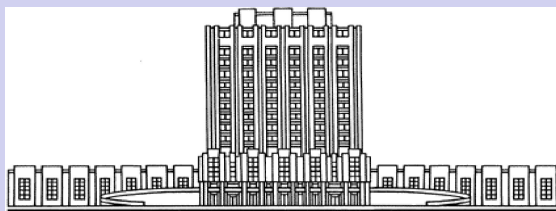


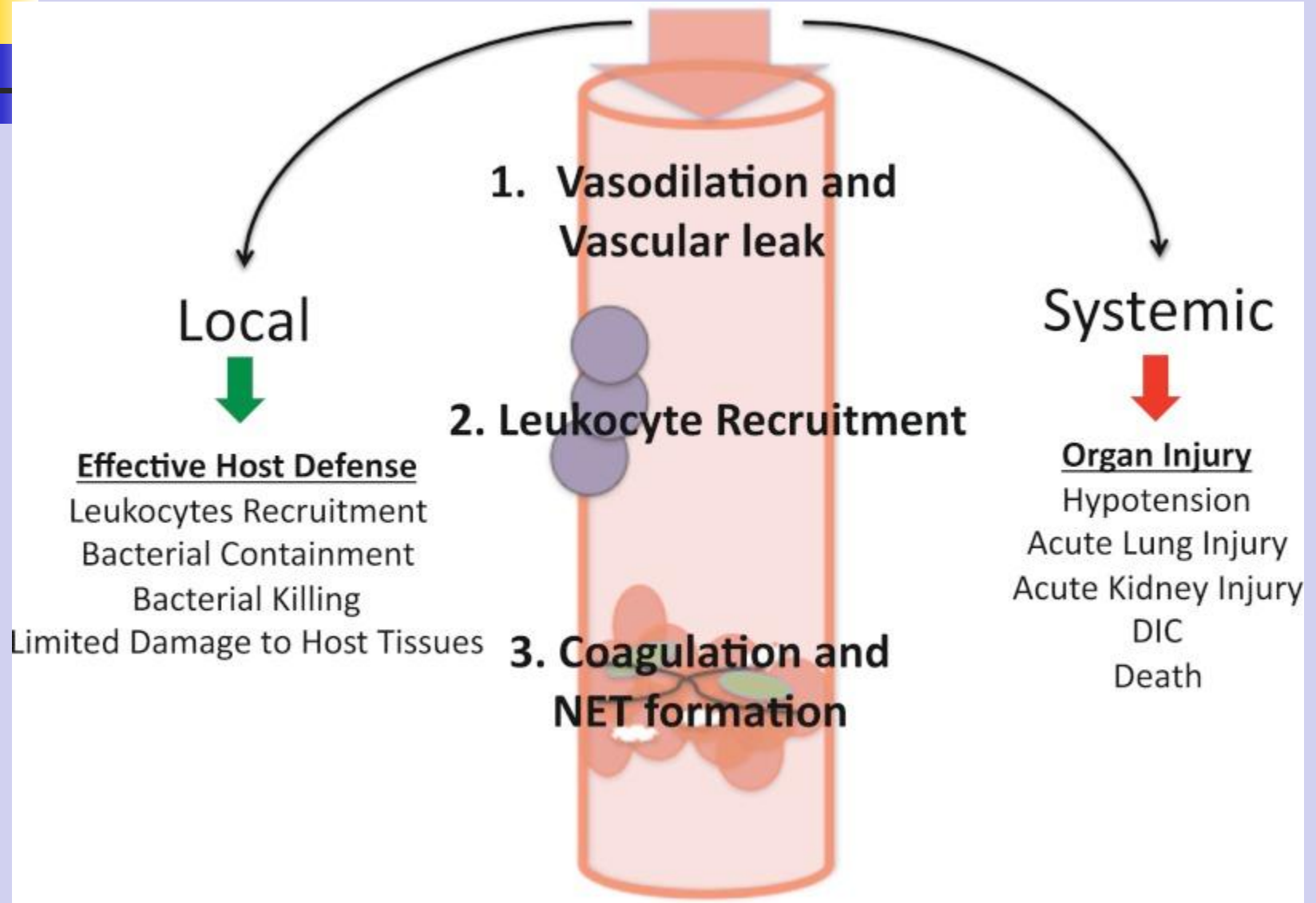
ГБУ СПб научно-исследовательский институт  
скорой помощи им. И.И. Джанелидзе  
Отдел лабораторной диагностики

