общей сумме экспрессии TfR клетками и, следовательно, отражают состояние эритропоэза и функциональный дефицит железа.

Повышение sTfR наблюдается при:

- дефиците железа;
- увеличении эритропоэза;
- миелодисплазии;
- мегалобластной анемии;
- гемоглобинопатии (талассемии);
- в ответ на лечение эритропоэтином.

Уровень sTfR не зависит от пола, ежедневная внутрииндивидуальная и

общая биологическая вариации показателей sTfR очень низкие. Уровни sTfR выше у детей, особенно у младенцев, чем у взрослых. При беременности уровни sTfR увеличиваются с гестационным сроком и возвращаются к нормальным значениям спустя 5 – 12 недель после родов. У доноров крови значения sTfR могут быть немного повышены.

*Референтный диапазон: дети: <16 лет: 1,5–3,0 мг/л; взрослые: мужчины: 2,2–5,0 мг/л; женщины до менопаузы 1,9–4,4 мг/л.*

### 3.12 Ферритин

Ферритин - главный белок хранения запасов железа для синтеза гемоглобина. Белок апоферритин без железа имеет молекулярную массу около 450 kDa. Он состоит из белковой оболочки, насчитывающей 24 субъединицы, расположенные вокруг ядра железистого гидрофосфата. Каждая субъединица относится либо к подтипу Н (тяжелый, или сердечный, 21 kDa), либо – L (легкий, или печеночный, 19 kDa). Тяжелая цепь характеризуется ферроксидазной активностью, которая ответственна за окисление  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ . Легкая цепь содержит более заряженные аминокислоты, участвующие в стабилизации оболочки и, вероятно, в усилении железосодержащего ядра.

Существует также плацентарный ферритин, называемый «иммуномодуляторным ферритином плаценты» (PLIF), где последние 65 аминокислот С-терминала Н-субъединицы заменены на цепь из 48 аминокислот, проявляющих цитокиноподобную активность. Увеличенные уровни PLIF были найдены при карциномах грудных желез. Ферритин имеет форму сферы, внутри которой хранится железо. Химически железо включено как минерал ферригидрит  $[FeO(O)]_8 [FeO(H_2PO_4)]$ , который присоединен к внутренней стенке сферы. Каждая молекула ферритина имеет потенциальную способность включать до 4500 атомов железа. Ферритин синтезируется как апоферритин, и процесс хранения железа начинается с ионов  $Fe^{2+}$ , непосредственно окисляемых ферритином. Полностью детали хранения и высвобождения железа еще не понятны. Для высвобождения железа из ферритина состояние окисле-

ния должно измениться от железистого к железному. Молекулы  $Fe^{2+}$  выходят через каналы в сферической структуре. Переокисление  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  для поглощения трансферрином поддерживается церулоплазмином.

Плазма содержит, главным образом, ферритин, богатый субъединицей L-типа, представленный в печени и селезенке. Ферритин синтезируется фактически во всех соматических клетках, где он изолирует железо в растворимой форме, обеспечивая доступные запасы для синтеза железосодержащих соединений типа гемоглобина. Он присутствует в больших количествах в макрофагах и гепатоцитах для целей хранения и в эритроблестах – для метаболизма. Как в печени, так и в костном мозге в форме ферритина содержится приблизительно по одной трети запасов железа организма. Ферритин также является важным антиоксидантом, защищающим клетки от окислительного повреждения ДНК, белков, липидов свободными радикалами, образующимися в реакциях, катализируемых железом, высвобожденным от связи с ферритином.

Значения содержания ферритина в сыворотке крови представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Референтные величины содержания ферритина в сыворотке

<b>Возраст</b>	<b>Содержание ферритина нг/мл (мкг/л)</b>
Новорожденные	25-200
Дети 1 мес	200-600
Дети 2-5 мес	50-200
Дети 6 мес-15 лет	7-140
Взрослые:	
мужчины	30-300
женщины до 50 лет	10-160
женщины > 50 лет	30-300

*Повышение содержания ферритина* в сыворотке крови может быть выявлено при патологии обмена железа: при избыточном содержании железа (например, при гемохроматозе уровень ферритина выше 500 мкг/л), неэффективном эритропоэзе и в результате приема препаратов железа внутрь. Ферритин в сыворотке крови также повышается при воспалении. Он дейст-

вует как «белок острой фазы», и его уровни в плазме могут использоваться при оценке клинических состояний, не связанных с хранением железа, типа острого и хронического воспаления (легочные инфекции, остеомиелит, артрит, системная красная волчанка, ожоги), острых и хронических заболеваний с поражением печеночных клеток (алкогольное поражение печени, гепатит), злокачественных заболеваний. Поэтому значение ферритина должно быть тщательно оценено.

