

Методичка по теме « Патопфизиология белкового обмена» для ординаторов»

Составила доцент кафедры патопфизиологии, клинической патопфизиологии Фастова И.А.

Содержание

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

ОБЩИЙ БЕЛОК

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ БЕЛКОВ

АЛЬБУМИН

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

Регуляция и контроль синтеза белков острой фазы

Характеристика и классификация белков острой фазы.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Гипогаммаглобулинемия

Гипергаммаглобулинемия

Парапротеины (моноклональные иммуноглобулины)

КРИОГЛОБУЛИНЫ

КОМПЛЕМЕНТ

С3-компонент комплемента

С4-компонент комплемента

С1-ингибитор эстераз

ПЛАЗМЕННЫЕ БЕЛКИ ПРИ ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Уровни плазменных белков при заболеваниях печени

Уровни плазменных белков при заболеваниях кишечника

Уровни плазменных белков при заболеваниях легких

Уровни плазменных белков при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Уровни белков в плазме при заболеваниях почек

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Белки присутствуют во всех жидкостях организма, количественный и качественный состав их в крови отражает состояние белкового обмена в целом, при этом белки плазмы наиболее широко используются для диагностических целей. В плазме крови человека присутствует более двухсот белков, большая часть из них выделена и описана структурно и функционально. Концентрации отдельных белков в плазме различны. Количественно наиболее представлен альбумин. Изменения концентрации индивидуальных белков имеют место при многих как физиологических, так и патологических состояниях, тем не менее биологическое и патобиохимическое значение этих изменений хорошо описано всего лишь для небольшого числа белков плазмы.

Большинство белков плазмы представлены гликопротеинами, обычно с содержанием углеводов от 10 % до 25 %. Альбумин не гликозилирован, как α -амилаза и некоторые другие белки. Изоэлектрическая точка большинства белков плазмы находится в диапазоне кислых значений рН, то есть они движутся к аноду при электрофорезе в щелочном буфере.

С клинической и патобиохимической точки зрения удобно разделять белки по их функции (таблица 1); специфический индивидуальный белок может поэтому быть отнесен более чем к одной группе. В настоящем пособии не все перечисленные группы белков будут обсуждаться. Так, факторы свертывания, ферменты, гормоны требуют специального рассмотрения, которое не вмещается в рамки настоящего изложения.

Таблица 1
Белки плазмы

Функциональные группы белков	Пример
Транспортные белки	Трансферрин, тироксин-связывающий белок
Белки острой фазы	С-реактивный белок, фибриноген
Комплемент	С3, С4
Факторы свертывания	Протромбин, фактор VIII, фибриноген
Ферменты	Амилаза, ренин
Ингибиторы протеиназ	α Антитрипсин, антитромбин III
Белковые гормоны	Инсулин, глюкагон, вазопрессин
Иммуноглобулины	IgG, IgM, IgA
Белки, поддерживающие онкотическое давление	Все белки, особенно альбумин
Белки, поддерживающие буферную емкость плазмы	Все белки

Физиологическая функция белков плазмы состоит в поддержании коллоидно-осмотического давления, буферной емкости плазмы, осуществлении транспорта и, в некоторых случаях, депонировании (хранении) молекул липидов, продуктов метаболизма, гормонов, лекарственных веществ и микроэлементов. Белки плазмы выполняют ферментативную функцию; иммуноглобулины осуществляют гуморальный иммунитет. Компоненты комплемента и СРБ важны для неспецифического иммунитета, особенно в случае бактериальной инфекции. Равновесие между факторами и ингибиторами свертывания обеспечивает жидкое состояние крови в норме и быстрое свертывание при повреждении. Практически все физиологические и патофизиологические реакции в организме происходят при непосредственном участии белков.

ОБЩИЙ БЕЛОК

Под определением «общий белок» понимается большое количество белков, различающихся между собой по структуре, физико-химическим свойствам, функции, присутствующих в плазме. Концентрация белка в плазме зависит от 3 причин: скорости синтеза, скорости удаления и объема распределения. Альбумины, а-глобулины и часть р-глобулинов синтезируются в печени, у-глобулины и часть р-глобулинов - в клетках лимфоидной ткани. Концентрация общего белка в плазме может быстро меняться: через 30 мин в положении стоя после длительного лежания она может увеличиться на 10-20 %, после венопункции может измениться в течение нескольких минут. В обоих случаях это связано с перераспределением жидкости между внутрисосудистым пространством и интерстицием. Факторы, влияющие на концентрацию белков в плазме, представлены в таблице 2.

Таблица 2 Факторы, влияющие на концентрацию белков плазмы крови.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ																						
Возраст	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Недоношенные</td> <td style="width: 20%;">36-60 г/л</td> <td style="width: 50%;">3,6-6,0 мг/дл</td> </tr> <tr> <td>Новорожденные</td> <td>46-70 г/л</td> <td>4,6-7,0 мг/дл</td> </tr> <tr> <td>1 неделя</td> <td>44-76 г/л</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Дети до 1 года</td> <td>51-73 г/л</td> <td></td> </tr> <tr> <td>до 2 лет</td> <td>56-75 г/л</td> <td></td> </tr> <tr> <td>свыше 2 лет</td> <td>60-80 г/л</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Взрослые</td> <td>64-83 г/л</td> <td></td> </tr> </table>	Недоношенные	36-60 г/л	3,6-6,0 мг/дл	Новорожденные	46-70 г/л	4,6-7,0 мг/дл	1 неделя	44-76 г/л		Дети до 1 года	51-73 г/л		до 2 лет	56-75 г/л		свыше 2 лет	60-80 г/л		Взрослые	64-83 г/л	
Недоношенные	36-60 г/л	3,6-6,0 мг/дл																				
Новорожденные	46-70 г/л	4,6-7,0 мг/дл																				
1 неделя	44-76 г/л																					
Дети до 1 года	51-73 г/л																					
до 2 лет	56-75 г/л																					
свыше 2 лет	60-80 г/л																					
Взрослые	64-83 г/л																					
Пол	Мужские и женские половые гормоны влияют на концентрацию многих белков: а-фетопротеин, ферритин,																					
Лекарства	Влияние оказывают оральные контрацептивы, тестостерон, фено-тиазины, эстрогены																					
Физическая нагрузка	Активная физическая работа повышает белок до 10 %																					
Генетические факторы	Имеют значение фенотипы, связанные с расовыми различиями, наследственный дефицит отдельных белков																					
Питание	Влияет на комплемент, преальбумин, ретинол-связывающий																					
Беременность	Влияет на транспортные белки, существенно меняет а-																					
Сон	Продолжительный сон может менять концентрацию белков																					
Окружающая среда	У жителей тропиков уровень иммуноглобулинов выше, чем в зоне с холодным климатом																					
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ																						
Потери	Патологические потери через поврежденный орган, например, при нефротическом синдроме, клубочковой и канальцевой протеинурии, потери через кишечник																					
Синтез	Синтез белков плазмы нарушается при заболеваниях печени и почек, возможна фенотипическая недостаточность																					
Изменение объема циркулирующей крови	Происходит в результате гипер-, гипогидратации или перераспределения между водными пространствами																					
Катаболизм	Усиливается при воспалении																					
Скорость утилизации	Меняется при воспалении, заболеваниях почек																					
Компенсаторные механизмы	Возрастание количества высокомолекулярных белков при нефротическом синдроме																					
МЕТОДИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ																						

Хранение	Стабильность анализов в крови и в сыворотке/плазме см. Долгов В.В. и др. Обеспечение качества в лабораторной медицине М. 1997
Метод исследования	Допустимую общую погрешность и аналитическую вариацию, допустимую для приемлемости лабораторных показателей см. Гаранина Е.Н. - Качество лабораторного анализа. М.
Контроль качества	Обязателен. В программы межлабораторного КК (ФСВОК, ВКК) включен контроль по общему белку и альбумину, в международных программах (Labquality, Bio-Rad) предлагается контроль индивидуальных белков
Способ получения крови	Жгут, наложенный до венопункции, и «работа рукой» через несколько минут повышают концентрацию белка в
Сыворотка/плазма	В сыворотке содержание общего белка меньше примерно на 2,5 г/л, чем в плазме из-за отсутствия фибриногена

Как таковые только существенные изменения альбумина и иммуноглобулинов оказывают значительный эффект на концентрацию общего белка в сыворотке. За исключением массивных кровотечений или внутривенного введения белков быстрое увеличение общего белка всегда связано со снижением объема распределения, быстрое снижение - с увеличением объема плазмы. Для анализа этой ситуации следует учитывать показатель гематокрита. Концентрация общего белка в плазме также быстро снижается при увеличении проницаемости капилляров, так как белок способен быстро диффундировать в интерстициальное пространство. Это может быть у больных с сепсисом или генерализованным воспалением. Причины увеличения и снижения общего белка в сыворотке представлены в таблице 3.

Таблица 3 Клинико-диагностическое значение изменения общего белка плазмы крови.

ОБЩИЙ БЕЛОК	
Повышение концентрации	Снижение концентрации
<p>Дегидратация</p> <ul style="list-style-type: none"> • недостаточное питье • избыточные потери воды при потоотделении, профузных поносах, болезни Адди-сона, диабетическом кетоацидозе <p>фических белков</p> <ul style="list-style-type: none"> • острые и хронические инфекции • аутоиммунные болезни • парапротеинемические гемобластомы • миеломная болезнь • болезнь Вальденстрема • болезнь тяжелых цепей • лимфогранулематоз • саркоидоз • активный хронический гепатит <p>цирроз печени без выраженной печеночнок-</p>	<p>Пониженный синтез белка</p> <ul style="list-style-type: none"> • недостаток белка в пище, голодание • мальабсорбция, энтериты, панкреатиты • болезни печени (цирроз, атрофия и др.) • длительное лечение кортикостероидами <p>гломерулонефрит и др. патология почек</p> <ul style="list-style-type: none"> • сахарный диабет • асцит, экссудаты и трансудаты • ожоги • кровотечения <p>Повышенный распад белка</p> <ul style="list-style-type: none"> • тиреотоксикоз • длительная физическая нагрузка • длительная лихорадка • травмы • опухоли <p>Гипергидратация</p>

Гипопротеинемия - уменьшение концентрации белков в крови. Существуют различия между абсолютной гипопротеинемией, например, после увеличения выделением почками альбумина при их патологии или в результате нарушения синтеза при хроническом циррозе печени, и относительной гипопротеинемией, например, в результате избыточной инфузионной терапии или значительно уменьшенном количестве мочи (олигурия, анурия).

Гипоальбуминемия как правило основная причина гипопротеинемии. Недостаточный синтез альбумина в печени может быть связан с уменьшенным поступлением аминокислот или с повреждением гепатоцитов. Нарушение всасывания в кишечнике (синдром мальабсорбции) может быть результатом бактериальной или паразитарной (лямблиоз) инфекции, муковисцероза, колита, дисахаридазной недостаточности, энтеропатии с потерей белков или демпинг-синдрома. Поражение гепатоцитов может быть при циррозе, токсикозе, атрофии, метастазировании или первичном раке печени.

Потеря белка возникает при:

- нефротическом синдроме при гломерулонефрите (80 %), диабете, системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, амилоидозе, тромбозе почечных вен ;
- энтеропатии в результате заболеваний желудка или кишечника, колита, полипов, циркулятор-ной недостаточности;
- поражениях кожи: ожоги, дерматоз;
- экссудатах и транссудатах: перитонит, плеврит, асцит;
- коагулопатии ;
- усиленном катаболизме: сепсис, лихорадки, множественные поражения, злокачественные опухоли.

Гиперпротеинемия - повышение концентрации общего белка в крови. Две основных причины повышения общего белка в сыворотке может быть: уменьшение объема плазмы при дегидратации и повышение в плазме одного или нескольких специфических белков. В связи с этим проводятся различия между абсолютной гиперпротеинемией, например, повышение концентрации иммуноглобулинов (парапротеинемия), и относительной гиперпротеинемией при дегидратации. Гиперпротеинемия не может быть результатом усиленного синтеза альбумина, поэтому гиперальбуминемия указывает на дегидратацию или артефакты (стаз крови при вено-пункции).

Выраженное поликлональное увеличение иммуноглобулинов наблюдается при хроническом бактериальном воспалении, обострении вирусных инфекций (в частности, ВИЧ), хронических заболеваниях печени (хронический и подострый гепатит), аутоиммунных болезнях (ревматоидный артрит, дерматомиозит), саркоидозе. Заподозрить гиперпротеинемия можно при изменении скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В таблице 4 представлены причины изменения СОЭ.

Таблица 4 Влияние изменений белков плазмы крови на скорость оседания эритроцитов.