---

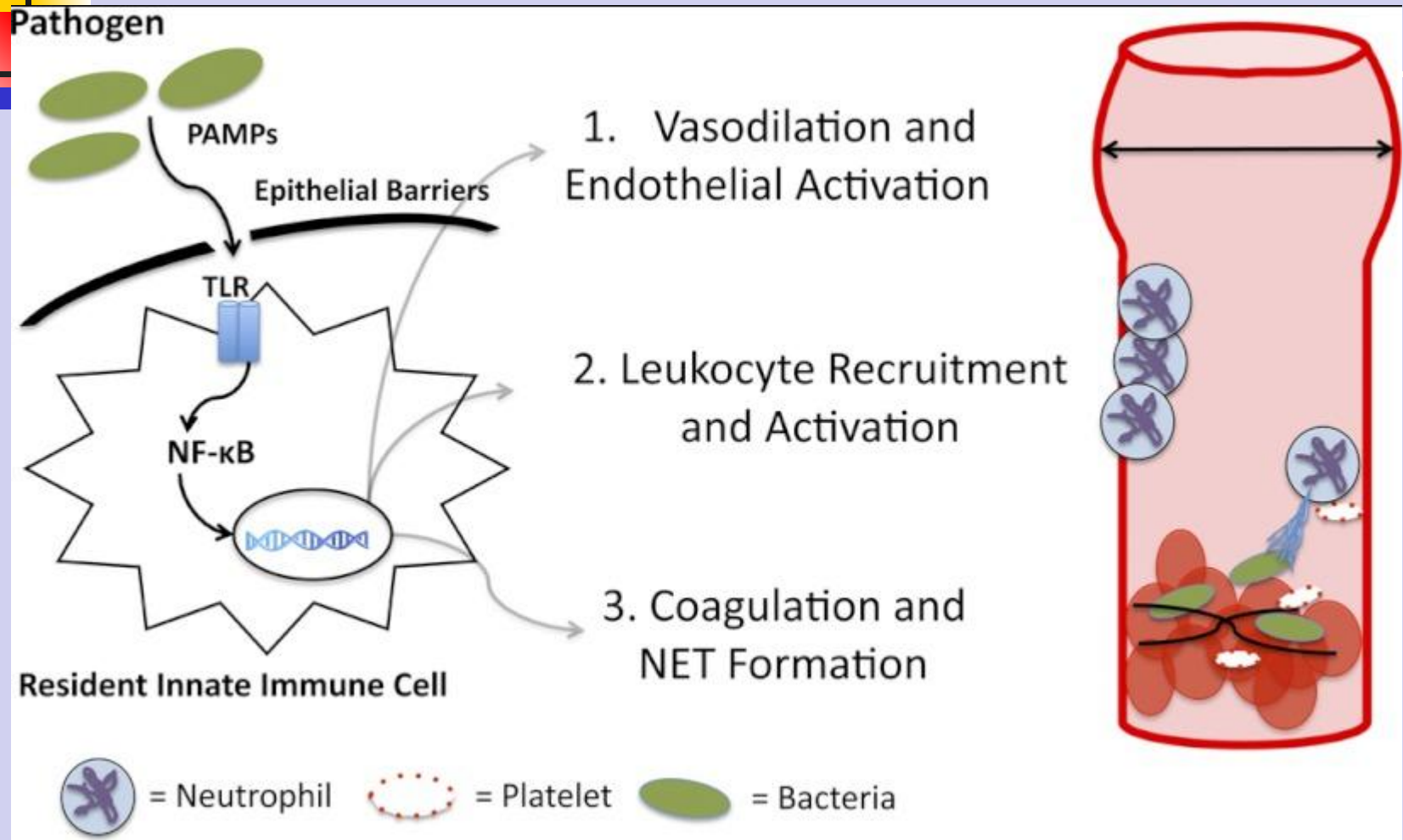
## Диагностика активности воспаления



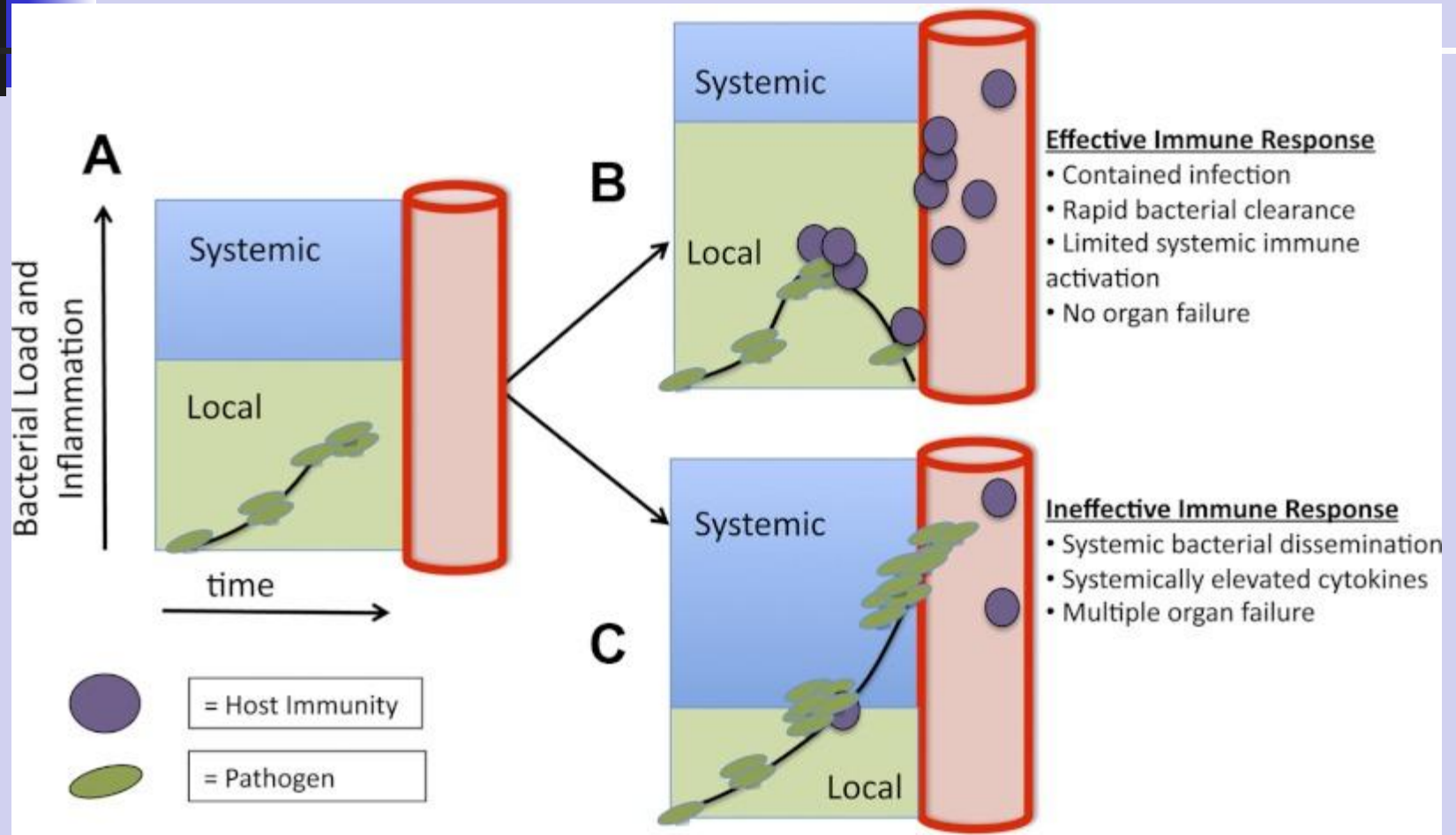
**Локально выгодные защитные механизмы могут стать вредными при системном распространении инфекции и воспаления**

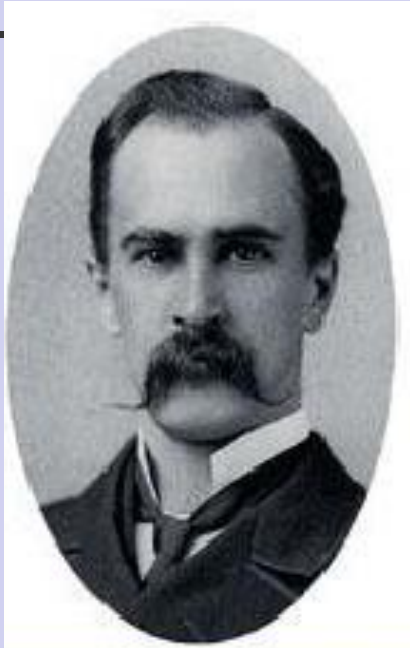


## Ранние клеточные и молекулярные механизмы при развитии инфекции



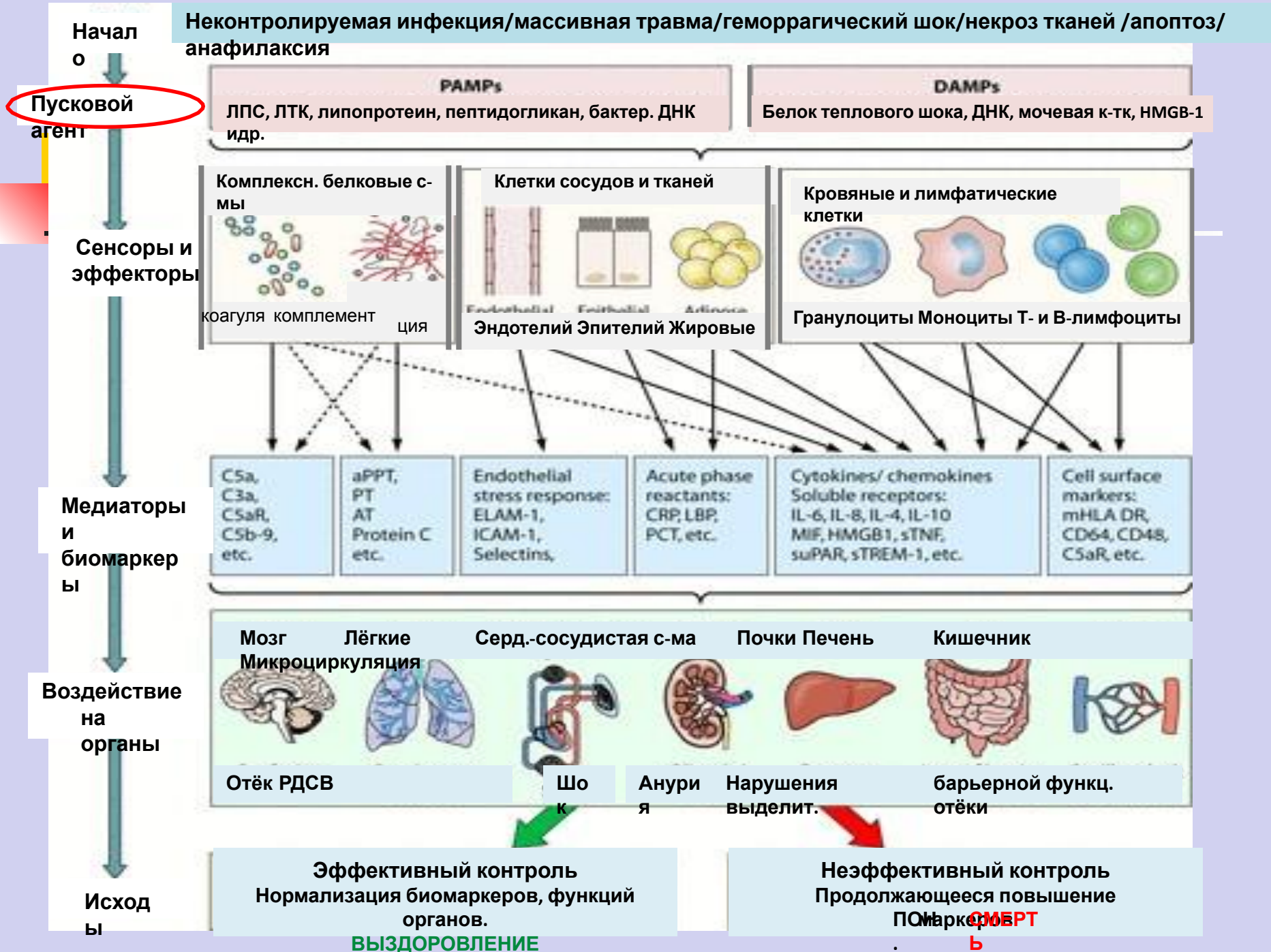
## Развитие сепсиса – это результат соревнования («гонки») между патогеном и иммунной системой