Использование определения ферритина для диагностики и мониторинга онкологических заболеваний основано на том, что в отдельных органах и тканях с наличием новообразований (рак молочной железы, острый миелобластный и лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, опухоли печени) происходит нарушение депонирования железа, и это приводит к увеличению ферритина в сыворотке, а также усиленному выходу его из клеток при их гибели.

### **3.13 Миоглобин**

Миоглобин – гемопротейн (молекулярная масса 17,2 kDa), состоящий из одиночной полипептидной цепи (приблизительно 153 аминокислоты). Его функцией является хранение кислорода и облегчение его транспортировки в митохондрии для окислительного фосфорилирования. Он преобладает в поперечно-полосатой мышечной ткани (скелетные и сердечная мышцы). Он составляет 2% общего мышечного белка, т. е. около 2,8 мг миоглобина на 1 г сердечной ткани.

*Референтный диапазон: мужчины: 23–72 мкг/л (нг/мл); женщины: 19–51 мкг/л (нг/мл). Комбинированное значение cut-off для мужчин и женщин: <80 мкг/л (нг/мл).*

#### *Увеличение содержания*

Вследствие небольшого размера и цитоплазматического местоположения, миоглобин – один из первых тканеспецифических маркеров, которые высвобождаются из пораженного скелетного или сердечного миоцита. Уро-

вень миоглобина в крови повышается в течение одного часа после начала болей в груди при остром инфаркте миокарда. Таким образом, частое измерение миоглобина позволяет обнаружить или исключить это состояние (см. раздел 5, часть II). Поскольку миоглобин не является специфическим маркером инфаркта миокарда, диагноз следует подтверждать более специфичными для поражения сердечной мышцы маркерами. Миоглобин выводится в неизменном виде с мочой, поэтому его концентрация в крови зависит от функций почек.

Повышение концентрации миоглобина наблюдается также при повреждении скелетных мышц. Поэтому определение уровня миоглобина в плазме крови имеет важное значение у больных с синдромом длительного сдавления, при обширных травмах мышц, наиболее частым осложнением которых выступает острое повреждение почек. Острое повреждение почек развивается вследствие массивного отложения миоглобина в почечных клубочках.

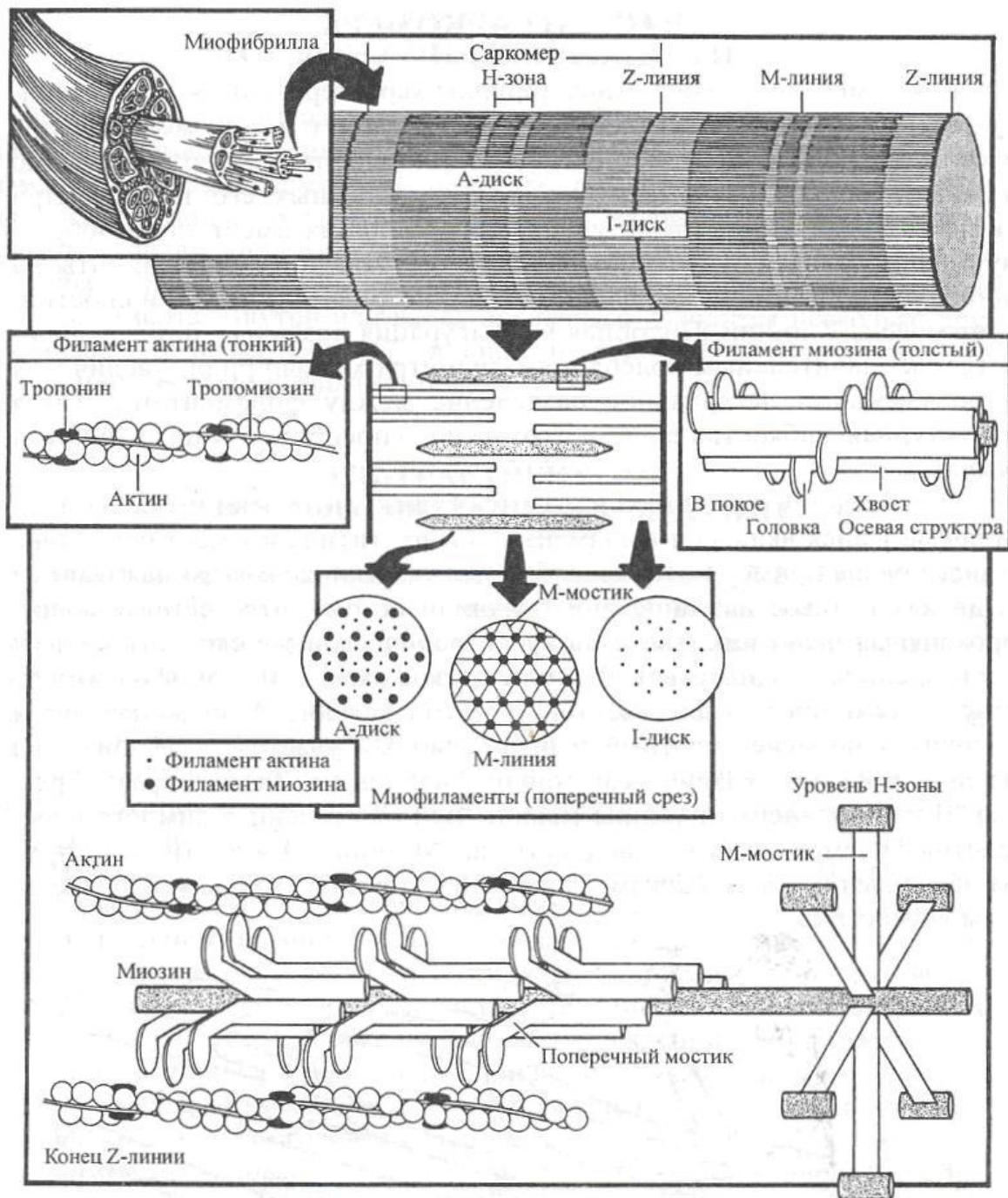
Уровень миоглобина в крови увеличивается при тяжелом электрошоке, термических ожогах, вторичной токсической миоглобинурии (болезнь Хаффа), повреждении скелетных мышц, артериальной окклюзии с ишемией мышечной массы.