ЗАБОЛЕВАНИЕ	СОЭ	ПРИЧИНА
Острое воспаление	t	Фибриноген T , альбумин -I
Цирроз печени	t	Иммуноглобулины T, альбумин X-I
Нефротический синдром	t	АльбуМИН -I*I; ЭрИТрОЦИТЫ -I
Лейкозы	t	Фибриноген T , альбумин -I, эритроциты -I-
Моноклональные гаммапатии	t	Иммуноглобулины TT
Анемии	t	Эритроциты -i
Первичные и вторичные полиэритремии	I	Эритроциты T
Криоглобулинемия	i	Моноклональные иммуноглобулины T

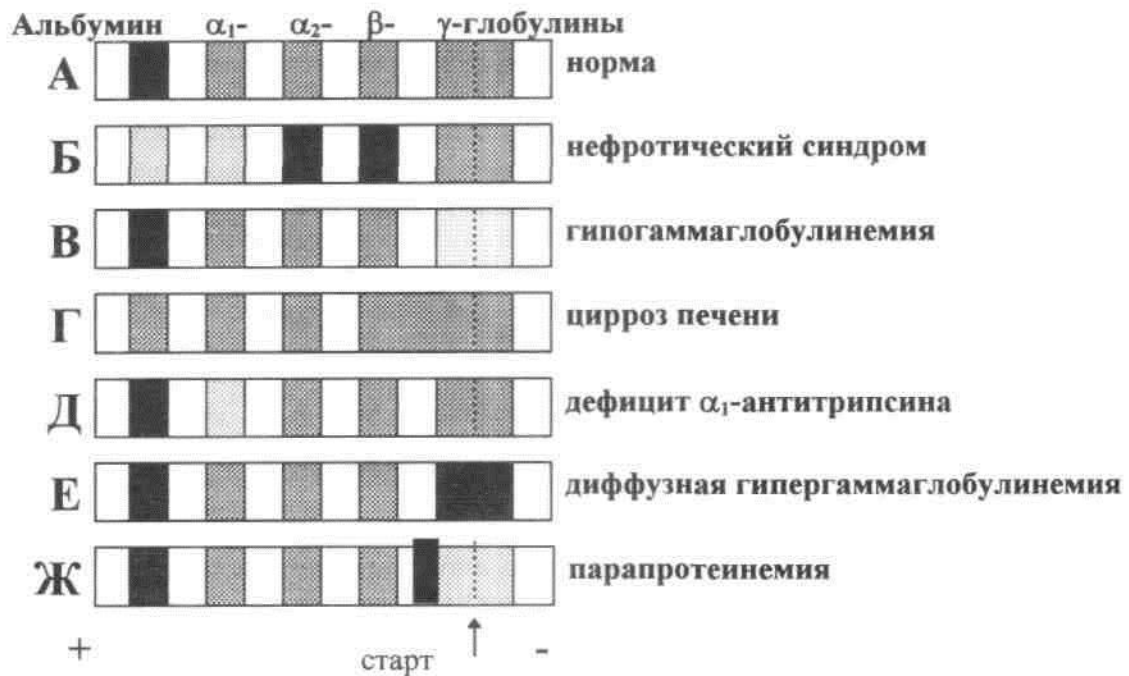


Рис. 2. Некоторые типы электрофореграмм белка сыворотки при патологии

рироваться по значительному уменьшению α_1 -полосы (рис.2Д). В таких случаях для идентификации дефекта используется метод изоэлектрического фокусирования. Увеличение α_1 -полосы (за счет α_1 -антитрипсина и α_2 -кислого гликопротеина) и α_2 -полосы (за счет гаптоглобина) указывает на острофазную реакцию воспаления. Увеличение только α_1 -компонента может быть при хроническом гепатите и при острофазной реакции, сопровождаемой гемолизом, а также при лечении эстрогенами или беременности. При васкулитах, в частности, при ревматоидном

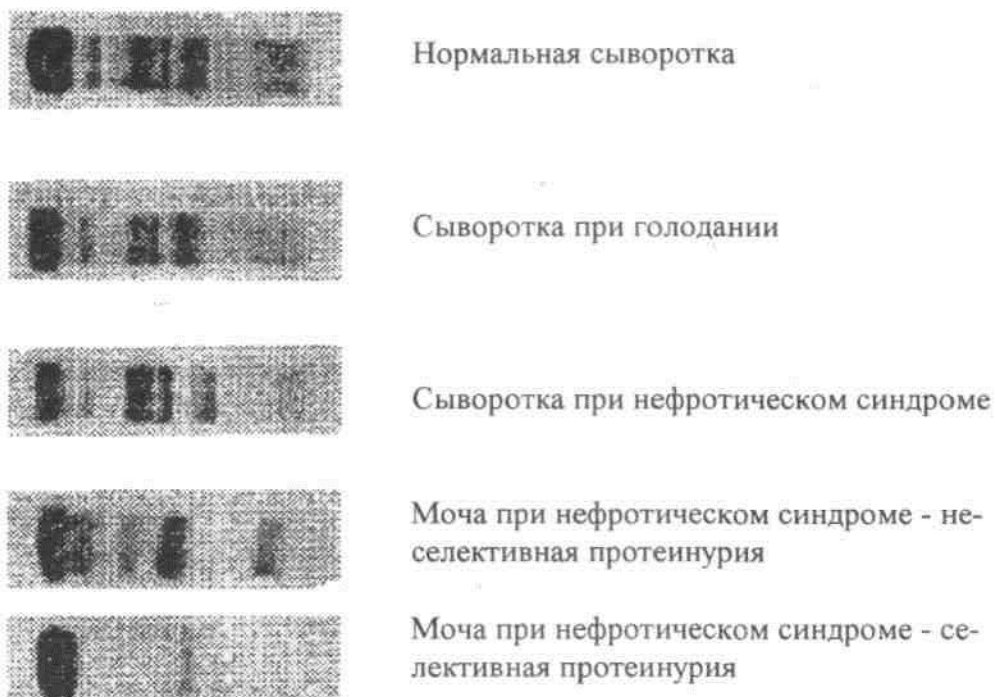


Рис. 3. Примеры электрофореграмм сыворотки и мочи при недоедании и нефротическом синдроме

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ

В ответ на любое повреждение при физической травме, ожогах, хирургических операциях, инфекциях и т.д. в организме развивается комплекс физиологических реакций, направленных

на локализацию очага повреждения и скорейшее восстановление нарушенных функций. Этот сложный процесс известен как воспаление, а комплекс местных и системных изменений, возникающих непосредственно вслед за повреждением, в совокупности составляет понятие острой фазы воспаления. Представление о развитии этого феномена и месте белков острой фазы дает схема на рисунке 4.



Рис. 4. Схема реакций острой фазы воспаления.

В развитии острой фазы участвуют системы всего организма: иммунная, нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. Важнейший аспект острой фазы - радикальное изменение биосинтеза белков в печени. Понятие «белки острой фазы» объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в воспалительном ответе на повреждение. Концентрация белков острой фазы существенно зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что определяет ценность этих тестов для клинической лабораторной диагностики.

Регуляция и контроль синтеза белков острой фазы

Развитие острой фазы воспалительного ответа инициируется и регулируется целым рядом медиаторов, среди которых цитокины, анафилоксины, факторы роста и глюкокортикоиды. Некоторые из них выделяются непосредственно в очаге воспаления активированными макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и другими клетками и могут оказать как местное, так и общее воздействие. Наиболее важные факторы, регулирующие синтез белков острой фазы в печени, показаны на рисунке 5.

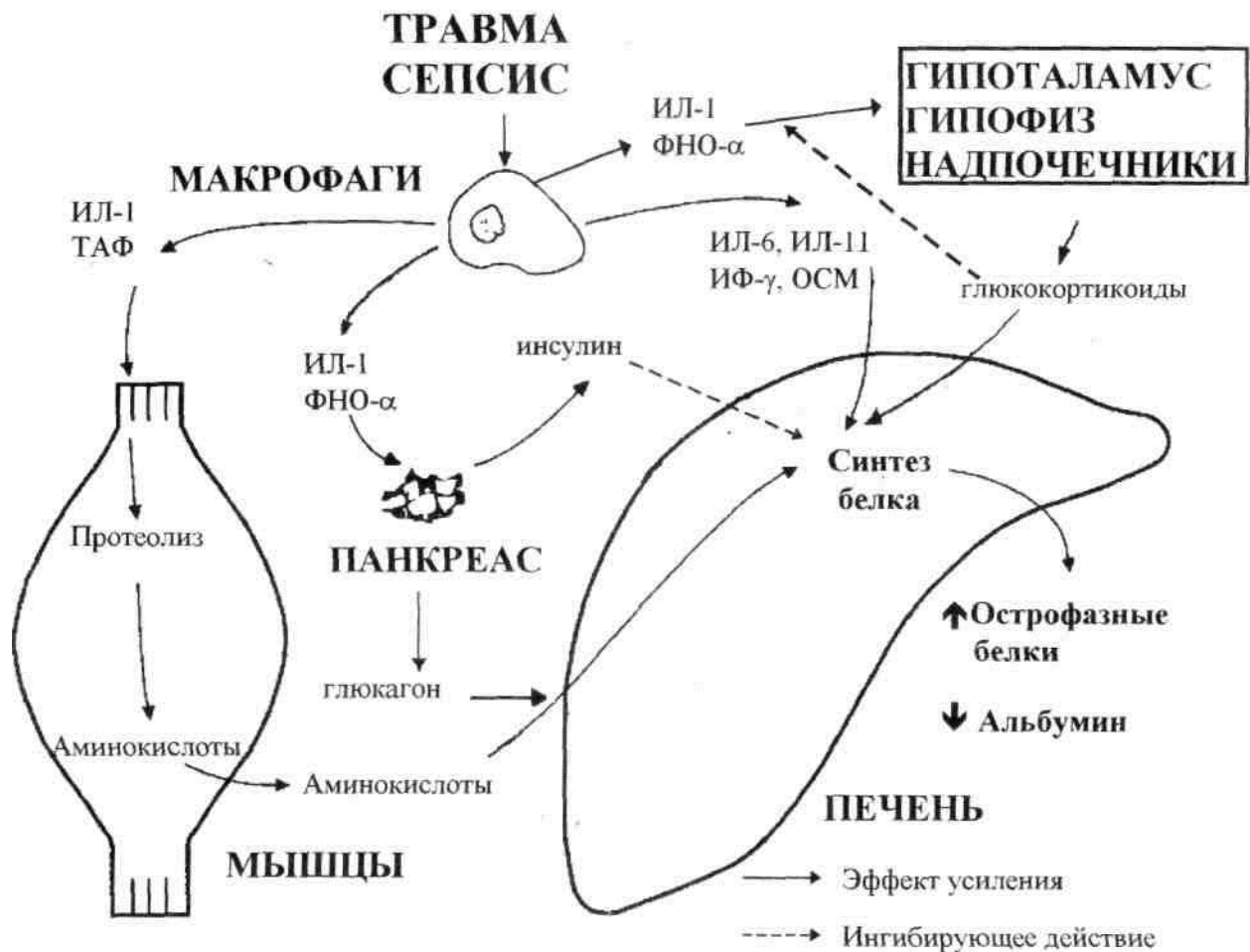


Рис.5. Схема регуляции синтеза острофазных белков в печени.

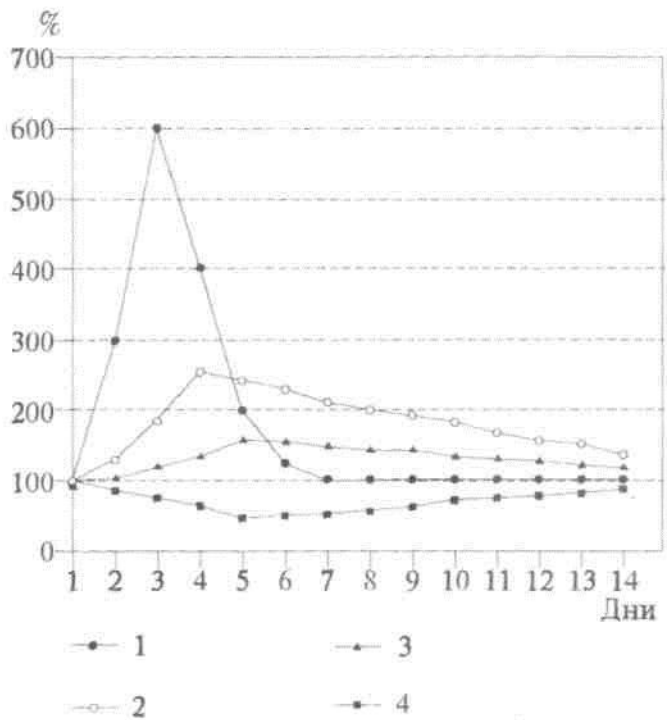
ИЛ-1 - интерлейкин-1, ИЛ-6 - интерлейкин-6, ИЛ-11 - интерлейкин-11, ИФ-у - интерферон, ОСМ - онкостатин М, ФНО-а - фактор некроза опухоли-а.- у-

Условно факторы, регулирующие синтез белков острой фазы, можно разделить на 4 группы:

1. ИЛ-6 и сходные с ним по действию ИЛ-11, у-интерферон, онкостатин М и др.
2. ИЛ-1 и сходные с ним по действию ИЛ-1а, ИЛ-ф, факторы некроза опухоли (ФНО-а. и ФНО-р).
3. Глюкокортикоиды.
4. Факторы роста, к числу которых относятся инсулин, факторы роста гепатоцитов, фиб-робластов, тромбоцитов.

Предполагается, что цитокины обеспечивают своего рода коммуникационную сеть. Регуляция синтеза белков острой фазы не является универсальной. Это сложный многофакторный механизм, отдельный для каждого белка. Каждый из цитокинов выполняет уникальную, независимую функцию. В общих чертах можно представить что цитокины действуют как первичные стимуляторы генной экспрессии, глюкокортикоиды и факторы роста являются модуляторами действия цитокинов.

Как правило концентрация белков острой фазы меняется в течение первых 24-48 часов. Классически острая фаза длится несколько дней (рис. 6), что указывает на защитную, гомеостатическую природу этого важного ответа. Однако цикл может быть пролонгирован при продолжении действия повреждающих факторов или при нарушении механизмов контроля и регуляции.