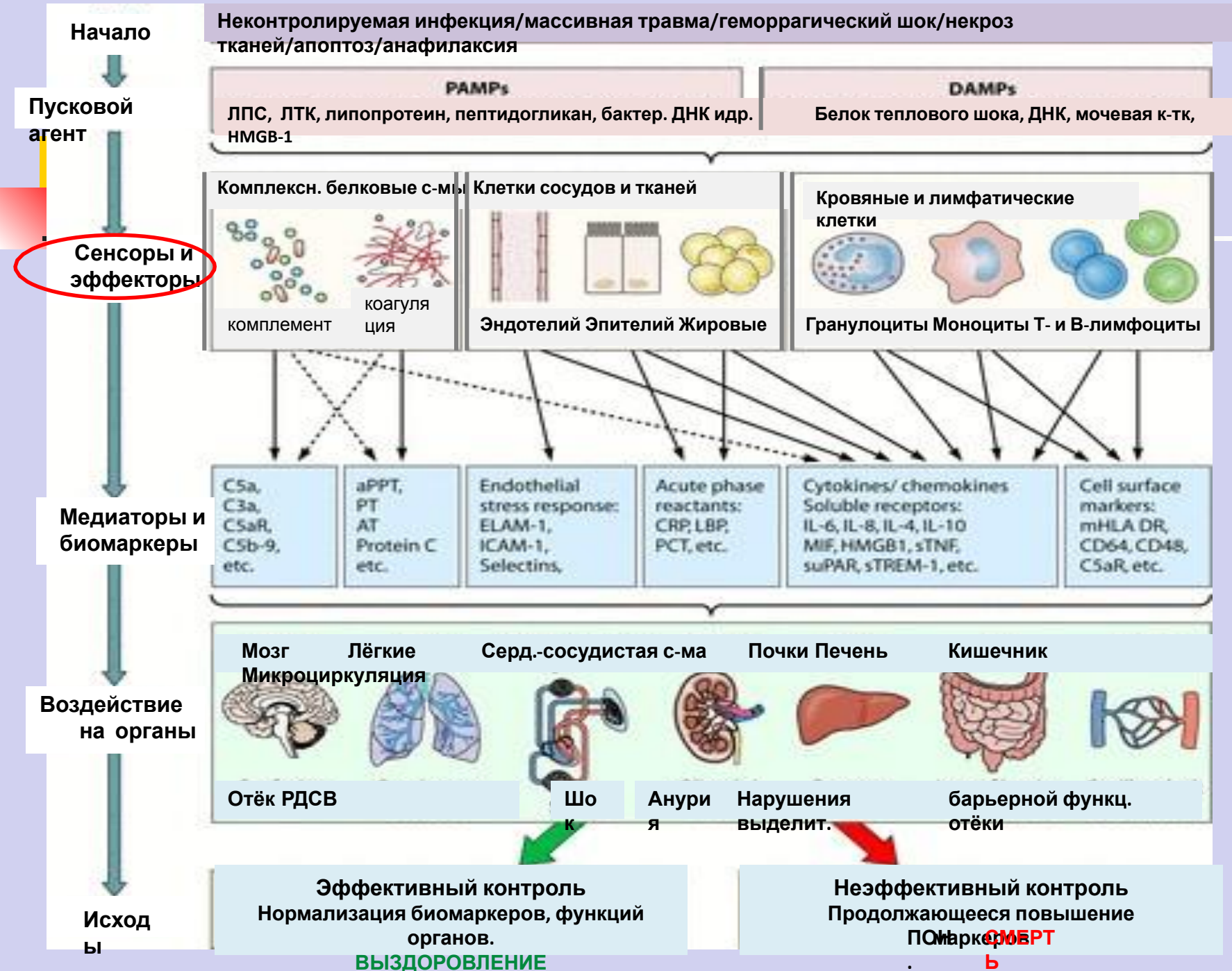


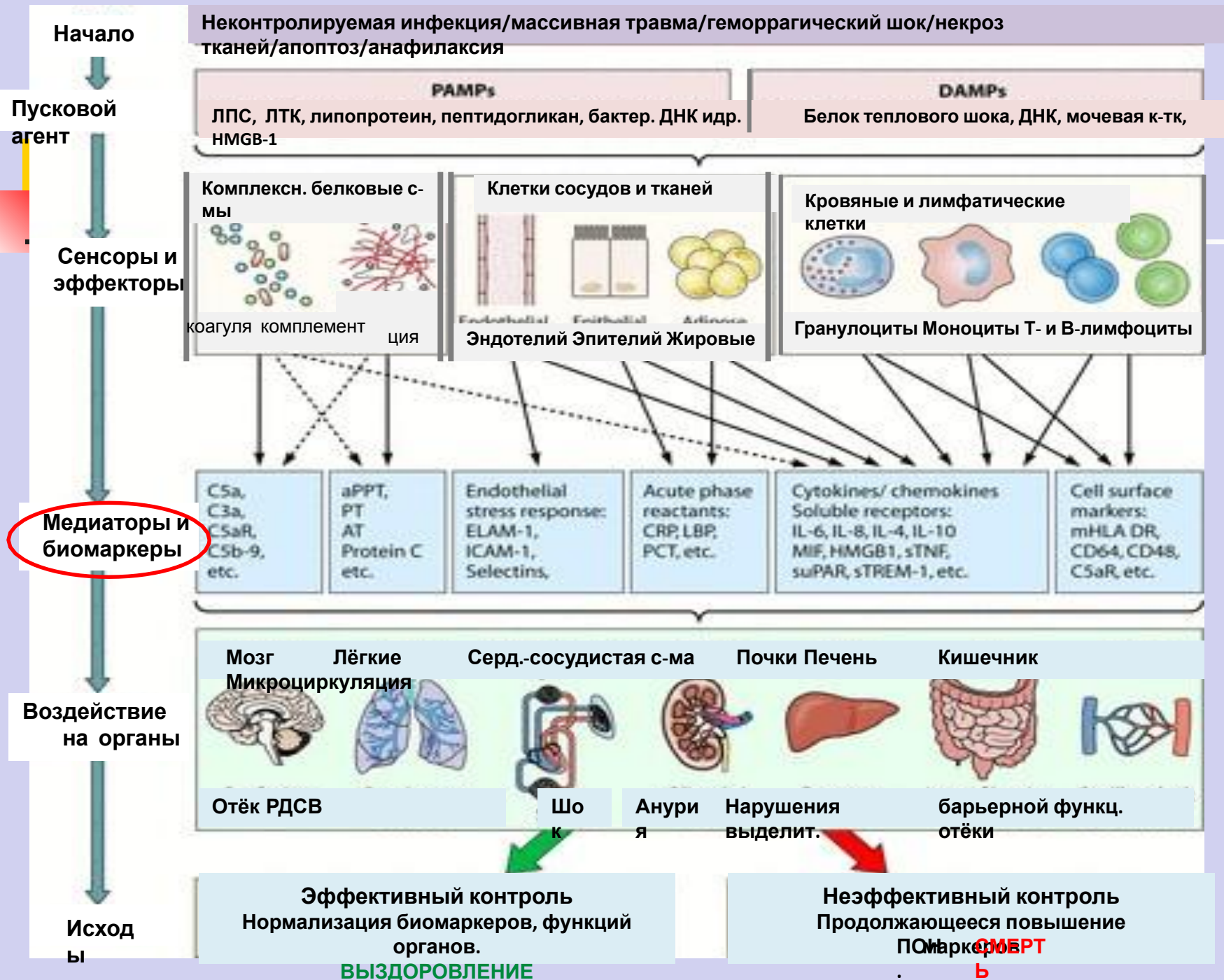


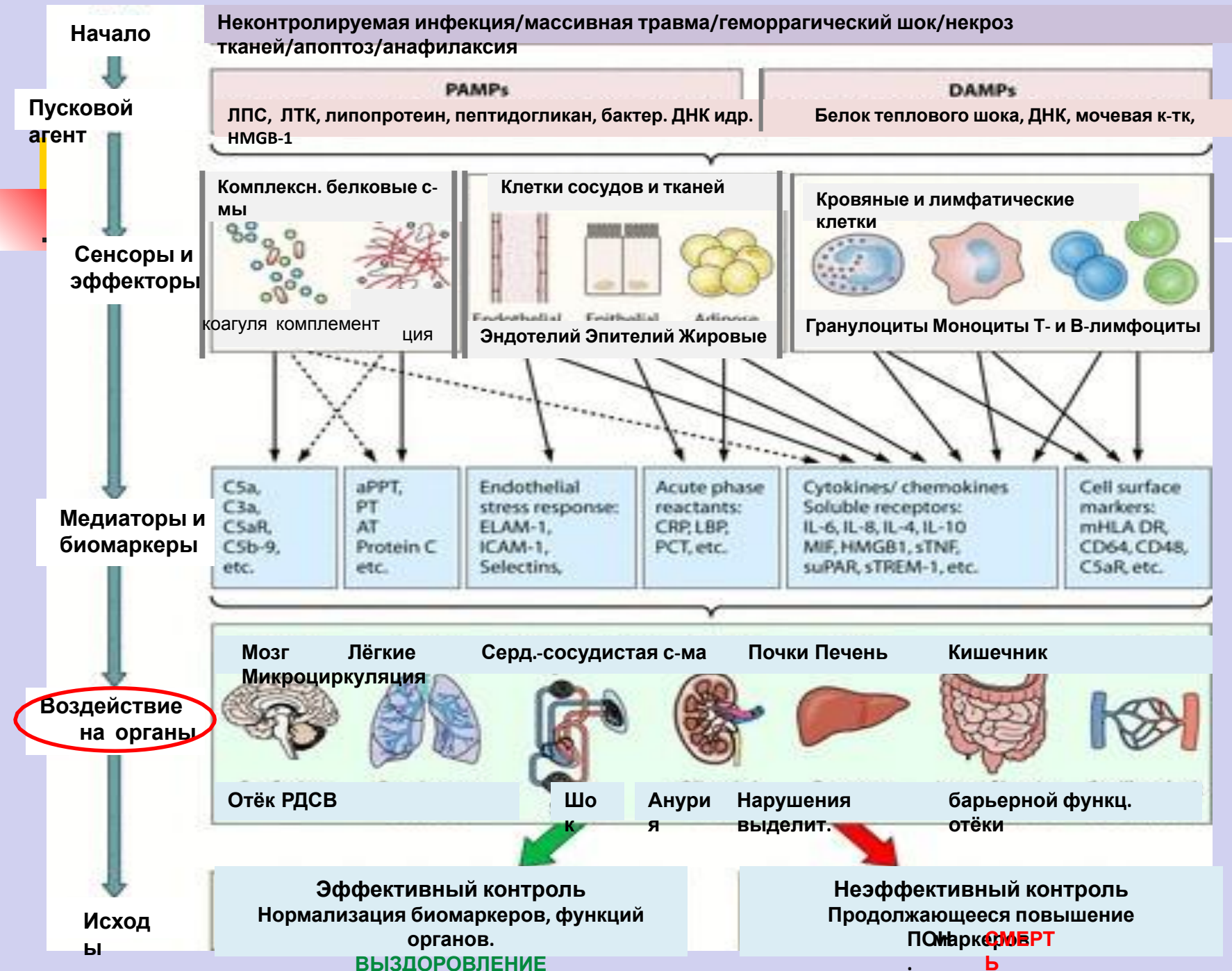
«За исключением  
некоторых случаев,  
пациент скорее  
умирает от ответа  
организма на  
инфекцию, чем от  
самой инфекции»

Sir William Osler, 1904

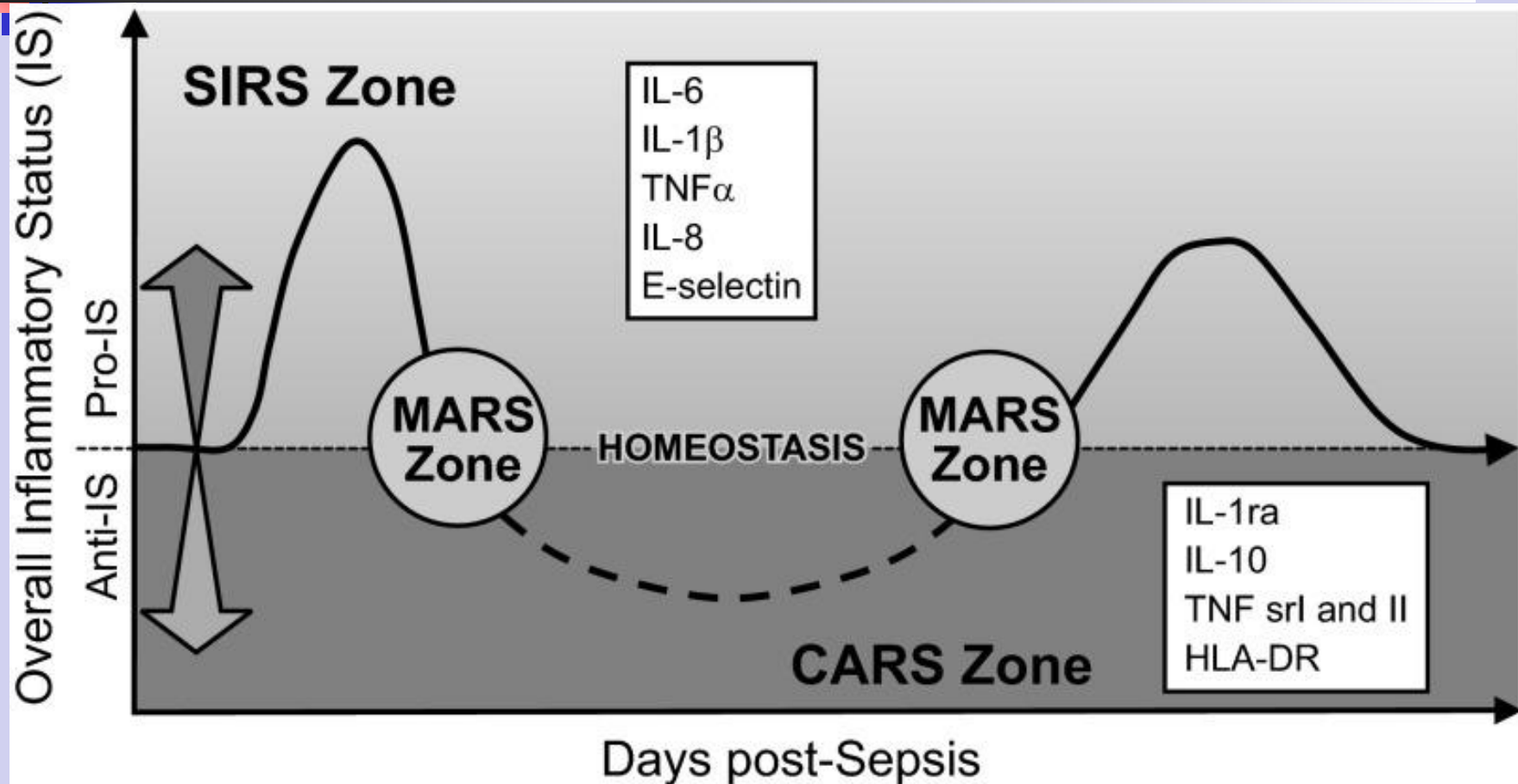




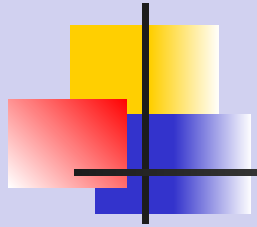




## Понятие бимодальной эволюции системного иммуновоспалительного ответа при сепсисе.

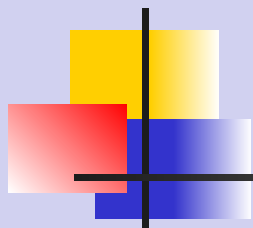


# Сегодня :



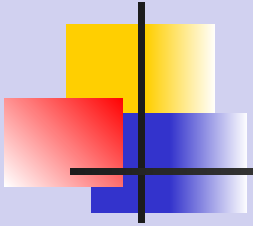
В клинической практике имеется дефицит объективных лабораторных показателей, позволяющих точно определять этиологию системного воспалительного ответа и проводить мониторинг патологических процессов в организме

# Необходимо и Важно:



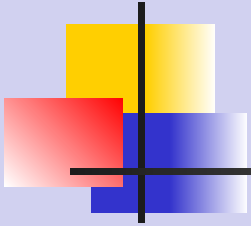
Поиск дополнительных объективных лабораторных показателей, обеспечивающих раннюю диагностику развивающейся воспалительной реакции, отражающих степень тяжести данного процесса