*Снижение содержания:*

- наличие циркулирующих антител к миоглобину (при полиомиелите);
- ревматоидный артрит.

### **3.14 Сердечный тропонин I и сердечный тропонин T**

Комплекс тропонина – гетеромерный белок, состоящий из трех субъединиц: тропонина I (TnI, молекулярная масса 24 kDa), тропонина T (TnT, средняя молекулярная масса 35 kDa) и тропонина C (TnC, молекулярная масса 18.5 kDa), которые вместе с актином и тропомиозином образуют тонкую нить сократительной единицы поперечно-полосатого волокна мышцы (называемого "саркомером") (рисунок 1).



**Рисунок 1 - Структура саркомера**

Полосатый вид волокна мышцы возникает вследствие чередования темных А полос (А-диск) и светлых I полос (I-диск). Полосы I разделены пополам темной Z-линией. Полосы А разделены пополам зоной Н, не содержащей актина. Нити актина прикреплены к Z-линии, охватывают I-полосу и простираются к середине саркомера. В А-полосе они зажаты, как между пальцами, толстыми нитями. Отдельные молекулы гигантского белка скелет-

ных мышц небулина, также как и полимеры тропомиозина и комплекса тропонина, расположены вдоль всей длины нитей актина. Тонкие нити составляют полоса I и полоса A, за минусом области зоны H. Они преимущественно состоят из актина, тропонина и тропомиозина.

Тропонин и тропомиозин завернуты, как в оболочку, в связывающие миозин участки на молекуле актина и в ответ на кальций открывают эти участки миозину, позволяя ему связаться с тонким волокном. Волокна увенчаны на точечных концах тропомодулином, а на выступающих концах – CapZ.

Другая часть саркомера – толстое волокно – состоит, главным образом, из миозина. Головной частью миозина является участок молекулы, который прикрепится к тонким волокнам и будет сгибать их для осуществления мышечного сокращения. Толстое волокно состоит приблизительно из 400 молекул миозина, по 200 с обеих сторон линии M. Эти молекулы удерживаются в связках белком C (белок зажима), белком линии M и гидрофобными взаимодействиями самих молекул миозина.

Сокращение мышцы происходит при скольжении толстых и тонких волокон друг за другом, в результате чего длина саркомера уменьшается. Комплекс тропонина регулирует взаимодействие между толстыми и тонкими нитями и, таким образом, - сокращение сердечной и скелетных мышц.

Каждая из трех различных субъединиц - TnI, TnT, TnC - ответственна за часть функции комплекса тропонина. TnT, тропомиозин-связывающая субъединица, регулирует взаимодействие комплекса тропонина с тонкими нитями, TnI тормозит АТФ-азную активность актомиозина и TnC –  $Ca^{2+}$ -связывающая субъединица, играет главную роль в  $Ca^{2+}$ -зависимой регуляции мышечного сокращения.