- 1 = С реактивный белок, амилоидный белок А сыворотки
- 2 = С3-комплемент, С4-комплемент, С1-ингибитор, церулоплазмин
- 3 = альбумин, преальбумин, трансферрин, фибронектин, апоА-липопротеин
- 4 =

Рис.6. Изменение концентрации белков острой фазы в плазме крови после травмы, ожога, хирургического вмешательства (в

процентах от исходного уровня).

Окончательно неизвестно, какое контрольное звено является критическим для конверсии острофазного ответа в хроническую фазу воспаления. Но безусловно ясно, что при нарушении механизмов регуляции острой фазы повреждение тканей может продолжаться и привести к развитию последующих осложнений, например, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней накопления, аутоиммунных заболеваний и коллагенозов.

Характеристика и классификация белков острой фазы.

Особенностью большинства белков острой фазы является их неспецифичность и высокая корреляция концентраций в крови с активностью заболевания, стадией процесса. Это выгодно отличает белки острой фазы от таких показателей как СОЭ, подсчет количества лейкоцитов и сдвиг лейкоцитарной формулы. В связи с этим наиболее эффективно использовать тесты на белки острой фазы для мониторинга течения заболеваний, контроля лечения. В то же время диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности может быть весьма ограниченной.

Изменение концентрации разных белков в условиях повреждения и воспаления варьирует в широких пределах. Удобна для практического использования классификация белков острой фазы в зависимости от степени увеличения их концентрации при физической травме (таблица 7)

Таблица 7

Классификация белков острой фазы по степени увеличения их концентрации

БЕЛКИ ОСТРОЙ ФАЗЫ		
Группа	Белок	Концентрация в сыворотке в норме (г/л)
«Главные» реактанты, увеличение в 20-1000 раз в течение 6-12 ч	С-реактивный белок (СРВ) Амилоидный белок А сыворотки (SAA)	< 0,005
Умеренное увеличение концентрации (в 2 - 5 раз) в течение 24 ч	а ₁ -Антитрипсин о _т Антихимотрипсин а ₁ - Кислый гликопротеин Гаптоглобин Фибриноген	1,4-3,2 0,3 - 0,6 0,4- 1,3 0,5 - 3,2 1,8-3,5
Незначительное увеличение концентрации (на 20-60%) в течение 48 ч	С3-компонент комплемента С4-компонент комплемента Церулоплазмин	0,5 - 0,9 0,1 -0,4 0,2 - 0,5
«Нейтральные» реактанты острой фазы, уровень остается в пределах нормальных значений	IgG IgA IgM а ₂ - Макроглобулин	8-20 0,9 - 4,5 0,6 - 2,5 1,2-3,2
«Негативные» реактанты острой фазы, уровень может снижаться в течение 12 - 48 ч	Альбумин Преальбумин Трансферрин Фибронектин АпоА-липопротеин Ретинол-связывающий белок	37-53 0,25 - 0,45 2,3 - 4,3 <0,3 1,0 - 2,2 0,03 - 0,06

К «главным» белкам острой фазы у человека относят С-реактивный белок (СРВ) и амилоидный А белок сыворотки крови. Уровень этих белков возрастает при повреждении очень быстро (в первые 6 - 8 ч) и значительно (в 20 - 100 раз, в отдельных случаях в 1000 раз).

Вторую группу составляют белки, концентрация которых может увеличиваться существенно (в 2 - 5 раз). Тесты на а₁-антитрипсин, а₁-кислый гликопротеин (орозомукоид), гаптоглобин, фибриноген имеют очевидную информативность при многих заболеваниях.

Индивидуальной оценки требует интерпретация результатов измерения концентрации церулоплазмينا, С3-компонента комплемента, С4-компонента комплемента, уровень которых увеличивается на 20 - 60% от исходного и в ряде случаев не превышает диапазона вариаций нормальных концентраций этих белков в плазме крови здорового человека.

К так называемым нейтральным реактантам острой фазы относятся белки, концентрация которых может оставаться в пределах нормальных значений, однако они принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Это а₂-макроглобулин, гемопексин, амилоидный Р белок сыворотки крови, иммуноглобулины.

Содержание «негативных» реактантов острой фазы может снижаться на 30-60%. Наиболее диагностически значимые из этой группы белков - альбумин, трансферрин, апоА₁-липопротеин, преальбумин. Уменьшение концентрации отдельных белков в острой фазе воспаления может быть обусловлено снижением синтеза, увеличением потребления, изменением их распределения в организме.

К острофазным относятся белки с разной биологической функцией, однако все они выполняют важную роль в месте повреждения или на уровне организма и непосредственно участвуют в реакциях, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения,

восстановление нарушенной структуры.

При острых воспалительных заболеваниях, сепсисе самым чувствительным и самым быстрым маркером повреждения является С-реактивный белок. Для определения и наблюдения за течением хронических процессов желательнее следить за изменением концентрации сразу нескольких более медленно реагирующих белков - α_1 -кислого гликопротеина (орозомукоида), α_2 -антитрипсина. Использование только одного из маркеров воспаления рискованно, так как у разных больных возможен дисгармоничный острофазный ответ. В частности, для белков, обладающих антипротеазной активностью (α_1 -антитрипсин, α_2 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин), характерно в начальной стадии острого воспаления снижение уровней из-за потребления, вслед за этим происходит повышение концентраций, связанное с увеличением синтеза этих белков. Снижение уровней ингибиторов протеиназ при септическом шоке или остром панкреатите является плохим прогностическим признаком. Повышенное потребление гаптоглобина, СЗ-компонента комплемента, фибриногена может указать на наличие сопутствующего патологического процесса помимо воспаления. Включение в исследование негативных белков острой фазы, таких как альбумин, трансферрин, позволяет получать дополнительные данные о хроническом процессе, общем катаболизме белков, вовлеченности сосудов.

Обобщенная характеристика белков острой фазы представлена в таблице 8.

Таблица 8.
Характеристика белков острой фазы.

ФУНКЦИЯ НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ		
Белок	Функция	Изменение концентрации
С-реактивный белок	Опсонин	+
1-Антитрипсин	Ингибитор протеиназ	+
α_1 -Антихимотрипсин	Ингибитор протеиназ	+
α_2 -Макроглобулин	Ингибитор протеиназ	+
СЗ -компонент комплемента	Комплемент	+
С4-компонент комплемента	Комплемент	+
Пропердин	Комплемент	+
α -Кислый гликопротеин	Влияет на иммунореактивность	+
Амилоидный белок А сыворотки		+
Фибронектин	Опсонин	+
Фибриноген	Фактор свертывания крови	+
Протромбин	Фактор свертывания крови	+
Фактор VIII	Фактор свертывания крови	+
Плазминоген	Фактор фибринолиза	+
Гаптоглобин	Ингибитор катепсинов	+
Гемпексин	Связывание свободного НЬ	+
Церулоплазмин	Транспорт, оксидаза	+
Ферритин	Связывание железа	+
Трансферрин	Транспорт	-
Альбумин	Транспорт	-
Преальбумин	Транспорт	-
АпоА-липопротеин	Транспорт	-

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулины сыворотки человека - это группа у-глобулинов с идентичной базовой структурой, но отличающаяся по иммунологическим, биологическим и физическим свойствам. Синтезируются и секретируются они лимфоцитами В-линии. В-лимфоциты формируются в ко-

стном мозге, дозревают в лимфатических узлах и периферической крови, где у них на поверхности развиваются многочисленные рецепторы к иммуноглобулинам. При антигенной стимуляции В-лимфоциты продуцируют в основном IgM. При пролиферации В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, которые секретируют в кровь высокоспецифичные антитела класса IgG, способные связывать дополнительное количество антигенов.

Имуноглобулины представляют собой гликопротеины с молекулярной массой от 150000 до 1000000. В простейшем случае они состоят из 4 цепей: 2 одинаковых тяжелых цепей (H, мол. масса 50000) и 2 одинаковых легких цепей (L, мол. масса 25000). Каждая цепь в свою очередь состоит из доменов (мол. масса 12500), соединенных дисульфидными мостиками (рис. 7).

Все 4 цепи образуют симметричную Y-образную структуру. N-концевые участки H- и L-цепей представляют собой антиген-связывающие фрагменты (Fab). Посредством гибкого участка - «шарнира» - они соединены с фрагментом Fc. Последний не участвует в связывании антигенов, но может реагировать с макрофагами, лимфоцитами и компонентами комплемента. N-концевой домен Fab-фрагмента является антигенспецифичным и называется варибельным (V). С этой областью связана константная область (C), состоящая из одного домена и L-цепи (C_L) и трех-четырех доменов H-цепи (C_H). C_L-домены могут относиться к типу κ и λ, а C_H-домены - к одному из 5 типов - γ, α, μ, ε или δ. Эти типы доменов различаются по аминокислотной последовательности и содержанию углеводов. В зависимости от типа C_H-домена иммуноглобулины относятся к одному из пяти классов (таблица 9).

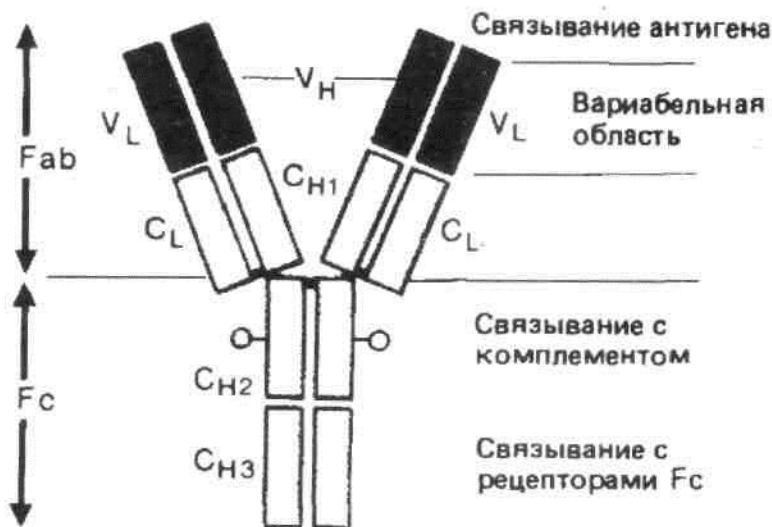


Рис. 7. Основная структура молекулы иммуноглобулина

IgG - основной класс антител сыворотки. В составе молекул IgG сыворотки может быть большое количество поликлональных антител различной специфичности, но сходных по структуре. Антитела класса IgG продуцируются в ответ на проникновение в организм большинства бактерий и вирусов, способны агрегировать и покрывать небольшие растворимые белки, такие как бактериальные токсины. Они участвуют в формировании активного иммунитета и иммунологической памяти. К IgG относятся изоиммунные антирезус и групповые иммунные антитела неполного характера, изоиммунные противолейкоцитарные антитела лейкоагглютинирующего характера, аутоиммунные тепловые противэритроцитарные антитела. Антитела класса IgG активируют систему комплемента, связываются с антигенами на клеточной поверхности, представляя эти клетки для фагоцитоза (опсонизация). IgG, как самые мелкие иммуноглобулины, могут проникать через плацентарный барьер из крови матери в кровь плода. Так как до рождения существенной продукции антител не происходит (рис. 8.) - для этого нужен контакт с чужеродным агентом - IgG матери служат важным механизмом защиты новорожденного от инфекции. Возрастные нормы иммуноглобулинов у новорожденных и детей представлены в таблице 10.

Таблица 9

Характеристика иммуноглобулинов.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ					
Признак	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Молекулярная масса	160.000	170.000	970.000	184.000	188.000
Структура	мономер	в плазме мономер, в секретах димер	пентамер	мономер	мономер
Легкие цепи	$\kappa + X$	$\kappa + X$	$\kappa + X$	$\kappa + X$	$\kappa + X$
Тяжелые цепи	Y	a	I	5	e
Число антиген- связывающих мест	2	2(4)	5 (10)	2	2
Содержание углевод- ного компонента	3%	10%	10%	13 %	10%
Период полувыведения из сыворотки	18-23 дня	6 дней	5 дней	3 дня	2 дня
Процент от общих Ig	80%	13%	6%	1%	0,002 %
Фиксация комплемента	+	-	+	-	-
Прохождение через плаценту	+	-	-	-	-
Связывание с макрофа- гами	+	-	-	-	-
Функция основная	Защита от микроор- ганизмов и токси- нов	Защита слизистых поверхнос- тей от микроор- ганизмов	Первич- ный им- мунный ответ на инфекцию	Не из- вестна	Стимуляц ия выбро- са гиста- мина при аллергиче- ских ре- акциях
Присутствие в биоло- гических жидкостях	Плазма крови и межкле- точная жидкость	Сыворотка , слюна, секреты из ЖКТ и bronхов, молоко, сперма	В основ- ном в сы- воротке, немного в межкле- точной жидкости	Поверх- ность лимфоци- тов	Немного в сыворотке и ткане- вой жид- кости; на поверхнос- ти плама- тических клеток и базофилов
Референтные значения в сыворотке взрослых	8- 18 г/л	0,9-4,5 г/л	М: 0,6-2,5 Ж: 0,7-2,8 г/л	0,03-0,4 г/л	0,1-1,4 , мг/л

Таблица 10. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных и детей.