# Требования к биомаркёрам



- Высокая чувствительность и специфичность
- Доступность
- Быстрый результат
- Воспроизводимость
- Корреляция с тяжестью и исходом
- Совпадение с клиническим течением болезни

# Маркеры воспаления



Лейкоцитоз

С – реактивный белок

Прокальцитонин

Проадреномедуллин Интерлейкин-6

Эндотоксин Неоптерин Глюканы Маннан

Бактериальная ДНК Бактериальный  
липопротеин

Интерлейкин-1 Интерлейкин-8

Интерлейкин-12 Интерлейкин-10

Интерлейкин-18

Фактор некроза опухолей Лептины

Макрофагальный интерстициальный фактор

HMG-1

Альфа 1-антитрипсин Преальбумин

Фибриноген

Оксид азота Церамид Эластаза

Миелопероксидаза Лактоферрин

Тропонин I

Жирные кислоты

Пероксид водорода

Конъюгированные диены

Продукты деградации фибриногена

Фактор фон Виллебранда

Д-димеры Тромбомодулин

Фибринопептид А

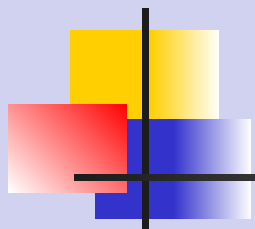
Ингибитор тканевого плазменогена-1

TAT Комплекс

Протеин С Кортизол sTREM-1

Эндокан

.... и т.д.