TnT и TnI в сердечной мышце имеют формы, отличные от таковых в скелетных мышцах. Две изоформы TnI и две изоформы TnT экспрессируются скелетной мышечной тканью человека (skTnI и skTnT). Сердечная форма TnI (cTnI) имеет дополнительный 31 аминокислотный остаток в N-концевом терминале. Только одна тканеспецифичная изоформа cTnI описана для сер-

дечной мышцы - cTnI, тогда как, по крайней мере, четыре кардиоспецифичных изоформы TnT (cTnT) могут существовать в миокарде. Не описано ни одной кардиоспецифичной изоформы для TnC человека, cTnI экспрессируется только в миокарде. Нет и примеров экспрессии cTnI в здоровой или поврежденной скелетной мускулатуре или в других тканях, тогда как была описана экспрессия cTnT в скелетной ткани пациентов с хроническими повреждениями скелетных мышц.

Каждая из трех изоформ TnI (две скелетных – TnI-быстрой (fTnI) и TnI-медленной (sTnI) и сердечной изоформы – cTnI) кодируется отдельными генами. cTnI (молекулярная масса 24 kDa) – уникальный белок, экспрессируемый только в сердечной мышце и отличается как от fTnI, так и от sTnI (молекулярная масса 19,8 kDa) вследствие присутствия дополнительной 31 аминокислоты в регионе N-терминала. Фосфорилирование cTnI изменяет конформацию белка и модифицирует его взаимодействие с другими тропонинами, так же как и взаимодействие с анти-TnI антителами.

Будучи высвобождена в кровь пациента, значительная часть TnI модифицируется либо в фосфорилированную, либо в окисленную формы и далее может существовать как комплекс или с TnT или с TnC. Это имеет некоторое диагностическое значение, поскольку различные антитела, используемые в коммерческих иммунологических тестах, могут распознавать эти отличающиеся молекулярные формы с разной степенью специфичности. Несмотря на проблемы с некоторыми тестами на cTnI, Объединенный комитет ESC (European Society of Cardiology) по пересмотру определения инфаркта миокарда рекомендовал тропонины как маркеры выбора в оценке острого коронарного синдрома (см. раздел 5, часть II) в связи с их превосходящей чувствительностью и специфичностью при остром коронарном синдроме по сравнению с другими маркерами. Аналитическая прецизионность характеризуется степенью неточности (коэффициент вариации): при 99-ой перцентиле точка cut-off должна быть менее 10%.

Некоронарогенные заболевания сердечной мышцы (миокардиты, трав-

ма сердца, кардиоверсия) также могут сопровождаться повышением уровня TnT в крови, однако динамика изменения, характерная для инфаркта миокарда, отсутствует.

Содержание тропонинов в сыворотке может быть повышено при септическом шоке и проведении химиотерапии вследствие токсического повреждения миокарда.

Ложноположительные результаты при определении тропонинов в сыворотке могут быть получены при наличии гемолиза, у больных со значительным увеличением концентрации иммуноглобулинов в крови, острой и, особенно, хронической болезни почек, а также при хронической болезни мышц.

*Референтный диапазон: концентрация cTnI (99-ая перцентиль) у здоровых лиц, в зависимости от метода исследования, между 0,03 и 0,3 мкг/л, для cTnT <0,01 мкг/л.*

### **3.15 Высокочувствительный тропонин**

Высокочувствительные (high sensitive – hs) тесты способны определять очень низкие концентрации тропонинов в сыворотке крови, составляющие от 1 до 20 нг/л и находящиеся ниже значений, соответствующих 99-й перцентили. Следует понимать, что 99-я перцентиль – это уровень аналита, при котором 99 из 100 лиц здоровой популяции будут иметь отрицательный результат тестирования (только 1 из 100 может иметь ложноположительный результат). Традиционные тесты на кардиальный тропонин из-за низкой чувствительности не улавливают в крови тропонины ниже 99-й перцентили. Кроме того, правила Национальной академии клинической биохимии США требуют, чтобы тесты на кардиальные тропонины I или T имели оптимальную точность с коэффициентом аналитической вариации (CV) меньше 10%. Чем ниже значения CV, тем меньше отличия при повторных измерениях в одном и том же образце, тем выше точность и тем меньше ложноположительных результатов. В итоге кардиальные тропонины высокочувствительными тестами обна-

руживаются почти у 100% здоровых людей, поэтому «тропонин-отрицательных» пациентов теперь нет.

Средние нормальные уровни высокочувствительного кардиального тропонина (hs-cTn) составляют 2–5 нг/л, уровни 99-й перцентили – 14–20 нг/л, в зависимости от конкретного высокочувствительного теста. Для инфаркта миокарда характерно выявление повышения и/или снижения значений концентрации кардиального тропонина по крайней мере на одно значение больше 99-й перцентили, соответствующей верхнему референтному значению.