ВОЗРАСТНЫЕ НОРМЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ						
Возраст	Конц-ия	%от	Конц-ия	%от	Конц-ия	%от

	IgA, г/л	нормы взрос- лых	IgG, г/л	нормы взрос- лых	IgM, г/л	нормы взрос- лых
Новорожденные	<0,06	< 1	7,5 - 15,0	100	0,11-0,35	10
1-3 месяц	0,06-0,58	14	2,7 - 7,8	31	0,12-0,87	65
4-6 месяц	0,10-0,96	28	1,9-8,6	33	0,25-1,20	69
1-12 месяц	0,36-1,65	40	3,5- 11,8	63	0,36-1,40	55
2 года	0,36-1,65	35	5,2- 10,8	62	0,72-1,60	83
3 года	0,45-1,35	40	5,0- 13,6	76	0,46-1,90	91
4 года	0,52-2,10	54	5,4 - 14,4	92	0,52-2,00	118
5 лет	0,52-2,20	56	6,4 - 14,2	81	0,40-1,80	НО
6 лет	0,83-2,17	63	6,5-14,1	90	0,55-2,10	106
7 лет	0,65-2,40	58	5,7- 13,2	87	0,60-1,75	118
8 лет	0,74-2,60	68	7,3-14,1	91	0,68-1,75	116
9 лет	1,08-2,00	72	7,6- 13,3	85	0,55-1,60	99
10 лет	0,70-2,22	69	7,3 - 13,5	94	0,80-1,50	106
11 лет	0,91-2,55	70	8,5- 13,0	95	0,66-1,55	107
12-13 лет	1,08-3,25	94	7,7-15,1	100	0,70-1, 50	112

IgA составляют 10 - 15 % иммуноглобулинов сыворотки, они могут представлять собой как мономеры, так и полимеры. В форме мономеров их структура похожа на IgG, однако до 15 % IgA в сыворотке - это полимеры, особенно IgA₂, который более устойчив к деструкции под действием патогенных бактерий, чем IgA₁. Вторая и вероятно наиболее важная форма IgA - это так называемые секреторные IgA. Они содержатся в различного рода продуктах внешней секреции (слезная жидкость, слюна, пот, слизь бронхиального и кишечного эпителия). Секреторные IgA имеют молекулярную массу около 380000, состоят из 2 молекул IgA, секреторного компонента (мол. масса 70000) и J-цепи гликопептида (мол. масса 15600). Секреторный компонент защищает секреторные IgA, делает их более устойчивыми к ферментам, Секреторные IgA - это первая линия защиты против бактериальных и вирусных антигенов. Они отвечают за местную защитную реакцию против антигенов, контактирующих со слизистыми оболочками. В частности, в желудочно-кишечном тракте лимфоциты и макрофаги ассоциированы с эпителиальными клетками, они и лимфатические узлы мезентерия обеспечивают локальный иммунный ответ на пищевые антигены и бактерии кишечника. Секреторные IgA, продуцируемые В-клетками. внутри слизистого слоя селективно связываются с бактериями и предупреждают их адгезию к стенке. Тем самым обеспечивается защита организма от проникновения внутрь бактерий из кишечника. Присутствие IgA в грудном молоке защищает новорожденных от кишечной инфекции

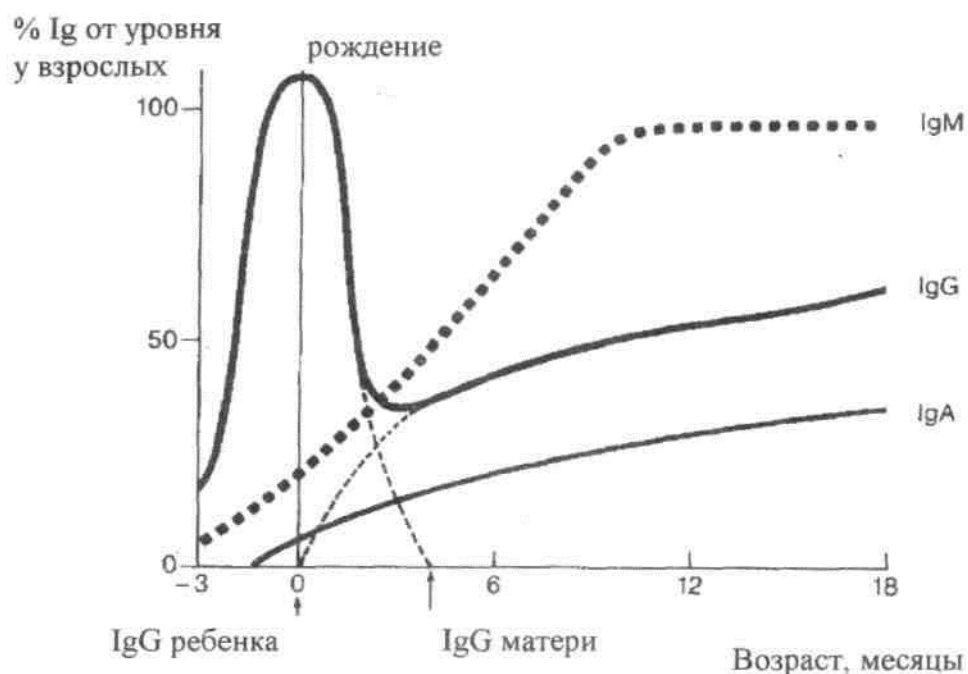


Рис. 8. Изменение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке у новорожденных

IgM - самые крупные антитела. Они состоят из 5 одинаковых субъединиц, соединенных дисульфидными мостиками (рис. 9), каждая субъединица схожа с IgG. Это класс антител единственные, синтез которых начинается до рождения ребенка. IgM первыми появляются в сыворотке после введения антигена. Антитела обладают высокой комплементарной активностью. В-лимфоциты имеют поверхностные рецепторы к IgM и секретируют IgM первыми - «первичный ответ» на антиген. Молекула поверхностного рецептора к тяжелой (H-цепи) IgM затем *in situ* модифицируется в рецептор H-цепи IgG или IgA. При этом рецептор к вариабельной области остается неизменным. Поэтому после трансформации В-лимфоцита в плазматическую клетку следующие стимуляции тем же самым антигеном вызывают выраженный «вторичный ответ» теперь уже с секрецией IgG плазматическими клетками.

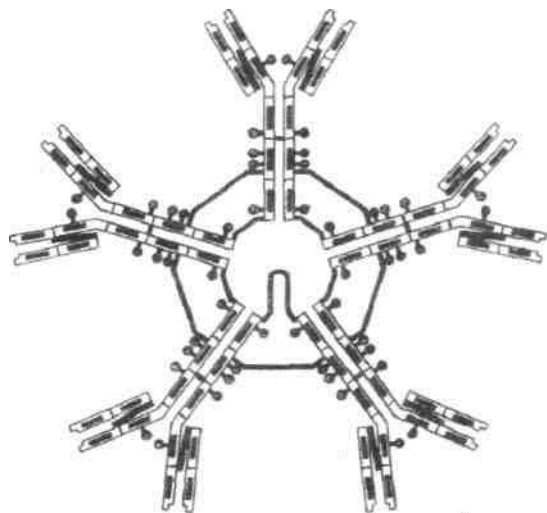


Рис. 9. Структура IgM человека. Это пентамер, соединенный углеводородной цепочкой. Тяжелые цепи IgM имеют 5 доменов, соединенных дисульфидными мостиками, IgM имеют до 10 мест связывания антигенов.

IgM способны нейтрализовать инородные частицы и, благодаря наличию множественных участков связывания, вызывать агглютинацию клеток. К IgM принадлежат антимикробные антитела, антитела системы групп крови АВО, холодные аутоиммунные противэритроцитарные антитела, ревматоидные факторы и, по-видимому, изо- и аутолимфоцитотоксины. IgM способны эффективно активировать систему комплемента. Из-за больших размеров IgM не могут попасть в межклеточное пространство и фильтроваться в клубочках почек.

IgE - мономерные иммуноглобулины, к ним относятся главным образом антитела-реагины. Возможно они функционируют как связанные с клетками рецепторы антигенов. За счет Fc-фрагментов IgE соединяются со специальными рецепторами на поверхности базофильных гранулоцитов и тучных клеток. Когда IgE встречается с соответствующим антигеном, клетка-носитель этого иммуноглобулина секретирует гистамин и другие вазоактивные вещества, вызывающие аллергическую реакцию. IgE участвуют в процессах, вызывающих бронхиальную астму, экзему и другие аллергические заболевания.

IgD присутствуют в плазме в низких концентрациях, примерно 1 % от всех иммуноглобулинов сыворотки. IgD - мономеры, около 13 % их приходится на углеводный компонент, по структуре схожи с IgG. IgD образуются в В-лимфоцитах и остаются прикрепленными к их поверхности. О физиологической роли IgD известно мало. Считают, что к ним относятся аутоиммунные противоядерные антитела.

Подклассы иммуноглобулина G.

Имеется 4 подкласса IgG (IgG 1, IgG 2, IgG 3 и IgG 4), они различаются по структуре тяжелых цепей и по функции (таблицы 11, 12). При ряде заболеваний происходит перераспределение подклассов IgG, в частности, дефицит некоторых подклассов имеет значение в патогенезе

возвратной инфекции, иммунодефицитных состояний, аутоиммунных заболеваниях. Нарушение распределения подклассов бывает даже в тех случаях, когда уровень общих IgG находится в пределах референтных значений. В настоящее время имеются коммерческие реагенты для тестирования всех четырех подклассов IgG, позволяющие диагностировать их дефицит. Определение подклассов IgG является основой для специфической терапии, в частности для направленного использования антибиотиков.

Таблица 11

Функции подклассов иммуноглобулинов IgG

IgG 1	<ul style="list-style-type: none"> • основной реактант при формировании антител против полисахаридов оболочки вирусов и капсулы бактерий, • активирует систему комплемента, • эффективно связывается с лимфоцитами через Fc-рецепторы <p>» аутоантитела</p>
IgG 2	<ul style="list-style-type: none"> • формирует иммунный ответ на полисахаридные антигены таких бактерий как пневмококки, стрептококки группы A и Haemophilus influenzae
IgG 3	<ul style="list-style-type: none"> • антитела с высоким сродством к белковым антигенам • самые сильные активаторы комплемента • эффективно связываются с лимфоцитами через Fc-рецепторы <p>■ аутоантитела</p>
IgG 4	<ul style="list-style-type: none"> • реакция на хроническую антигенную стимуляцию • иммунный ответ на аллергены даже после гипосенсилизации <p>■ блокирование IgE зависимых реакций</p>

Таблица 12

Свойства иммуноглобулинов подкласса IgG.

Подклассы IgG				
	IgG1	IgG 2	IgG3	IgG 4
Средняя концентрация в сыворотке взрослых (г/л)	6,98	3,80	0,51	0,56
Доля от общих IgG (%)	43-75	16-48	1,7-7,5	08-11,7
Время полувыведения (дни)	12-21	12-21	7-8	11-21
Активация C1 -комплемента	++	+	+++	-
Прохождение через плаценту	++	+	++	++
Прохождение через слизистую	-	-	-	-
Связывание протеина A стафилококка	++	++	-	++
Связывание протеина G стрептококка	++	++	++	++
Связывание с Fc-рецептором (FcR): FcR I (моноциты)	+++	+	+++	+
FcR II (моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты, В-лимфоциты)	++	+	++	+
FcR III (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, естественные киллеры, Т лимфоциты)	++	+	++	+

Реакция на различные антигены:	++		+	+
Полисахариды капсулы бактерий	++		+++	+++
Вирус гепатита А Вирус гепатита В	+++		+	+
Вирус гепатита С Резус D фактор	+++		+++	
Фактор VIII Фосфолипаза A2	+++		+++	
пчелиного яда	+++	+	+	
		+		

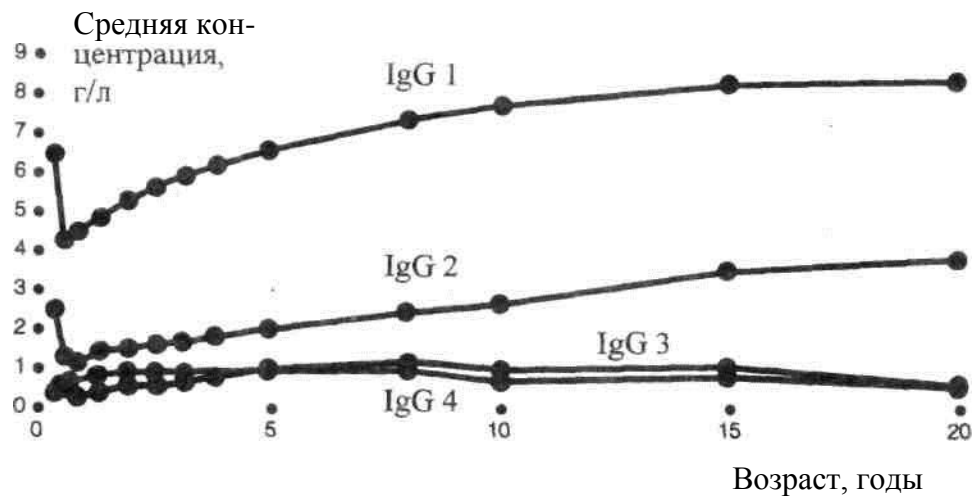


Рис. 10. Изменение концентрации подклассов IgG с возрастом.

Диагностическое значение.

Изменения концентрации подклассов IgG в сыворотке зависит от возраста, вида и длительности антигенной стимуляции (таблицы 13 и 14). Распределение подклассов IgG у новорожденных примерно такое же, как у взрослых, что связано с примерно одинаковым прохождением материнских подклассов IgG через плаценту. Уровень всех подклассов IgG снижается в течение первых 3-6 месяцев, затем постепенно повышается, достигая концентрации взрослых в 12 - 18 лет (рис. 10).