## Классические маркеры активности воспаления

---

- Клинический анализ крови: лейкоцитоз, нейтрофильный гранулоцитоз, увеличение количества незрелых форм НГ, ускорение СОЭ
- Увеличение содержания в крови белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка, сывороточного амилоида А, гаптоглобина, фибриногена, фибронектина.
- Увеличение содержания в крови IgA, sIgA, IgM, IgG

# Клинический анализ крови



В норме содержание лейкоцитов в крови: от 4 до  $9 \cdot 10^9$  /л

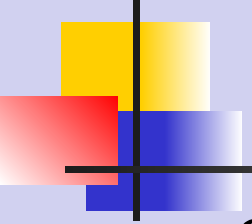
Лейкоцитоз наблюдают при:

- острых воспалительных процессах бактериальной этиологии: гнойных процессах, сепсисе, ТС;
- многих инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой и другой этиологии;
- злокачественных новообразованиях;
- травмах тканей;
- инфаркте миокарда;
- после больших физических нагрузок (физиологический лейкоцитоз).

Лейкоцитарная формула.

Морфология лейкоцитов.

Данные клинического анализа крови необходимо сопоставлять с периодом развития и клиническими проявлениями болезни.



## СОЭ

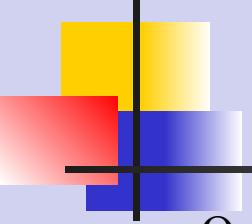
---

**Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)** - неспецифический лабораторный показатель крови, отражающий соотношение фракций белков плазмы; изменение СОЭ может служить признаком текущего воспалительного или иного патологического процесса.

Увеличение СОЭ встречается при:

- инфекционных заболеваниях;
- воспалительных заболеваниях;
- коллагенозах;
- поражении почек, печени, эндокринных нарушениях;
- переломах костей;
- оперативных вмешательствах;
- анемиях;
- онкологических заболеваниях.

СОЭ может увеличиваться при таких физиологических состояниях, как приём пищи (до 25 мм/ч), беременности (до 45 мм/ч).



# Оксидативный стресс

---

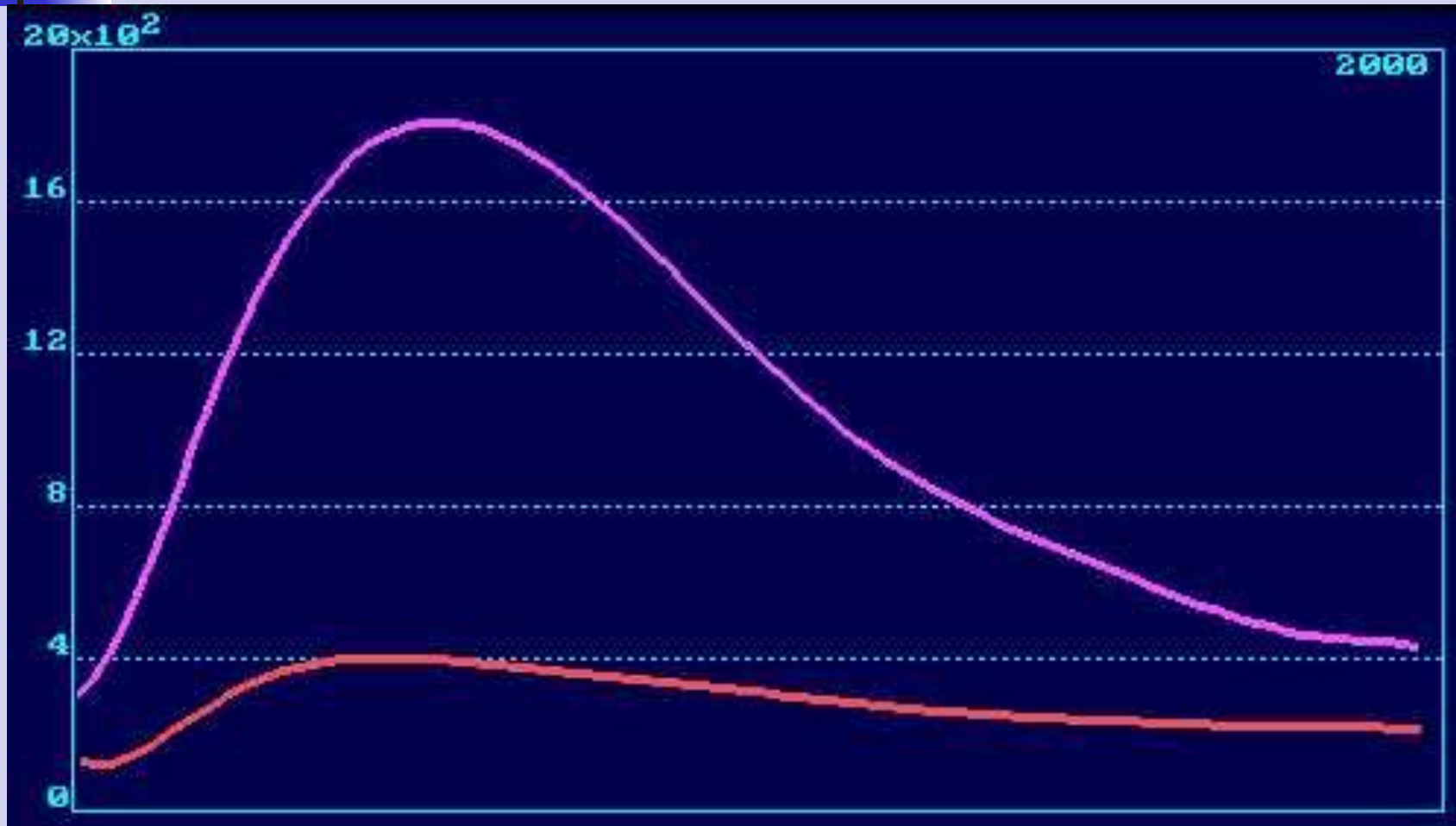
Оксидативным стрессом называют процесс повреждения клетки в результате реакций окисления. У человека оксидативный стресс является причиной или важной составляющей серьезных (>60) заболеваний, таких как атеросклероз и болезнь Альцгеймера, а также старения.

Внутриклеточные и внеклеточные свободные радикалы различных видов потенциально могут повреждать живые клетки. Внутриклеточные свободные радикалы продуцируются в результате нормального метаболизма, внеклеточные формы продуцируются в результате ультрафиолетового излучения или ионизирующей радиации. К другим факторам относят избыток  $O_2$  (особенно при гипербарической оксигенации и реперфузии), курение, витамин D, большие дозы витамина A и некоторые ксенобиотики. Наиболее опасная составляющая оксидативного стресса – это образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS). ROS включают высокоактивный гидроксильный радикал ( $\bullet OH$ ), супероксидный радикал ( $O_2 \bullet^-$ ), ион гипохлорита ( $OCl \bullet^-$ ) и перекись водорода ( $H_2O_2$ ). ДНК, липиды и белки клеток являются мишенями окислительного повреждения ROS.