Возможные механизмы «нормального» высвобождения тропонина из миокарда:

- маломасштабный некроз кардиомиоцитов – наиболее распространенный механизм, который может быть вызван ишемическим воспалительным процессом, инфильтрацией, прямой травмой и токсическими причинами, включающими сепсис;
- апоптоз (запрограммированная смерть клеток);
- нормальный метаболизм миоцитов;
- высвобождение из миоцитов продуктов протеолитической деградации тропонинов;
- повышенная проницаемость клеточных мембран;
- образование и высвобождение мембранных везикул (активная секреция мембранных везикул позволяет тропонину выходить из миоцитов).

*Клиническая информативность hs-Тропонина:*

- Преди́ктор неблагоприятных кардиальных событий в общей популяции.
- Стратифицирует риски неблагоприятных исходов при стенокардии, сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома без повышения ST сегмента.
- С высокой клинической чувствительностью диагностирует инфаркт миокарда в течение 3 часов с момента проявления ишемических симптомов.
- При серийном измерении в течение первых 2-3 часов исключает инфаркт

миокарда со 100%-ным отрицательным предиктивным значением.

- Обеспечивает мониторинг терапии после перенесенного острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда.

### **3.16 Натрийуретические пептиды**

Натрийуретические пептиды (BNP и NT-proBNP) - группа нейроэндокринных гормонов, впервые описанных в 1981-1983 гг. Они регулируют кровяное давление, электролитный баланс и объем жидкостей в организме, противодействуют активности системы ренина-ангиотензина-альдостерона при управлении внутрисосудистым объемом, вызывая натрийурез и вазодилатацию. Известны три основных натрийуретических пептида:

- натрийуретический пептид А (или относящийся к предсердию) (ANP) секретируется предсердием в ответ на расширение. Молекулярная масса 16 kDa;
- натрийуретический пептид В (BNP), первоначально названный мозговым натрийуретическим пептидом, поскольку был найден в мозговой ткани свиней, вырабатывается желудочком в ответ на увеличение диастолического давления или объема. Молекулярная масса 14,5 kDa;
- натрийуретический пептид С (CNP) активно вырабатывается эндотелиальными клетками в ответ на стресс. Молекулярная масса 13 kDa.

Функции ANP и BNP:

- высвобождаются в ответ на растяжение предсердия и желудочков, соответственно, и вызывают расширение сосудов (вазорелаксирующие действие), что приводит к снижению кровяного давления;
- ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и оказывают ингибирующее влияние на симпатическую систему сердца;
- вызывают торможение секреции альдостерона корой надпочечников и секреции ренина почками;
- вызывают натрийурез и сокращение внутрисосудистого объема с эффектами, усиленными антагонизмом к антидиуретическому гормону.

Предшественник BNP, proBNP, сохраняется в секреторных гранулах миоцитов. ProBNP, состоящий из 180 аминокислот, секретируется, главным образом, левым желудочком сердца, расщепляясь при этом на физиологически активный BNP (аминокислоты 77-108) и N-терминальный фрагмент NT-proBNP (1-76 аминокислоты). BNP состоит из 32 аминокислот, с центральным кольцом из 17 аминокислот, образованным благодаря дисульфидным мостикам между двумя остатками цистеина.

Референтные значения BNP, proBNP приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Референтные значения натрийуретических пептидов

Референтный диапазон для BNP:	Клиническая информативность
<0,1 нг/л (100 пг/мл);	Дисфункция левого желудочка маловероятна.
0,1 – 0,4 нг/л (100 - 400 пг/мл)	Дисфункция левого желудочка, без увеличения объема, легочная эмболия и легочное сердце, должны быть исключены как возможные причины одышки.
> 0,4 нг/л (>400 пг/мл)	Показательно для пациентов с сердечной недостаточностью как причиной одышки.
Референтный диапазон для NT-proBNP:	
<0,125 нг/л (<125 пг/мл)	Для лиц моложе 75 лет. Для стандартной диагностики наиболее приемлемым является уровень порогового решения (cut-off) 125 пг/мл, поскольку исключается зависимость от пола. Сердечная недостаточность маловероятна при уровне NT-proBNP <125 пг/мл, считаемым нормальным, и нарушения функции сердца могут быть исключены с высокой вероятностью (клиническая специфичность 97%). При уровне >125 пг/мл сердечная недостаточность вполне вероятна, что отражает наличие или развитие нарушений функции сердца и ассоциируется с повышенным риском сердечных осложнений
<0,4 нг/л (<400 пг/мл)	Для лиц 75 лет или старше.