Таблица 13

Заболевания, сопровождающиеся увеличением концентрации подклассов IgG

ПОВЫШЕНИЕ ПОДКЛАССОВ IgG	
Аллергия	IgG 4 (антитела появляются перед или одновременно с повышением IgE)
Астма	IgG 4 норма или ф
Атопическая экзема, дерматит	IgG 4
Кистозный фиброз при хронической инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IgG 2, IgG 3 (повышение IgG 3 имеет прогностическое значение)
Рассеянный склероз	IgG1

Таблица 14

Заболевания, сопровождающиеся снижением концентрации подклассов IgG

СНИЖЕНИЕ ПОДКЛАССОВ IgG	
АУТОИММУННЫЕ / АТОПИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Бронхиальная астма у детей	IgG 2, IgG 3
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура	IgG 2, IgG 4
Системная красная волчанка	IgG 3, IgG 4
ИММУНОДЕФИЦИТЫ	
Трансплантация костного мозга	IgG 2, IgG 4
Высокие дозы кортикостероидов	IgG 2, IgG 3
ВИЧ-инфекция	IgG 2, IgG 4
Дефицит IgA	IgG 2, IgG 4
Дефицит IgM	IgG 4
Облучение рентгеновскими лучами, химиотерапия	IgG 2
ИНФЕКЦИИ	
Средний отит (пневмококковая инфекция)	IgG 2
Возвратные инфекции некапсулированными бактериями	IgG 2, IgG 4
Возвратные легочные инфекции, бронхэктазы	IgG 2, IgG 3, IgG 4
ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Алкогольный цирроз печени	IgG 2, IgG 4
Телеангиоэктазия	IgG 2, IgG 4
Конечная стадия почечной недостаточности	IgG1
Нефротический синдром	IgG1

Определение подклассов IgG желательно проводить у детей с частыми инфекциями, бронхиальной астмой, хроническим обструктивным бронхитом. У взрослых определение подклассов IgG показано в случаях неэффективности лечения противовоспалительными препаратами. Обнаружение дефицита подклассов IgG является прямым показанием к назначению антибиотиков на ранних стадиях инфекционного заболевания и даже профилактически при высоком риске ин-

фекции. В США и странах Западной Европы практикуется внутривенная заместительная терапия иммуноглобулинами при иммунодефицитных состояниях. Пассивная иммунизация гаммаглобулином не только уменьшает частоту бактериальных и вирусных инфекций, но и снижает бронхиальную гиперреактивность при астме и астмоидных бронхитах.

ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМΙΑ

Физиологическая гипогаммаглобулинемия.

Физиологическая гипогаммаглобулинемия имеет место у новорожденных (рис 8). Контакт новорожденных с антигенами стимулирует В-лимфоциты, которые начинают активно продуцировать IgM. После трансформации в плазматические клетки начинается синтез и секреция IgG и IgA. Этот процесс происходит с одновременным снижением материнских IgG, поэтому у детей уровень IgG минимален в возрасте 3 месяцев (таблица 10). В связи с этим особенно сильно подвержены инфекциям 2 группы детей: недоношенные дети, так как у них меньше, чем у доношенных материнских IgG, и дети, у которых происходит временная задержка синтеза IgG. В этом случае требуется вмешательство, направленное на активацию синтеза IgG. Диагностировать такое состояние возможно на 6 неделе после рождения ребенка по увеличенному уровню IgM и сниженному содержанию IgA в слюне

Патологическая гипогаммаглобулинемия

Патологическая гипогаммаглобулинемия как у детей, так и взрослых может быть как врожденной, так и приобретенной. В обоих случаях это сопровождается иммунодефицитом. Иммунная реакция определяется 4 основными комплексными системами: 1) гуморальными антителами (иммуноглобулинами), секретлируемыми В-лимфоцитами, 2) клеточным иммунитетом, обеспечиваемым Т-лимфоцитами, 3) фагоцитами-макрофагами и 4) комплементом. По крайней мере 2 из этих систем неспецифичны и не имеют иммунологической памяти на антиген. Первая и четвертая системы представлены плазменными белками.

Врожденные иммунодефициты.

Врожденные дефекты иммунной системы достаточно редки. Они могут затрагивать В и/или Т клетки, фагоциты или систему комплемента. Из них примерно 50-75 % приходится на нарушения образования иммуноглобулинов, 5-10 % на клеточные иммунодефициты, 10-25 % на комбинированные иммунодефициты и около 1-2 % на нарушения фагоцитоза и системы комплемента. Неверно ставить диагноз иммунодефицита только на основании определения уменьшения в сыворотке содержания IgG, IgA, IgM, необходимо провести сопоставление лабораторных и клинических данных, включая анализ частых, особенно инфекционных заболеваний. В то же время ранняя постановка диагноза необходима для лечения больных с иммунодефицитами, особенно детей.

Избирательный дефицит IgA - наиболее частая врожденная патология иммунной системы, встречается от 0,03 до 1 % людей в разных популяциях. При этом содержание IgA в сыворотке меньше чем 0,1 г/л. У некоторых людей при этом нет клинических проявлений иммунодефицита, большинство же часто болеет возвратными инфекциями дыхательного, желудочно-кишечного или урогенитального тракта. Обычно имеет место предрасположенность к бактериальной инфекции, что связано с дефицитом секреторного IgA на поверхность слизистых. Такие лица предрасположены к аутоиммунным заболеваниям, у них могут быть антитела к IgA, поэтому переливание крови, внутривенное введение препаратов крови, иммуноглобулинов может привести к развитию анафилактических реакций.

Болезнь Bruton (детская форма сцепленной с полом (с X-хромосомой) агаммаглобулинемии) встречается у новорожденных с частотой примерно 1 : 50000, тяжелый иммунодефицит встречается с частотой 1 : 100000 - 1 : 500000. Основной признак - очень низкий уровень у-глобулинов в сыворотке (менее 1 г/л). В крови отсутствуют групповые изоагглютинины. Обычно при сохранении нормального клеточного ответа почти отсутствует реакция синтеза антител при воздействии различных антигенов.

Изменчивый первичный недостаток иммуноглобулинов (дисгаммаглобулинемия). Основное проявление - различные варианты дефицита всех классов иммуноглобулинов. Симптомы как правило не появляются до 20-30 лет, инфекции не тяжелые, у мужчин и женщин заболевание развивается с одинаковой частотой. Обычно наблюдается снижение или полное отсутствие IgG и IgA при нормальном и даже повышенном содержании IgM.

Таблица 15.

Типичное проявление дефицита иммуноглобулинов.

ПРОЯВЛЕНИЕ ДЕФИЦИТА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ	
Заболееваемость	Обычно дети начинают болеть инфекционными заболеваниями в конце 1 года жизни, когда исчезает материнский иммунитет
Патогены	Бактерии, pneumococci, Haemophilus influenzae, meningococci
Инфекционные болезни	Пневмонии, синуситы, отиты, менингиты, сепсис, понос, вирусный гепатит, энтеровирусный энцефалит
Типичные клинические признаки	Гипоплазия или атрезия лимфоидных органов (миндалин, лимфатических узлов)
Радиологическое исследование	Аденоидная гипоплазия
Типичный лабораторный признак	Снижение СОЭ, несмотря на инфекции.

Приобретенные иммунодефициты.

Больных с приобретенными дефицитами иммунной системы значительно больше, чем с врожденными. При злокачественных лимфомах, болезни Ходжкина, хроническом лимфолейкозе, плазмацитоме и злокачественных опухолях нарушается гуморальный и клеточный иммунитет. Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке может быть снижена в разной мере, а иногда и увеличена. Лечение цитостатиками, стероидными гормонами, глюкокортикоидами, рентгеновское облучение, ионизирующая радиация влияют на образование иммуноглобулинов. Иммуносупрессоры используются после операций трансплантации, они могут уменьшать уровень иммуноглобулинов сыворотки.

Нарушения иммунитета с уменьшением иммуноглобулинов в сыворотке могут возникнуть после массивных потерь белка, в частности при обширных ожогах, заболеваниях почек, эксфолиативном дерматите, белок-теряющих энтеропатиях. Тяжелые травмы, серьезные оперативные вмешательства, массивные трансфузии, недоедание, угнетения иммунореактивной ткани токси-коинфекционным воздействием (длительные хронические инфекции, амилоидоз, острая атрофия печени), злокачественные поражения лимфоплазмацитарной системы (миелома, лимфолей-kozy, миелолейкоз) могут привести к иммунодефицитам.

Среди приобретенных иммунодефицитов особое место занимает СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), вызываемый ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). При этом агаммаглобулинемия может возникнуть только у детей и схожа с некоторыми формами врожденного иммунодефицита. У взрослых при СПИД как правило имеет место гипергаммаглобулинемия с различными нарушениями иммунной системы.

ГИПЕРГАММАГЛОБУЛИНЕМИЯ

Физиологические причины.

Гипергаммаглобулинемия возможна при повышенном синтезе антител как при острых, так и

хронических инфекционных заболеваний (рис. 11). Нарастают все классы Ig, но преобладают IgG. Иммуноглобулины увеличиваются при всех бактериальных (стафилококковых, стрептококковых, пневмококковых) инфекциях, сепсисе, рожистом воспалении, скарлатине, ангине, пиодермии, инфекционном мононуклеозе, краснухе, хронических инфекциях (бруцеллезе и др.), паразитарных заболеваниях (малярия, кала-азар, эхинококкоз печени, легких). Предпочтительное повышение IgG имеет место при аутоиммунных заболеваниях, IgA - при инфекционных поражениях кожи, желудка, дыхательных путей, почек, IgM - при первичной вирусной инфекции и паразитарных инфекциях с накоплением паразита в крови (малярия). Изменение общих Ig, также как IgM не имеет четкого диагностического значения, однако специфические Ig, направленные против специфических антигенов, имеют важное диагностическое значение. В настоящее время эта область клинической лабораторной диагностики бурно прогрессирует и требует специального рассмотрения, выходящего за рамки данного пособия.



Белки сыворотки при циррозе печени

1-Белки сыворотки при острой фазе воспаления

2-Белки сыворотки при поликлональной гипергаммаглобулинемии в острой фазе воспаления

3-Белки сыворотки при поликлональной гипергаммаглобулинемии

5-Белки сыворотки при иммунодефиците

Рис. 11. Электрофореграммы сыворотки при нарушениях иммунной системы

Патологические причины.

Увеличение концентрации в сыворотке иммуноглобулинов характерно для аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, и для хронических болезней печени, некоторые из которых имеют аутоиммунную природу. Хронические гепатиты, циррозы печени протекают с увеличением иммуноглобулинов. Это поликлональная гипергаммаглобулинемия, а слияние р- и у-глобулинов носит название цирротической протеинограммы (рис.11). Количественное определение классов иммуноглобулинов редко используется с диагностическими целями при таких заболеваниях, в то же время измерение специфических аутоантител, в частности, ревматоидного фактора, IgM против собственных IgG, имеет несомненное ди-

агностическое значение при многих аутоиммунных заболеваниях. Многочисленные иммуноглобулины, продуцируемые в этих условиях, дают диффузное (поликлональное) увеличение у-фракции при электрофорезе (рис. 2Е и рис. 11).

Иммунограмма при патологических состояниях

В таблицах 16-19 представлены наиболее типичные изменения концентраций иммуноглобулинов трех основных классов при болезнях печени, почек, системных ревматических и инфекционных заболеваниях.

Таблица 16 Иммунограмма при заболеваниях печени

Заболевание	Иммунограмма			Характеристика
	IgA	IgG	IgM	
Острый инфекционный гепатит	N/+	+	N/++	Уровень IgM чаще бывает повышен при гепатите А, так как гепатит В имеет продолжительный инкубационный период, а уровень иммуноглобулинов нормализуется в течение 8-12 недель
Хронический персистирующий гепатит	N	N/+	N/+	Уровень IgG продолжает возрастать и после исчезновения симптомов. Уровень IgM может быть немного повышен
Хронический агрессивный гепатит	+	-н-	N/++	Степень увеличения IgG и IgA коррелирует со степенью пролиферации мезенхимы
Постгепатитный крипто генный цирроз	+	++	+	Для данной болезни характерно преимущественное увеличение уровня IgG
Первичный билиарный цирроз	N	N/+	++	Характерно преимущественное увеличение уровня IgM
Активный алкогольный цирроз	++	N/+	N/+	Характерно преимущественное увеличение уровня IgA

" N " - нормальный уровень иммуноглобулинов

" + " - повышенный уровень иммуноглобулинов

" ++ " - сильно повышенный уровень иммуноглобулинов

" - " - пониженный уровень иммуноглобулинов

Таблица 17 Иммунограмма при заболеваниях почек

Заболевание	Иммунограмма			Характеристика
	IgA	IgG	IgM	
Острый пиелонефрит	N	N	+ / ++	Уровень IgM возрастает при хронической форме, дополнительное увеличение IgA указывает на прогрессирование болезни
Хронический пиелонефрит	N	+ / ++		
Нефротический синдром	-	-	N / -	Степень снижения иммуноглобулинов зависит от количества белка, теряемого почками

Таблица 18. Иммунограмма при инфекционных заболеваниях

Заболевание	Иммунограмма			Характеристика
	IgA	IgG	IgM	
Острая инфекция	N	N	+ / ++	Уровень IgM возрастает к концу 2-й недели, на следующей неделе начинает повышаться IgG
Хроническая инфекция	N / +	+ / ++	N	Характерно преимущественное увеличение IgG. Обострения при хронических инфекциях сопровождаются возрастанием IgM

Таблица 19 Иммунограмма при системных ревматических заболеваниях

Заболевание	Иммунограмма			Характеристика
	IgA	IgG	IgM	
Ревматоидный артрит	N / ++	N / ++	N / +	При острых приступах ревматоидного артрита и системной красной волчанки иммунограммы сходны между собой. Измерение уровня IgA целесообразно при мониторинге ревматоидного артрита.
Системная красная волчанка	N / ++	+	N / +	Наиболее часто преобладает повышенный уровень IgG, иногда IgM и реже всего IgA.
Синдром Шегрена	N	N	N / +	Уровни практически нормальны
Полидерматомиозит	N / +	N / +	N / +	Наблюдается поликлональное увеличение иммуноглобулинов
Склеродермия	N	N	N	
Смешанные системные заболевания	N / +	N / +	N	Уровни иммуноглобулинов разные у разных больных

ПАРАПРОТЕИНЫ (МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ)

Парапротеины - это иммуноглобулины или их фрагменты, вырабатываемые плазматическими клетками, образующимися из одной специфической клетки линии В лимфоцитов (моноклон). Парапротеины часто не способны выполнять функцию антител. Парапротеины обычно структурно однородны, то есть молекула состоит из тяжелых или легких цепей одного типа, иногда они состоят только из отдельных легких цепей (каппа или лямбда) или только из тяжелых цепей (фрагментов иммуноглобулинов). Класс и тип не меняется в течение болезни. Так как все молекулы идентичны, то парапротеины определяются при электрофорезе белков по наличию узкого пика (М-градиента) обычно в зоне у-глобулинов (моноклональная гаммапатия). Тем не менее достаточно часто полоса М-градиента может мигрировать от у-глобулинов до альбумина. Подвижность М-градиента не определяет класс моноклональных иммуноглобулинов. Часто при электрофорезе выявляется более чем 1 полоса парапротеинов, встречаются двойные М-градиенты и поликлональные гаммапатитии. Миграция М-градиента может быть обусловлена присутствием фрагментов IgG или IgM, полимеризацией иммуноглобулинов или образованием комплексов иммуноглобулинов с другими белками плазмы.