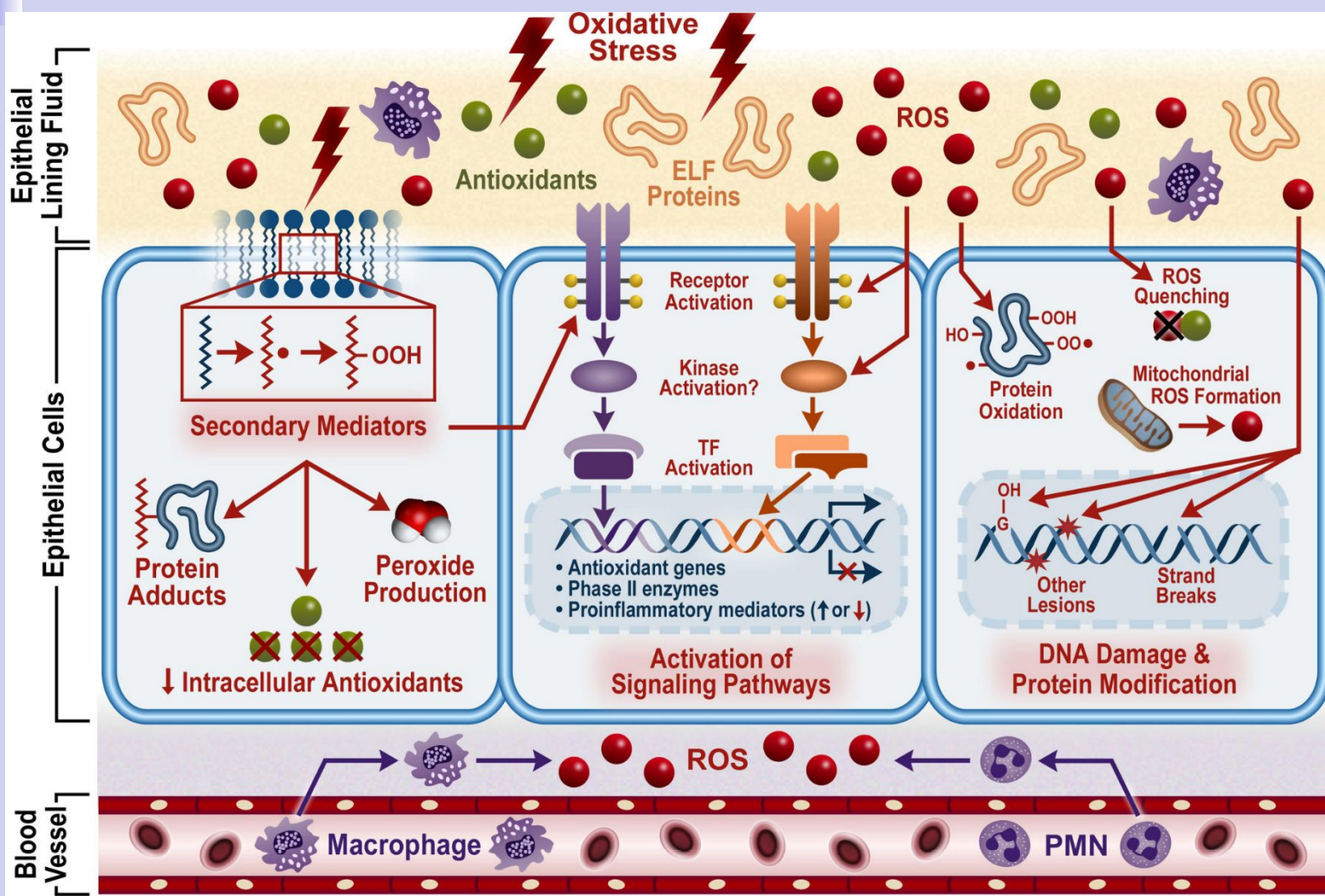
## Методы оценки оксидантного стресса:

1. Хемилюминесценция клеток крови
2. Оценка антиоксидантной активности.
3. Уровень СОД (супероксиддисмутаза), ГП (глутатионпероксидаза)

# Хемилюминесценция



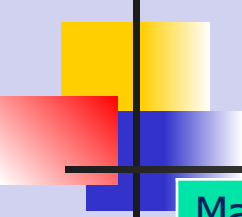
# Окислительный стресс и активные формы кислорода в патогенезе воспаления



# Гуморальные факторы при системном воспалении

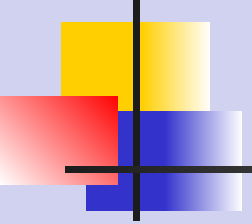
---





## Чувствительность и специфичность биомаркеров системного воспаления у взрослых пациентов

| Маркер    | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|-----------|---------------------|------------------|
| СРБ       | 35-89               | 18-81            |
| ФНОα      | 55                  | 66               |
| ИЛ-6      | 51-86               | 53-79            |
| ИЛ-1ra    | 33                  | 89               |
| ИЛ-8      | 57-68               | 57-93            |
| ПКТ       | 65-97               | 65-97            |
| Пресепсин | 77-98               | 76-98            |



## Белки острой фазы воспаления

---

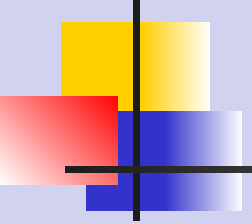
Синтезируются преимущественно в печени.

Концентрация существенно изменяется и зависит от массивности повреждения, стадии и тяжести течения заболевания.

Особенность большинства белков ОФ - их неспецифичность по отношению к первопрочине воспаления и

высокая корреляция их концентраций в крови с тяжестью заболевания и с его стадией.

Дифференциальная диагностическая значимость этих тестов, в силу их неспецифичности, ограничена.



## Белки острой фазы воспаления (БОФ)

---

В зависимости от степени изменения их концентрации в крови выделяют:

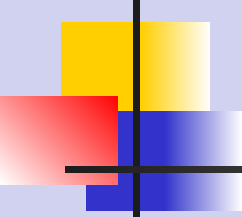
**Главные БОФ** - они увеличиваются в сотни раз всего за 6-12 часов. К ним относят пентраксины: С- реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибронектин.

**Умеренные БОФ**- увеличиваются в 2-5 раз по сравнению с нормой в течение 24 часов – орозомукоид, альфа-1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.

**Слабые реактанты** – увеличиваются менее чем в 2 раза в течение 48 часов. Это церулоплазмин, С3 и С4- компоненты комплемента.

**Негативные БОФ** - они не повышаются, а наоборот снижаются в течение 1-2 суток. К ним можно отнести альбумин, трансферрин.

Белки острой фазы воспаления участвуют в реакциях, направленных на удаление повреждающего фактора, локализацию очага повреждения, восстановление структуры и функции тканей, в развитии иммунных реакций.



## С-реактивный белок (СРБ, CRP) и сывороточный амилоид А (САА, SAA)

---

СРБ и САА относятся к пентраксинам — сывороточным белкам неиммуноглобулинового происхождения с пентамерной структурой молекулы. Имеют общее происхождение — синтезируются в гепатоцитах - и сходную структуру молекулы.

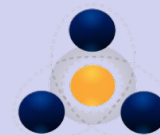
Основные индукторы для усиления продукции: для СРБ — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF $\alpha$ , для САА — ИЛ-1 $\beta$ .

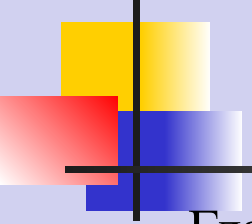
Являются быстро и интенсивно реагирующими БОФ.

Для СРБ описано очень большое число эффектов в отношении нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, лимфоидных клеток, кровяных пластинок.

Оба белка повышают содержание ИЛ-6, который в свою очередь индуцирует синтез этих белков в гепатоцитах, а также TNF $\alpha$ , что имеет важную роль в системе контроля и регуляции воспалительного процесса.

Показано, что СРБ повышает уровень ИЛ-10 в культурах нейтрофилов.





## С-реактивный белок

---

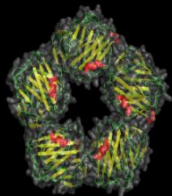
Главный белок острой фазы.  $\beta$ -глобулин.

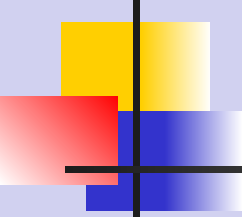
Норма: менее 5 мг/л в плазме.

Концентрация С-реактивного белка во время воспаления быстро увеличивается в 20 и более раз, достигая максимума через 48-50 часов.

- 10-40 мг/л – вирусные и умеренные бактериальные инфекции;
- 40-200 мг/л – острое воспаление и бактериальные инфекции средней тяжести, после травмы и хирургического вмешательства;
- 300-700 мг/л – тяжелые травмы, ожоги, сепсис;

Персистенция СРБ указывает на сохраняющийся в организме воспалительный процесс, неадекватное лечение, плохой прогноз.





## Сывороточный амилоид А (САА)

---

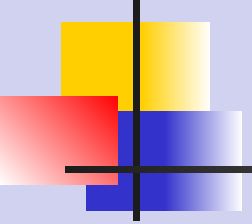
САА является нормальным белком сыворотки; предшественник фибриллярного тканевого белка АА. Относится к главным БОФ.

Усиленный синтез САА гепатоцитами при воспалении стимулируется макрофагальным медиатором - интерлейкином 1 (ИЛ-1), что приводит к резкому увеличению содержания САА в крови на два три порядка по сравнению с нормой. Увеличение концентрации наблюдается раньше по сравнению с СРБ. В отличие от СРБ, САА ведет себя одинаково и при вирусной, и при бактериальной инфекции.

Регулирует способность МФ и моноцитов поглощать холестерин и продукты некроза тканей; ингибирует кислородный взрыв в НГ и тромбининдуцированную активацию тромбоцитов.