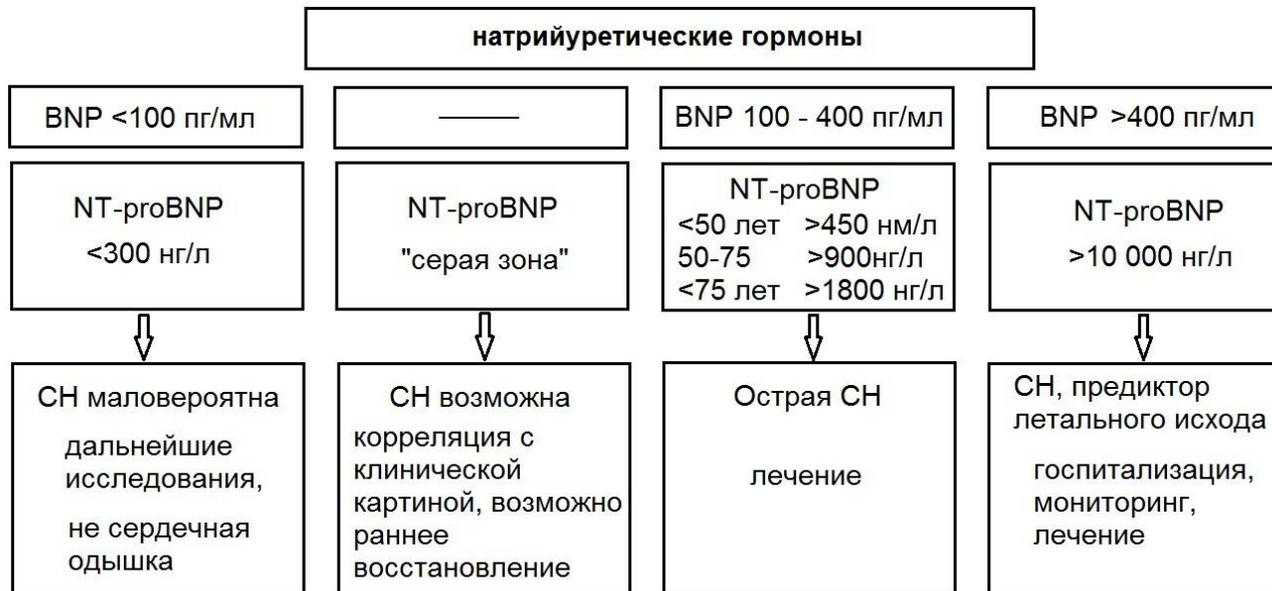
BNP, NT-proBNP являются наиболее чувствительными маркерами острой и хронической сердечной недостаточности и используются для ранней

диагностики этих заболеваний. Коррелируют с тяжестью и функциональным классом хронической сердечной недостаточности. Уровень BNP, NT-proBNP увеличиваются пропорционально угрозе остановке сердца и является прогностическим показателем летального исхода.

Определение BNP, proBNP проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений при остром коронарном синдроме. Коррелирует с риском развития летального исхода. Повышение уровня NT-proBNP у пациентов с острым коронарным синдромом выше медианы увеличивает риск смерти в 4 раза.

Используются для мониторинга терапии сердечно-сосудистых заболеваний, для коррекции терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью. При внезапно возникшей одышке – показатель декомпенсации сердечной недостаточности.

Информативность натрийуретических пептидов для диагностики заболеваний сердца приведены в таблице и на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Использование BNP, NT-proBNP для стратификации риска у больных с сердечной недостаточностью**

BNP, NT-proBNP используются как прогностические критерии выживаемости больных при кардиохирургических операциях.

Сравнительная характеристика информативности определения BNP,

NT-proBNP представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика натрийуретических пептидов

<b>Характеристика</b>	<b>BNP</b>	<b>NT-proBNP</b>
Биологическая активность	Гормонально активный	Гормонально неактивный
Фрагмент прогормона	С-концевой (proBNP 77-108) 32 аминокислоты	Н-концевой (proBNP 1-76) 76 аминокислот
Время полувыведения	после высвобождения выводится из кровотока $T_{1/2}$ 20 мин	после секреции определяется в крови в течение нескольких дней $T_{1/2}$ 60-120 мин
Наличие циркадного ритма	Наличие циркадного ритма, уровень быстро изменяется в зависимости от состояния левого желудочка, отражает состояние миокарда в момент определения	Не подвержен циркадным ритмам, кумулятивный уровень proBNP отражает функцию миокарда в целом, коррелируя со степенью нарушения сердечной функции в целом (наиболее объективная оценка стадии заболевания и прогноза)
Плазменные уровни	Относительно низкие, не позволяют диагностировать сердечную недостаточность на ранних стадиях	Высокие, позволяют выявлять ранние нарушения функции миокарда (диастолическую дисфункцию)
Стабильность в пробе	4 часа	до 7 дней (при комнатной температуре), до 21 дня (при 4°С)
Зависимость от терапии	Зависит, например, натрекормом	Не зависит от проводимой терапии