Парапротеины (обычно IgG или IgM) встречаются наиболее часто при множественной миеломе, при таких системных заболеваниях иммунной системы, как макроглобулинемия Вальден-

стрема, острый плазмобластный лейкоз, болезни тяжелых цепей, лимфомы с парапротеинемией и др.

Множественная миелома

Множественная миелома имеет место при диссеминированной злокачественной пролиферации клона В лимфоцитов на уровне плазматических клеток. Множественная миелома составляет около 1 % всех злокачественных новообразований, частота встречаемости миеломной болезни колеблется в разных этнических группах от 1 до 10 на 100000 населения. Плазматические клетки наиболее часто пролиферируют диффузно по костному мозгу, но иногда формируют солитарную опухоль, называемую плазмацитомой. Из-за остеолитических повреждений развивается тромбоцитопения, анемия и лейкопения. Одновременно подавляется формирование нормальных плазматических клеток, поэтому не образуются другие иммуноглобулины, развивается синдром возвратных инфекций.

При выявлении на электрофорезе сыворотки парапротеинов обязательным является электрофоретическое исследование мочи. Примерно в 20 % случаев миеломной болезни опухоль продуцирует только легкие цепи иммуноглобулинов (таблица 20) которые из-за низкой молекулярной массы быстро фильтруются в почках и могут не обнаруживаться в сыворотке, но будут присутствовать в моче. Для подтверждения диагноза в моче методом электрофореза определяют белок Бенс-Джонса, который располагается недалеко от старта соответственно М-градиенту в сыворотке, между у- и р- глобулинами. Белком Бенс-Джонса названы легкие цепи иммуноглобулинов, присутствующие в моче, (Бенс-Джонс первым описал эти белки), они накапливаются примерно в 75 % всех случаев миеломной болезни. На рисунке 12 представлены примеры электрофореграмм сыворотки и мочи при миеломной болезни.

С целью количественного определения классов иммуноглобулинов и парапротеина используется метод иммунодиффузии с антисыворотками и иммунофиксации. На рисунке 13 представлены примеры электрофореза на геле агарозы с иммунофиксацией с использованием специфических антисывороток против IgG, IgA, IgM, каппа и лямбда-цепей. Эти исследования не только точно идентифицируют тип парапротеинов, но они же дают возможность сделать прогноз, так как указывают насколько снижаются поликлональные иммуноглобулины и насколько больной будет подвержен инфекциям. Если парапротеины относятся к IgM, то более вероятно, что это макроглобулинемия Вальденстрема, а не множественная миелома.

Таблица 20.

Парапротеины, продуцируемые при миеломной болезни

ПАРАПРОТЕИНЫ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ			
Белок	Частота встречаемости, %	Присутствие в моче белка Бенс-Джонса, %	Примечание
IgG	50	60	Пациенты устойчивы к иммунодефициту, парапротеинемия бывает очень высокой
IgA	25	70	Тенденция к гиперкальциемии и амилоидозу
IgD	2	100	Часты внекостные поражения, амилоидоз, почечная недостаточность, в половине случаев увеличены лимфоузлы, селезенка, печень. Плохой прогноз.
IgM	1	100	Часто увеличена вязкость крови

IgE	0,1	в большинстве	
Биклональ- ная пара- протеинемия	1		
Только бе- лок Бенс- Джонса	20	100	Часто развивается почечная недоста- точность, амилоидоз, повреждения костей. Плохой прогноз

Присутствие парапротеинов в сыворотке вызывает агглютинацию эритроцитов в мазке крови в виде монетных столбиков, повышение СОЭ, нарушения со стороны почек, положительные осадочные пробы, несмотря на имеющую место гиперкальциемию активность щелочной фосфатазы как правило в пределах нормы, содержание полноценных иммуноглобулинов снижено. Накопление парапротеинов в крови (до 50 г/л) способствует развитию синдрома белковой недостаточности, кровоточивости, синдрома Рейно. Частота встречаемости нарушений некоторых лабораторных показателей при выраженной миеломной болезни представлена в таблице 21. В то же метаболические нарушения могут и не выявляться при рутинном лабораторном анализе.

Ряд лабораторных показателей имеет прогностическое значение при множественной миеломе. Уровень γ -микроглобулина зависит от активности опухоли и функции почек; повышение его выше 6 мг/л - плохой прогностический показатель. Другие признаки коррелирующие с плохим прогнозом: анемия, почечная недостаточность, гиперкальциемия, гипоальбуминемия, чрезмерное накопление парапротеинов ($IgG > 70$ г/л, $IgA > 50$ г/л, белок Бенс-Джонса в моче > 12 г/сутки).

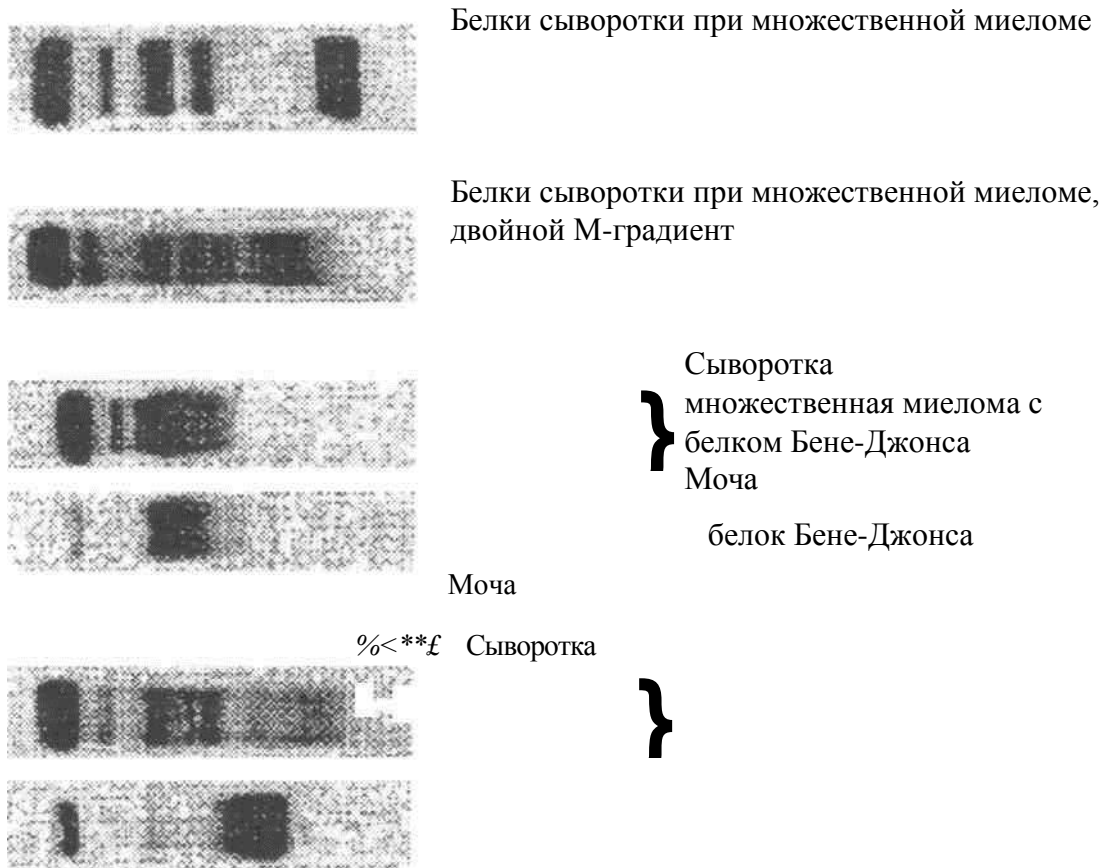


Рис. 12. Электрофореграммы сыворотки и мочи при миеломной болезни.

Таблица 21.

Частота встречаемости нарушенных лабораторных показателей при выраженной миеломной болезни.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Показатель	Частота встречаемости
СОЭ > 50 мм/ч > 100 мм/ч	93%
Парапротеины при электрофорезе	67%
Признаки остеолитического Анемия	90%
(гемоглобин < 110 г/л) Протеинурия	87%
Гиперпротеинемия (> 80 г/л)	84%
Гиперкальциемия (> 2,5 ммоль/л)	80%
Белок Бене-Джонса Лейкопения (< 4 x 10 ⁹ /л)	72%
Лейкоцитоз (> 4 x 10 ⁹ /л)	50%
Тромбоцитопения	75%
Плазмциты в периферической крови	40%
Коагулопатия	10%
Потеря веса	25%
	23%
	10%
	63%

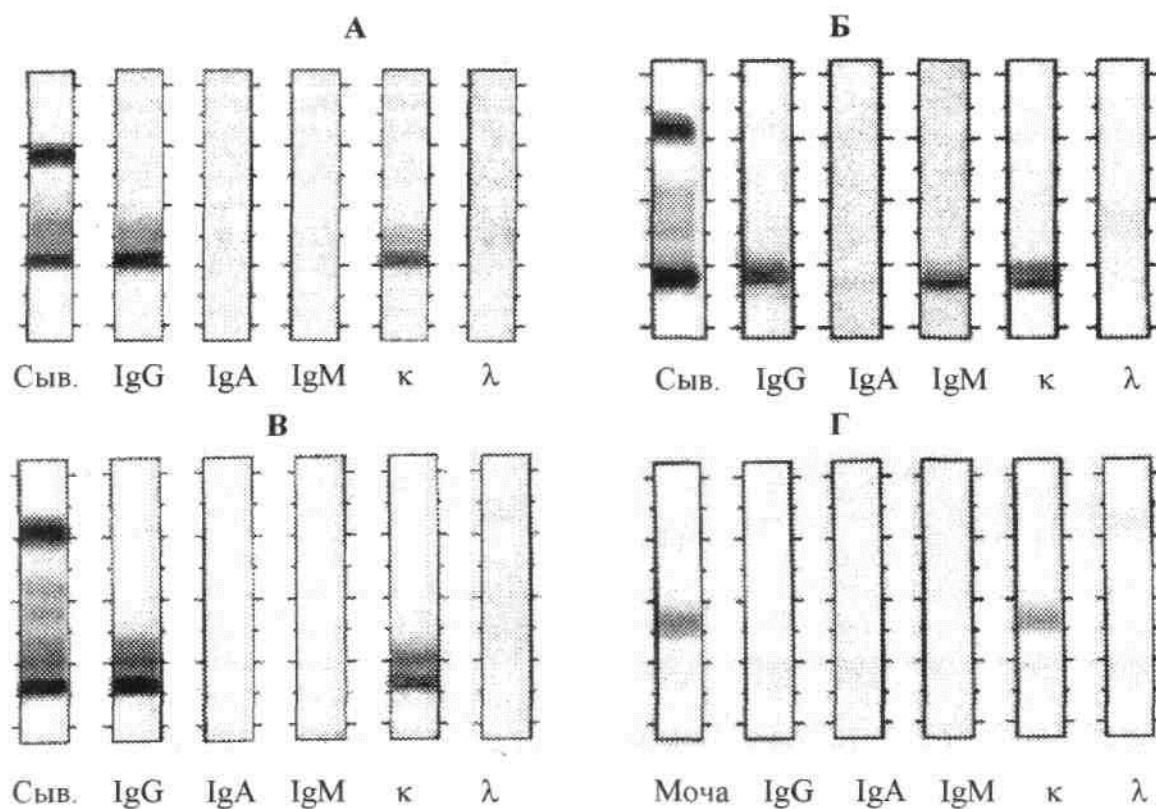


Рис. 13. Выявление парапротеинов методом иммунофиксации. А - миелома с накоплением IgG-κ; Б - биклональная гаммапатия с накоплением κ-цепей IgG и IgM; В - двойной М-градиент IgG-κ при миеломе; Г - белок Бене-Джонса в моче.