Также, САА является ранним маркером отторжения трансплантата.

Норма: до 0,4 г/л



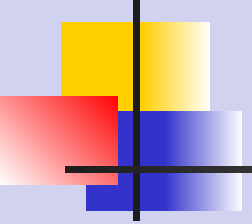
# Фибронектин (Fibronectin)

---

- внеклеточный гликопротеин, участвующий в осуществлении защитных реакций организма.

В плазме крови он усиливает фагоцитоз,  
на поверхности клетки усиливает образование белковых связей,  
участвует в агрегации тромбоцитов;  
накапливается в соединительной ткани и эндотелии капилляров;  
способствует адгезии между клеткой и основным веществом соединительной ткани.

Норма – 200-400 мкг/мл



## $\alpha$ 1-антитрипсин ( $\alpha$ 1-АТ)

---

$\alpha$ 1-АТ – линейный гликопротеин, синтезирующийся преимущественно в печени, а также макрофагами, моноцитами и эпителиальными клетками слизистой оболочки кишечника.

$\alpha$ 1-АТ является основным инактиватором сериновых протеаз в плазме человека, ингибируя трипсин, химотрипсин, плазмин, тромбин, комплемент.

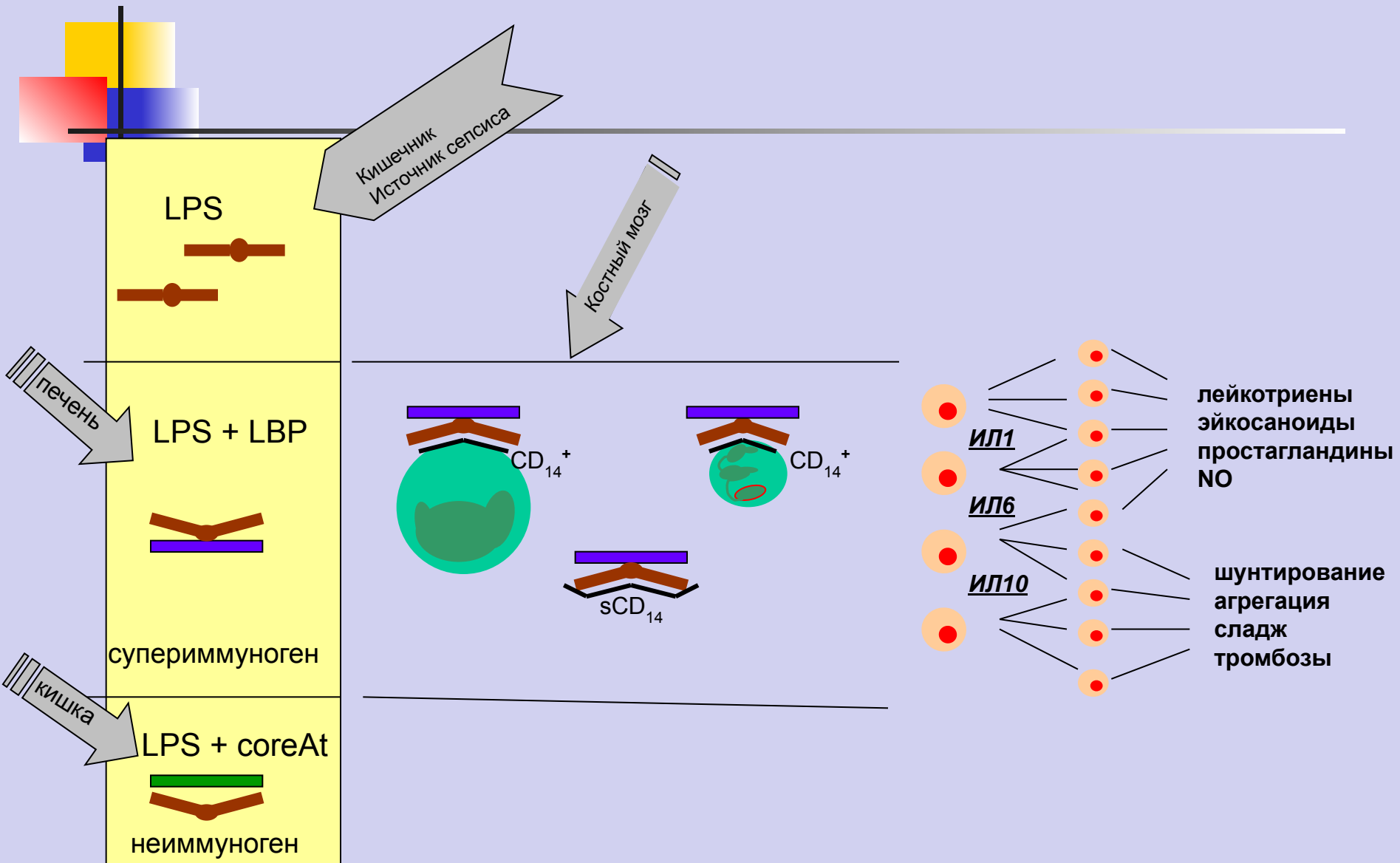
Действует как ингибитор эластазы ПМЯЛ и секретируется во время воспаления, снижая протеолитическую активность эластазы в месте воспаления. Таким образом,  $\alpha$ 1-антитрипсин играет важную роль регуляции активности воспаления.

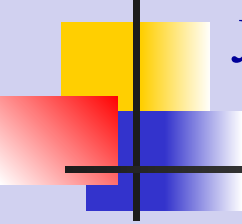
Содержание в крови возрастает при всех воспалительных и некротических процессах. Также увеличение  $\alpha$ 1-АТ происходит при опухолях, во время беременности, нагрузке организма эстрогенами.

Уменьшение содержания  $\alpha$ 1-АТ наблюдается при эмфиземе легких, в раннем детском возрасте и у взрослых с заболеваниями печени.

Норма – 0,9 – 2,0 г/л

# LPS и системное воспаление





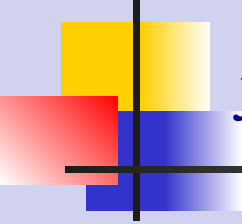
## Липополисахарид-связывающий белок (LBP)

---

LBP представляет собой БОФ с м.м. 58 кДа.

Этот белок конститутивно синтезируется гепатоцитами и высвобождается в кровоток. Содержание LBP в сыворотке сильно возрастает во время травмы, синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) и сепсиса.

Он связывается с амфипатическим липидом А бактериальных эндотоксинов (ЛПС), и в низких концентрациях катализирует их перенос на CD14. Последний является частью рецептора для ЛПС на макрофагах и других клетках. Вторая часть рецепторов ЛПС, ответственная за передачу сигнала, принадлежит к семейству toll-подобных рецепторов (TLR4).