### 3.17 С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) – негликозилированный пентамерный белок (масса 105 kDa), синтезируемый в печени гепатоцитами. Это – член семейства белков, называемых пентраксинами по их электронно-микрографическому виду от греческих слов penta (пять) и gagos (ягоды). С-реактивный белок – филогенетически старый белок с близкими гомологами как у позвоночных

животных, так и у беспозвоночных. СРБ имеет несколько специфических участков связывания. Так, с участием кальция СРБ связывается с фосфорилхолиновыми остатками фосфолипидов клеточных мембран (поврежденных клеток) и, что наиболее важно, с фосфорилхолиновыми остатками С-полисахарида пневмококков. На основе этой реакции СРБ был обнаружен и назван. Другой участок СРБ отвечает за связывание рецепторов и С Iq компонента комплемента. Благодаря наличию специфических участков связывания СРБ способен реализовывать свою основную роль активатора иммунных реакций.

Функция СРБ состоит в распознавании чужеродных болезнетворных микроорганизмов и поврежденных клеток хозяина и инициировании их удаления. СРБ имеет свойства опсонирования и связывается с Fc-рецепторами для активации классического пути системы комплемента через C3-конвертазу. Это – механизм, которым СРБ усиливает хемотаксис и фагоцитоз антигенов макрочастиц и микроорганизмов макро-и микрофагами. Способность связывания СРБ с хроматином и гистонами вносит дополнительный вклад в процесс удаления продуктов распада клеток.

СРБ также связывается с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и может «вычищать» ЛПНП из атеросклеротических бляшек, связываясь с рецепторами поверхности фагоцитарных клеток. Другие предполагаемые функции включают избирательное связывание с Т-лимфоцитами с последующим повышением цитостатического ответа Т-клетки и модификацией агрегации тромбоцитов. СРБ усиливает активность НК (natural killers)-клеток, обеспечивая тем самым противоопухолевый эффект. За счет прочного связывания с фосфорилхолином и другими фосфолипидными компонентами стенки клетки СРБ также может участвовать в повреждении мембран клеток, делая их менее токсичными и/или менее иммуногенными. Таким образом, СРБ – многофункциональный белок, который играет важные роли в воспалении, защите хозяина и аутоиммунитете.

СРБ обнаружен в плазме, сыворотке и различных жидкостях организ-

ма, включая спинномозговую, синовиальную, плевральную и асцитическую жидкости. СРБ не проникает через плацентарный барьер, так что небольшое количество его в крови пуповины имеет скорее эмбриональное, а не материнское происхождение.

СРБ принадлежит к типу белков острой фазы (см. раздел 4, часть II), которые стимулируются интерлейкинами (IL) – IL-6 и IL-1, но и сам СРБ служит провоспалительным триггерным механизмом, поскольку стимулирует моноциты к высвобождению IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), связываясь с Fc $\gamma$ RII рецептором.

Хотя основной источник образования СРБ – печень, недавние данные показывают, что артериальная ткань может вырабатывать СРБ, так же, как и белки комплемента.

#### *Референтные значения СРБ*

Большинство здоровых взрослых имеет уровни СРБ в плазме ниже 1 мг/л, медиана нормальной концентрации СРБ 0,8 мг/л, при 75% значений СРБ <1,3 мг/л, 90% <3 мг/л и на 99% ниже 10 мг/л.

Повышение уровня СРБ в крови, подобно ускорению СОЭ, – это признак любого заболевания, связанного со значительным повреждением тканей, воспалением, инфекцией или злокачественной опухолью. В целом, чем выше уровень СРБ в крови, тем выше вероятность наличия у больного повреждения тканей, воспалительного, инфекционного или онкологического заболевания.

В течение реакции острой фазы (см. раздел 4, часть II) концентрация СРБ может увеличиться в 1000 раз. Уровень в сыворотке > 5 мг/л служит явным признаком воспаления или процессов, вызывающих реакцию острой фазы. Концентрации между 1 и 5 мг/л могут указывать на наличие хронического слабо выраженного воспаления или начало острой фазы.

### 3.18 Ультрачувствительный С-реактивный белок

Длительное время считали, что клинически значимым выступает повышение уровня СРБ выше 5 мг/л, при значениях ниже этой величины констатировалось отсутствие системного воспалительного ответа. В дальнейшем было показано, что значения концентрации СРБ превышающие 3 мг/л, являются неблагоприятным прогностическим признаком, связанным с риском сосудистых осложнений у практически здоровых людей и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим были разработаны ультрачувствительные тест-системы и наборы реактивов для определения уровня СРБ. Эти методы обладают примерно в 10 раз большей аналитической чувствительностью по сравнению с традиционными методами и позволяют регистрировать минимальные колебания концентрации СРБ в крови. В связи с этим в клиническую практику было введено понятие **«базовая концентрация СРБ»** – это тот уровень СРБ, который стабильно выявляют у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Для определения базовых уровней СРБ и используются ультрачувствительные тест-системы.