Лимфоидные опухоли.

Лимфомы или хронические лимфолейкозы - это злокачественные опухоли, при которых пролиферируют В-лимфоциты крови. При этом как правило в избытке продуцируются IgM.

Макроглобулинемия Вальденстрема - опухоль В-лимфоцитов, парапротеины при этом являются моноклональными IgM. Из-за накопления высокомолекулярных белков характерно повышение вязкости крови, нарушение микроциркуляции, сладж-синдром, предрасположенность к тромбозам, геморрагический синдром. Болеют преимущественно мужчины после 60 лет. Картина крови характеризуется анемией, в патогенезе которой играют роль опухолевое подавление эритропоэза, кровопотери, нередко наблюдается лейкопения с нейтропенией, моноцитоз, тромбоцитопения присоединяется по мере прогрессирования заболевания. СОЭ всегда резко увеличена, в сыворотке гиперпротеинемия, а на электрофореграмме М-градиент за счет IgM. В моче белок Бенс-Джонса встречается примерно в 80 % случаев, но количество его значительно меньше, чем при множественной миеломе. Лимфатические железы и селезенка увеличены, но лимфоидная инфильтрация прогрессирует как правило относительно медленно. Проявления болезни исчезают при заменной трансфузии.

Болезни тяжелых цепей представляют собой В-клеточные лимфатические опухоли с разнообразной клинической и морфологической картиной и секрецией фрагментов тяжелых цепей различных классов иммуноглобулинов. Это обычно α-цепи, но могут также быть у или ε-цепи. Выделяют 2 варианта течения болезни: абдоминальная и легочная. Абдоминальная форма характеризуется диффузной инфильтрацией слизистой тонкой кишки и мезентериальных лимфатических узлов лимфоидными и плазматическими клетками, макрофагами, тучными клетками. Поражение желудочно-кишечного тракта приводит к атрофии ворсинчатого эпителия и развитию синдрома мальабсорбции. Легочная форма протекает с бронхопульмональными поражениями и медиастиальной лимфаденопатией, протеинурия отсутствует." Диагностика основана на иммунохимическом анализе сывороточных белков, позволяющем выявить тяжелые цепи иммуноглобулинов.

КРИОГЛОБУЛИНЫ

Криоглобулины - патологические белки плазмы (10-80 мг/мл), обладающие свойством превращения в желеобразное состояние при температуре ниже 37°C. Большинство криоглобулинов - это комплексы поликлональных иммуноглобулинов, в состав которых примерно наполовину входят моноклональные иммуноглобулины. Обычно это IgM. Криоглобулины могут появиться при макроглобулинемии Вальденстрема, миеломе, хроническом лимфолейкозе, инфекционных заболеваниях (моноклеоз, сифилис, туберкулез, лепра), вирусных, аутоиммунных заболеваниях, циррозе печени, паразитозах, коллагенозах, при опухолевой трансформации клеток. С криоглобулином связаны синдромы холодовой непереносимости, повышение вязкости крови, образование иммунных комплексов с факторами I, II, V, VII свертывания крови, что может сопровождаться кровоточивостью, активацией системы комплемента, может вызывать поражение почек и гемолиз эритроцитов. Количество криоглобулинов определяют по отношению объема преципитированного глобулина к общему объему сыворотки.

КОМПЛЕМЕНТ

В состав комплемента входит большая группа сывороточных глобулинов (таблица 22), в которой по крайней мере 20 белков идентифицированы иммунологически.

Система комплемента является протеолитической, каскадной по характеру активации как и система плазменных факторов свертывания. Белки комплемента синтезируются в печени и в норме присутствуют в плазме в неактивной форме. Активация комплемента способна привести к необратимому нарушению структуры и функции биологических мембран и лизису клетки. Общая направленность действия системы комплемента состоит в том, что она вместе с антителами и специализированными клетками участвует в защите организма от инфекций. Активация комплемента происходит одним из 2 путей: классическим или альтернативным (рис. 14). При классическом пути активация начинается с адгезированных на антигене IgG, IgM или C-реактивном белке. После адгезии на мембране чужеродной клетки иммуноглобулинов образуется комплекс с фрагментами C1-компонента комплемента (участок узнавания). Затем через этап активации формируется атакующая группа комплемента, которая способна внедряться в гидрофобную часть мембраны бактерии, шунтировать ее и тем самым лизировать чужеродные клетки. Поэтому по функции белки комплемента можно разделить на три группы: группа узнавания - белки которой присоединяются к антителам на поверхности клетки-мишени; группа активации, которая взаимодействует с клеточной поверхностью в участке, топологически отличном от участка, где связывается узнающая группа; группа, атакующая мембрану.

Альтернативный путь активации комплемента является быстрым, неспецифичным, несвязанным с антителами. Альтернативный путь индуцируется действием системы пропердина, состоящей из 3 компонентов: собственно белка пропердина, (5-гликопротеида, богатого глицином-В, и протеазы серинового типа-Д, также богатого глицином. Пропердин активируется рядом соединений, в частности эндотоксином (бактериальным полисахаридом) и действует сразу на C3-компонент комплемента, минуя этап взаимодействия с иммуноглобулинами. Образующиеся при активации системы комплемента фрагменты обладают рядом активных эффектов. Это опсонины, анафилотоксины, сериновые протеазы, хемотаксические агенты и т.д.

Таблица 22

Состав белков комплемента

Компонент комплемента	Электрофоретическая подвижность	Молекулярная масса	Концентрация в плазме (мг/л)
Clq	У	410 000	50 - 250
Clr	Р	166 000	25 - 100
Clс	ос ₂	83 000	50 - 100
C2	Р ₂	102 000	10-80
C3	Р _i	185 000	500 - 1200
C4	Р _i	200 000	200 - 500

C5	Pi	185 000	40- 150
C6	P2	105 000	40-80
C7	P2	92 000	50-80
C8	Y	163 000	40-80
C9	OC2	71 000	50 - 250

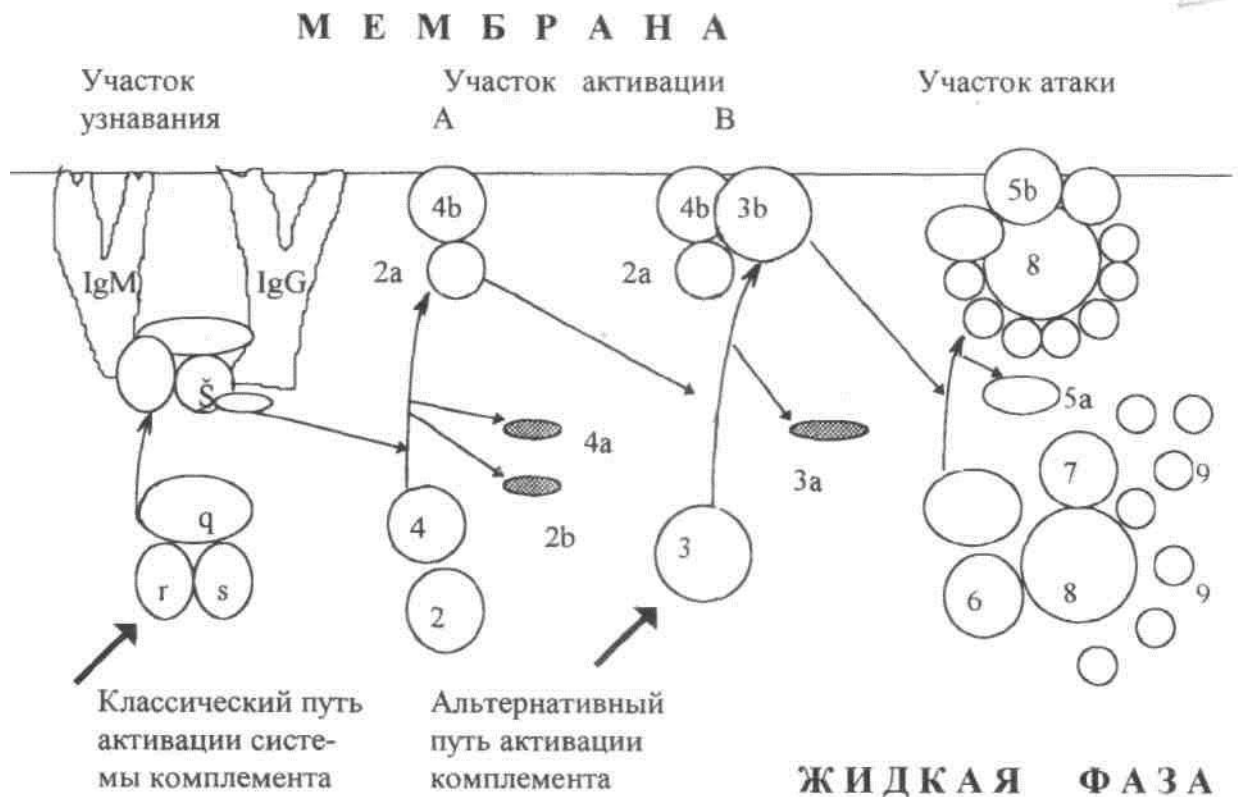


Рис. 14. Схема активации системы комплемента.

Генетически обусловленные состояния дефицита компонентов комплемента представлены в таблице 23. Вторичные изменения уровня компонентов комплемента могут быть как в сторону увеличения, так и снижения. Увеличение происходит в реакциях острой фазы, снижение - при болезнях иммунных комплексов. Уровень C3 и C4 отражает баланс между этими состояниями - потреблением в иммунных комплексах и синтезом в острой фазе.

В клинической практике как правило активность системы комплемента оценивают по СН-50 - определение гемолитической активности комплемента по 50 % гемолизу. Комплемент, содержащийся в исследуемой сыворотке, вызывает гемолиз сенсibilизированных бараньих эритроцитов в присутствии сыворотки иммунизированного кролика. При определении индивидуальных белков наиболее широко определяют содержание C3-компонента комплемента и C4-компонента комплемента, в наибольших концентрациях присутствующих в плазме крови.

Таблица 23

Генетически обусловленные состояния дефицита компонентов комплемента

Дефицит компонента	Клинические проявления
Дефицит C1	Обычно не вызывает клинически выраженных расстройств, так как есть возможность замещения по альтернативному пути активации; тенденция к развитию системных коллагенозов.

Дефицит С2	Протекает часто с развитием ювенильного ревматизма, системной красной волчанки, бронхиальной астмы и экземы
Дефицит С3	Аутоиммунные заболевания со значительным полиморфизмом, особенно часто сопровождающиеся гломерулонефритом и системной красной волчанкой; возвратные инфекции
Дефицит С4	Увеличение частоты болезней иммунных комплексов: системная красная волчанка, болезнь Шенляйн-Геноха, полимиозит, гломерулонефрит
Дефицит С5	Отсутствует агрегация тромбоцитов; возвратные инфекции
Дефицит С6	Кровоточивость
Дефицит С7 - С9	Возвратные инфекции, персистируют бактериальные инфекции и антитрипсина
Дефицит С1-ингибитора	Врожденный ангионевротический отек

С3-компонент комплемента.

С3-компонент комплемента находится на пересечении между классическим и альтернативным путем активации комплемента. Расщепление С3 ведет к формированию С3а (анафилотоксина), который вызывает:

- сокращение гладкомышечной мускулатуры
- повышение сосудистой проницаемости
- дегрануляцию тучных клеток
- хемотаксическое притяжение гранулоцитов
- освобождение интерлейкина-1 из моноцитов

- освобождение СЗБ, который сначала активирует С5-конвертазу и инициирует формирование мембраноатакующего комплекса, направленного против чужеродных поверхностей. Антителонесущие клетки устраняются классическим путем, а чужеродные агенты, такие как бактерии или грибы, - альтернативным путем. СЗБ разрушается ферментами и ингибиторами комплемента. Фрагменты его работают как опсоины, которые усиливают фагоцитоз чужеродных веществ.

Синтез СЗ происходит в печени, макрофагах, фибробластах, ускоряется в острой фазе (активатор интерлейкин-6). Период полужизни СЗ у здорового человека от 0,5 до 1 дня. Концентрация СЗ-компонента комплемента у здоровых людей в сыворотке составляет 0,50 - 1,20 г/л. Распад значительно ускоряется при болезнях с формированием иммунных комплексов и при альтернативной активации комплемента. Уровень в сыворотке может быстро падать в результате ожогов или потери белка (энтеропатия).

Диагностическое значение:

Обнаружение и мониторинг следующих иммуннокомплексных нарушений:

- Системная красная волчанка (часто сочетается с недостаточностью С4, С3 и С1-ингибитора)
- Васкулиты
- Гломерулонефрит
- Криоглобулинемия
- Аутоиммунная гемолитическая анемия. В этом случае следует тестировать следующие параметры: СЗ, С4, СН-50, циркулирующие иммунные комплексы и СРВ.
- Альтернативный путь активации комплемента при аллергических грануломатозных ангиитах (уровень СЗ понижен, С4 - нормальный)

Подозрение на врожденный дефект комплемента:

- Рецидивирующие инфекции Определите СН-50 и СЗ, С4-компоненты комплемента; если их уровни не снижены, следует определить С6, С9 и С5 в специализированной лаборатории.
- Ангионевротический отек или болезнь Квинке - врожденный недостаток С1-ингибитора. Определите также С4 и СРВ. В этом случае С4 понижен, СЗ в границах нормы. СРВ определяется для учета влияния реакции острой фазы.

С4-компонент комплемента

С4 - это часть фермента С3-конвертазы классического пути активации комплемента (рис. 13). С4 разрезается С₁s и, как С4_Б, формирует часть С4_БС₂а = С3-конвертаза. С4_а выступает как анафилотоксин, С4_а действует как опсонин.

Концентрация С4 в сыворотке 0,2 - 0,5 г/л, период полужизни Q - 0,5-1,0 день, молекулярная масса 206000. Основное место синтеза - печень.

Диагностическое значение:

- Те же показания, как для СЗ-компонента комплемента. При классическом пути активации С4 часто снижается более выражено, чем СЗ.
- При наследственном ангионевротическом отеке С4 снижен, а СЗ остается в пределах нормы, но основное значение имеет недостаток С1-ингибитора..
- Наследственная недостаточность С4 обычно проявляется системной красной волчанкой.

С1-ингибитор эстераз

С1 ингибитор эстераз, α₂-глобулин, является белком острой фазы, тормозит активность компонентов комплемента С1 и С3, плазминогена, калликреина, XII фактора свертывания крови. Его количество в сыворотке в норме 150-350 мг/л. Дефицит этого белка вызывает ангионевротический отек (отек Квинке). Врожденный ангионевротический отек наследуется как ауто-сомное доминантное заболевание. Болезнь сопровождается приступообразным отеком бронхов, слизистой желудочно-кишечного тракта или подкожной клетчатки.

ПЛАЗМЕННЫЕ БЕЛКИ ПРИ ОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ

В этом разделе представлены данные о клинико-диагностическом значении белков плазмы крови при различных заболеваниях. Данные суммированы в таблицах 30 -.

Таблица 30. Уровни плазменных белков при заболеваниях печени

Заболевание/ синдром	Белки	Характеристика
Все заболевания печени	Иммуноглобулины	Нормальные уровни IgG, IgA, IgM позволяют исключить инфекцию или аутоиммунный характер заболевания
	Преальбумин, протромбин, ретинол-связывающий	Эти белки являются хорошими индикаторами белоксинтезирующей функции печени: нормальные уровни этих белков обычно свидетельствуют об отсутствии каких-либо нарушений при синтезе
	а-Фетопропротеин	При острой печеночной недостаточности рост а-фетопропротеина указывает на положительный прогноз
	Альбумин	При острых заболеваниях печени уровень альбумина остается нормальным, при хронических заболеваниях уровень его бывает пониженным
	Раково-эмбриональный антиген	Неспецифичен; удобен для мониторинга течения болезни и эффективности лечения, в том числе оперативного. Уровень повышен при карциноме толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, печени и бронхов
Цирроз печени (все формы)	Альбумин	Обычно уровень понижен
	Преальбумин	Уровень понижен или неопределяем
Ювенильный цирроз	а, -Антитрипсин	Дети с гомозиготной недостаточностью по а, антитрипсину имеют предрасположенность к циррозу печени, около 20 % этих детей впоследствии страдает ювенильным циррозом, 80 % здоровы. У новорожденных выражена склонность к продолжительной желтухе, гепатомегалии.
Первичный билиарный цирроз	Иммуноглобулины	Характерно преобладающее увеличение IgM, что имеет диагностическое значение. Повышение IgG и IgA отражает ухудшение состояния. В 99 % случаев характерно наличие митохондриальных антител.
Алкогольный цирроз	Иммуноглобулины Соотношение IgA/трансферрин	Характерно предпочтительное повышение IgA, особенно при всех видах микроузловых циррозов (алкогольном, при перегрузке железом, при болезни Вильсона-Коновалова). Очень сильное увеличение IgA наблюдается при быстро развивающемся алкогольном циррозе.
		Величина соотношения > 2,5 информативна при скрытом циррозе, полезна при мониторинге
Гепатит новорожденных	а-Фетопропротеин	Уровень белка возрастает, что отличает гепатит новорожденных от атрезии желчных путей
Хронический агрессивный гепатит	Иммуноглобулины	При макроузловом типе наблюдается преимущественно увеличение IgG, которое хорошо коррелирует с прогрессированием или регрессом заболевания, в том числе со стероидной терапией

Острый вирусный гепатит В (изменения, отмеченные *,	Острофазные белки * Иммуноглобулины ^	Характерно медленный рост а1-антитрипсина, нормальный а,-кислый гликопротеин, нормальный или пониженный гаптоглобин. Другие острофазные белки нормальны или слегка повышены, наиболее часто встречается высокий
		У многих больных Ig в норме: повышенный IgM бывает примерно у 50 % пациентов; IgG повышен иногда; уровень
		Характерно преходящее повышение уровня , обычно > 500 мкг/л
Острый вирусный гепатит А	Острофазные белки	Картина сходна с гепатитом В
	а1-Антитрипсин а1-Кислый гликопротеин	Уровень белка повышен
		Если при гепатите В в первый месяц заболевания уровень белка нормален, то при гепатите А уровень немного по-
		Хороший тест для мониторинга: при переходе хронического персистирующего вирусного гепатита в хронический агрес-
		Уровень временно повышается, но не выше 500 мкг/л
		Уровень IgM возрастает при остром гепатите А, но не изменен при гепатите В, при гепатите С Ig в норме.
Хронический активный гепатит (HBs-негативный	Церулоплазмин, апоА-липопротеин С3-, С4-	Повышение уровня церулоплазмينا и снижение апоА1 коррелирует с обострением активного хронического гепатита
		С3 и С4 снижаются из-за нарушения синтеза; уровень снижения С3 и С4 коррелирует с нарастанием IgG
		Наблюдается поликлональное увеличение Ig: IgG повышается существенно больше, чем IgА и IgМ. Выявляются ау-
Первичная гепатома	а-Фетопротеин	Повышение уровня наблюдается в 80-85 % случаев; небольшое повышение (< 500 мкг/л) наблюдается при острых некрозах, остром вирусном гепатите и хронических заболеваниях печени (макроузловом циррозе). а-Фето-
	Фибронектин	Характерно повышение уровня в плазме, по чувствительности диагностики первичного рака печени определение

		Наибольшей чувствительностью диагностики является совместное определение обоих маркеров.
Абета-липопротеинемия	АпоВ-липопротеин	Наследственная недостаточность
Атрезия желчных путей	а-Фетопропротеин	В некоторых случаях помогает дифференцировать атрезию желчных путей (нормальный уровень а-фетопропротеина) от врожденного гепатита (уровень повышен)

Таблица 31. Уровни плазменных белков при заболеваниях кишечника

Заболевание/синдром	Белки	Характеристика
Белок-теряющие энтеропатии	Общий белок, альбумин	Потеря белка является общей чертой заболеваний желудочно-кишечного тракта и неспецифична для какого-либо конкретного заболевания

Уровни плазменных белков при заболеваниях легких

- Недостаток IgA является наиболее распространенной формой иммунодефицита и чаще всего наблюдается при хронических инфекционных заболеваниях легких.
- Измерение концентрации оц -антитрипсина имеет большое значение для определения этиологии эмфиземы легких.

Таблица 32. Уровни плазменных белков при заболеваниях легких

Заболевание/синдром	Белки	Характеристика
Все заболевания легких	Иммуноглобулины	Для многих заболеваний легких характерно преимущественное увеличение уровня IgA
Эмфизема	ai-Антитрипсин	Может возникнуть у 3-4-летних детей, гетерозиготных по ai-антитрипсину, но главным образом развивается в 30-40 лет по разным причинам
Синдром нарушения дыхания	ai-Антитрипсин	Характерна преходящая недостаточность
Болезнь гиалиновых мембран	ai-Антитрипсин	Уровень белка повышается во время болезни и снижается при выздоровлении
Туберкулез	Гаптоглобин	Очень высокие концентрации чаще всего связаны с туберкулезом
Повторные инфекции	IgA, C3-,C4-компонент комплемента	В раннем детстве это может быть связано с селективной недостаточностью IgA или комплемента
Аллергическая астма	ai-Антитрипсин	Уровень белка может быть повышен
	IgE	При приобретенной астме IgE повышен в 70 % случаев, при наследственной астме как правило уровень IgE пониженной или нормальный

Гипераллергические заболевания легких	Иммуноглобулины	Значительно повышен уровень IgG
Саркоидоз	Иммуноглобулины	Уровни иммуноглобулинов сильно повышены в начале активной фазы, особенно IgG
Идиопатический интерстициальный фиброз легких	Иммуноглобулины	В сыворотке крови повышены уровни всех иммуноглобулинов; в бронхоальвеолярной жидкости повышен уровень IgG

Таблица 33. Уровни плазменных белков при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

Заболевание/ синдром	Белки	Характеристика
Острый ревматизм	С-реактивный белок	Измерение уровня полезно при мониторинге заболевания и при подборе антибиотиков
	С3-, С4-компоненты комплемента	При мониторинге заболевания уровень С3 и С4 на начальных стадиях понижен; уровень С4 нормализуется обычно через 10-14 дней, уровень С3 нормализуется в ходе выздоровления; длительно пониженный уровень С3 является плохим прогностическим признаком
Инфаркт миокарда	Тропонин Т	Высокая чувствительность и специфичность диагностики инфаркта. Возможность диагностики как в ранние сроки (начиная с 3-4 ч после окклюзии, так и поздние сроки (до 2 недель). Позволяет выявить больных с микроинфарктами, неинвазивно диагностировать успех тромболитической терапии. Эффективно использовать для диагностики поражений сердца в течение и после операций на сердце.
	Миоглобин	Концентрация становится увеличенной (>90 мкг/л) через 2-3 ч после появления боли, т.е. на 3-4 ч раньше, увеличивается общая креатинкиназа (КК) и МВ-КК. Низкая концентрация белка (<85 мкг/л) позволяет с большой вероятностью исключить инфаркт миокарда. При мониторинге в ранние сроки высокий уровень свидетельствует о активном расширении зоны инфаркта; интенсивное повышение и резкое падение при использовании тромболитических средств свидетельствует о реканализации коронарной артерии.
	аI-кислый	Повышенный уровень свидетельствует об активном некротическом процессе в зоне инфаркта
Подострый бактериальный эндокардит	Иммуноглобулины	Уровни IgG и IgM повышены, тогда как уровень IgA может быть нормальным

Таблица 34 Уровни белков в плазме при заболеваниях почек

Заболевание/ синдром	Белки	Характеристика
Все заболева- ния почек	С3-, С4- компоненты комплемента	С3 и С4 могут быть понижены из-за образования их иммунных комплексов, присутствия аутоантител к СЗЬ-компоненту и/или из-за замедленного синтеза
	Различные белки плазмы крови	Соотношение концентраций высокомолекулярных белков в сыворотке крови и моче может быть использовано для определения индекса селективности протеинурии по молекулярной массе, что полезно при определении степени повреждения почек и показаний к применению стероидов
Острый пост- стрептококко- вый гломеру- лонефрит	С3-, С4- компоненты комплемента	На ранней стадии как С3, так и С4 понижены; на поздней стадии: С3 понижен, С4 нормален; при выздоровлении С3 нормализуется (длительно пониженный С3 - свидетельство плохого прогноза)
Хронический мембрано- пролиферати- вный гломе- рулонефрит	С3-, С4- компоненты комплемента	Сильно снижен уровень С3, концентрация С4 нормальная. У некоторых больных присутствуют антитела к СЗЬ-компоненту комплемента
Волчаночный нефрит	С3-, С4- компоненты комплемента	Уровни С3 и С4 бывают понижены в острой фазе, что полезно использовать для наблюдения; нормальный уровень С3 и сниженный С4 при ремиссии указывают на прогрессирование заболевания
IgA- нефропатия	С3, С4 IgA	Уровни обычно нормальные
		Уровень может быть повышен
Канальцевые заболевания		Присутствие в моче низкомолекулярных белков помогает при дифференцировке от гломерулярной протеинурии
	Ретинол- связывающий	Содержание в моче возрастает до 150 мг/сутки (норма 0,11 мг/сутки)
	p ₂ -Микрогло- булин	При дисфункции канальцев концентрация в моче иногда возрастает >50мг/л (норма 3 мг/л). Измерение концентрации в сыворотке отражает фильтрационную способность почек.
	ai-Микрогло- булин	При тубулярной протеинурии концентрация в моче превышает 20 мг/л и более стабильна, чем для P ₂ -микроглобулина
Пиелонефрит	Иммуноглобу- лины	IgG в сыворотке повышены в острой фазе, при переходе в хроническую форму они остаются такими же или продолжают повышаться IgA и IgM при хронической форме также повышены Повышение уровня IgA предполагает прогрессирование заболевания

Таблица 34 (продолжение)

Заболевание/ синдром	Белки	Характеристика
-------------------------	-------	----------------

Нефротический синдром	а ₂ -Макроглобулин	Концентрация аг-макроглобулина и других высокомолекулярных белков в сыворотке повышена (эффект компенсаторного усиления белкового синтеза)
	Альбумин	Концентрация альбумина и других белков с невысокой молекулярной массой в сыворотке снижена
	С3-, С4-компоненты	Уровни зависят от характера заболевания, при котором развивается нефротический синдром
	IgG, IgA	В сыворотке уровень IgG снижен, уровень IgA нормален или повышен
	а ₁ -Кислый	Уровень в сыворотке снижен
Уремия	а ₁ -Кислый гликопротеин	Уровень в сыворотке повышен даже при отсутствии признаков воспаления
	р ₂ -Микрогло-	Концентрация в сыворотке существенно повышена
	Ретинол-связывающий	Концентрация в сыворотке существенно повышена
Трансплантация почек	IgG	Полезно для прогноза отторжения пересаженной почки: уровень IgG в моче повышается со скоростью > 100 мг/сутки (норма 5 - 20 мг/сутки)