Определение ультрачувствительного СРБ (high sensitivity – hs-СРБ) имеет важное практическое значение. Уровень hs-СРБ 3 – 10 мг/л – признак вялотекущего воспалительного процесса, связан с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (инфаркта миокарда, мозгового инсульта), а также риском внезапной сердечной смерти у людей, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Применяют для выявления пациентов, нуждающихся в профилактическом лечении, для оценки эффективности профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений: при отказе от курения, регулярной физической нагрузке, лечении ожирения уровень hs-СРБ снижается. Определение hs-СРБ может стимулировать пациента к изменению образа жизни, отказу от вредных привычек.

*Увеличение содержания hs-СРБ сопровождается:*

1. повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у практически здоровых взрослых людей;
2. у больных с ИБС – повышенный риск ранних и отсроченных осложнений после коронарного шунтирования, высокий риск последующего рестеноза;
3. у больных с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда риск летальности:
  - hs-СРБ менее 1 мг/л — низкий;
  - hs-СРБ 1-3 мг/л — средний;
  - hs-СРБ >3 мг/л — высокий;

Более информативно сочетанное определение hs-СРБ и уровня сТнТ:

- hs-СРБ более 1,55 мг/л, тропонин Т более 0,1 мкг/л — максимальный риск;
- hs-СРБ менее 1,55 мг/л, тропонин Т менее 0,1 мкг/л — минимальный риск;

Уровень hs-СРБ используется также как эффективный предиктор смертности у пациентов на гемодиализе. Как известно, при гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление в связи с непосредственным контактом клеток крови с диализной мембраной, что сопровождается повышением уровня hs-СРБ. Повышение во время проведения гемодиализа уровня hs-СРБ на 1 мг/л увеличивает риск летальности на 9%, на 3 мг/л – на 30%. Отсутствие снижения hs-СРБ после гемодиализа является неблагоприятным прогностическим признаком. Сохранение после гемодиализа уровня hs-СРБ выше 8 мг/л увеличивает риск смерти пациента в 2 раза.

### **3.19 Сывороточный амилоид А**

Сывороточный амилоид А (САА) представляет полиморфную группу белков – дифференцированно экспрессируемых аполипопротеинов, САА острой фазы и конститутивных САА, сочетающихся, прежде всего, с липо-

протеинами высокой плотности (ЛПВП). Большинство САА синтезируются в печени. Основными функциями САА являются участие в метаболизме/транспорте липидов, индукция ферментов деградации внеклеточного матрикса и хемотактическое привлечение воспалительных клеток к участкам воспаления. Подобно СРБ, САА принадлежит к типу 1 белков острой фазы (см. раздел 4, часть II), которые стимулируются IL-6, IL-1 и TNF- $\alpha$ , концентрация САА в сыворотке может вырасти до 1000 – 2000 раз и более при реакции острой фазы. Длительно высокие уровни САА при хроническом воспалении влияют на метаболизм холестерина и липопротеинов, способствуя созданию атерогенных условий. При системном амилоидозе белок амилоид А (N-терминальный фрагмент САА), откладывается в различных органах.

*Референтный диапазон САА: <7.0 мг/л.*

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Current Medical Diagnosis and Treatment, 42th Edition / Ed. by L.M. Tierney, S.J. McPhee, M.A. Papadakis. – McGraw-Hill: Lange Med. Books, 2003.
2. Harrison's principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> edition. 1, 2 / E.Braunwald, K.J. Isselbacher, R.G. Petersdorf et al. / McGraw-Hill Book Company – 1300 p.
3. Дати Ф. Белки. Лабораторные тесты и клиническое применение / Ф. Дати, Э. Метцманн. перевод с англ. – М.: Лабора, 2007. – 560 с.
4. Камышников В.с. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 313 с.
5. Кишкун А.А. Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 704 с.
6. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 976 с.
7. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство: в 2 т. / по ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
8. Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. Справочник. Ред. Проф. В.Н. Титова. – Москва, «ГЭОТАР-МЕД», 2004.
9. Методы клинических лабораторных исследований: учебник / под ред. В.С. Камышникова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 752 с.
10. Натрийуретические пептиды (гормоны) в современной кардиологии: от теории к практике / А.М. Дядык, А.Э. Багрий, Е.В. Щукина// Ліки України. – 2008. – № 5, Т. 121. – С. 40 – 42.
11. Основы клинической диагностики / Чучалин А.Г., Бобков Е.В. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 584 с.
12. Чиркин А.А. Клинический анализ лабораторных данных. – Москва, «Медицинская литература», 2005.