## ЛПС-связывающий белок (LBP)

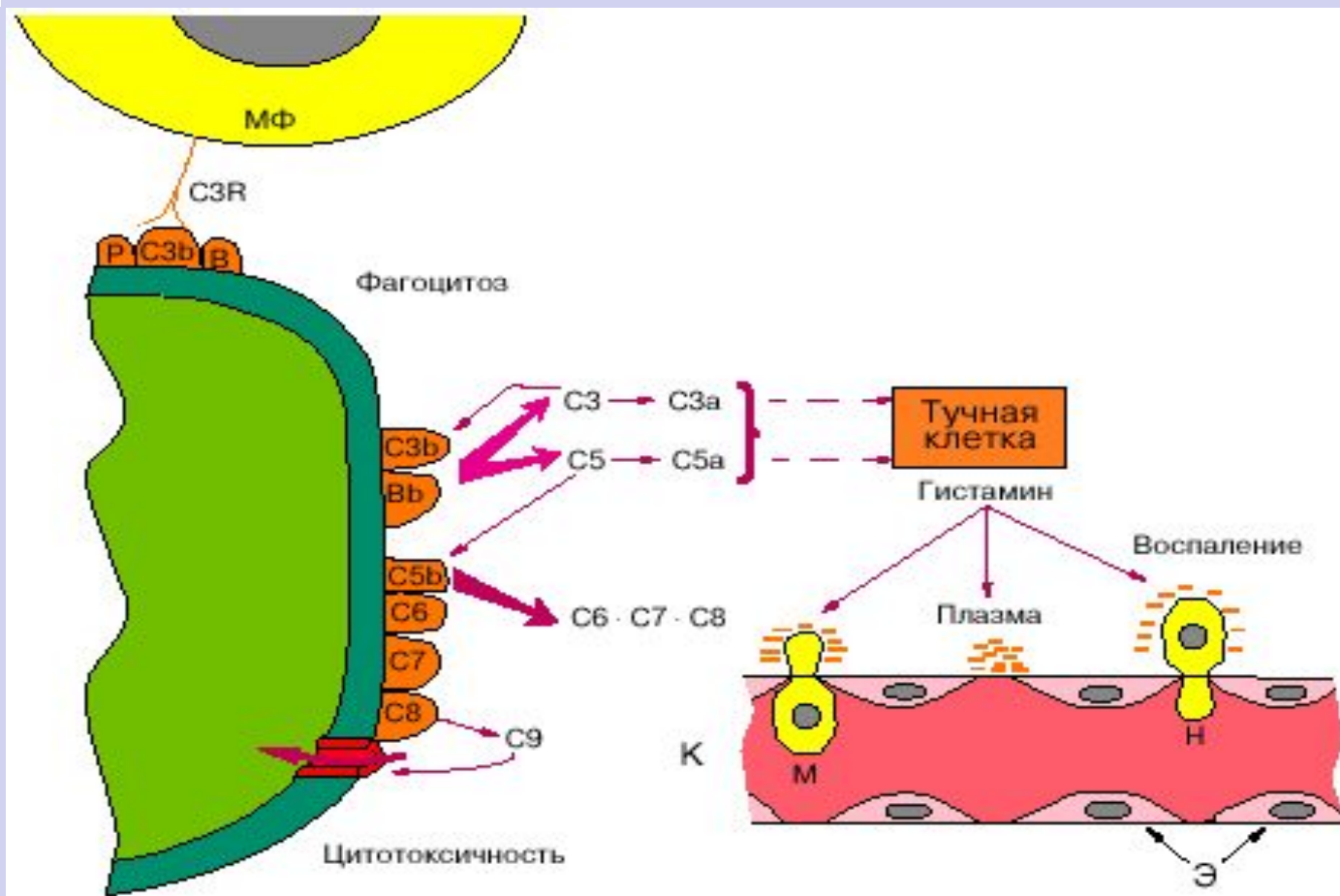
---

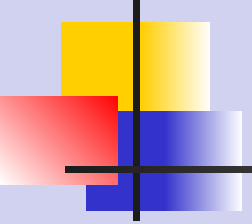
Регуляция синтеза LBP в печени связана с пространственной близостью клеток Купфера и гепатоцитов. Активированные ЛПС макрофаги высвобождают основные индуцирующие острую фазу провоспалительные цитокины из семейства IL-6 и IL-1 $\beta$  (как непосредственно сами, так и путем активации стромальных клеток). Эти цитокины, даже в небольших количествах, могут затем стимулировать соседние гепатоциты, которые в ответ начинают синтезировать ОБ.

Уровень LBP у пациентов в острой фазе травмы или сепсиса возрастает до максимума на 2-3 день. Повышенное содержание этого белка отражает высокую активность защитного статуса организма, пытающегося бороться с инфекцией и блокировать активность ЛПС.

# Система комплемента

примерно 20 белков сыворотки крови,  
9 компонентов (C1-C9)

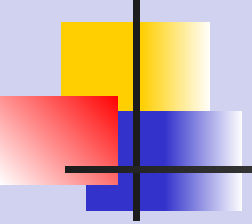




# Эффекторные механизмы

---

- Опсонизация микроорганизмов для поглощения фагоцитами (C3b)
- Непосредственное уничтожение микроорганизмов путем лизиса (C5b6789)
- Активация и хемотаксис лейкоцитов в очаг воспаления (C3a и C5a)
- Расщепление иммунных комплексов
- Индукция специфических антител

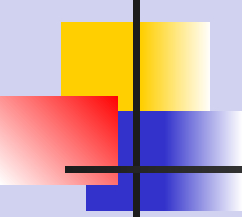


# Эффекты комплемента

---

Полезные:

- Содействие в уничтожении микроорганизмов
- Интенсивное удаление иммунных комплексов
- Индукция и усиление гуморального иммунного ответа

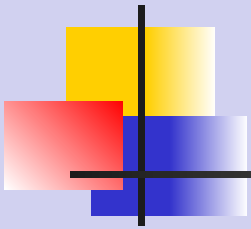


# Эффекты комплемента

---

## Негативные:

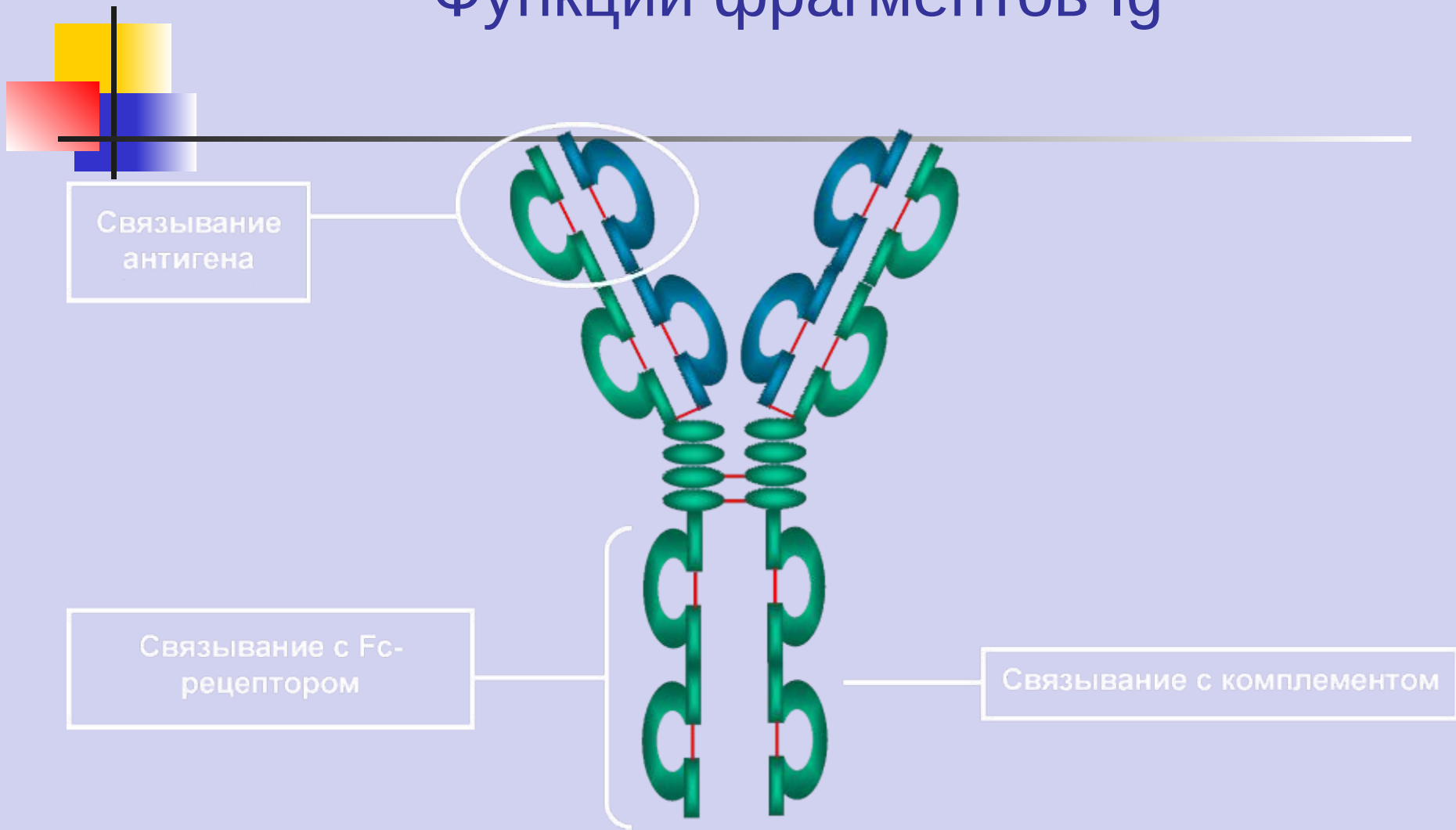
- Генерализованная массивованная активация (например при септицемии)
- Активация в очаге тканевого некроза (при ОИМ)
- Активация при аутоиммунной реакции

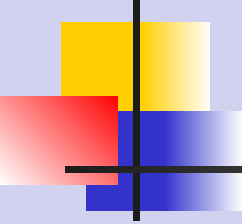


*Иммуноглобулины* — группа гликопротеинов, содержащихся в плазме крови и тканевой жидкости.

- Синтез Ig осуществляют В-клетки после контакта с антигеном и вызванном им созревании В-клеток в антителообразующие клетки
- Некоторые молекулы иммуноглобулинов структурно связаны с плазматической мембраной В-клеток и функционируют как антигенспецифичные рецепторы

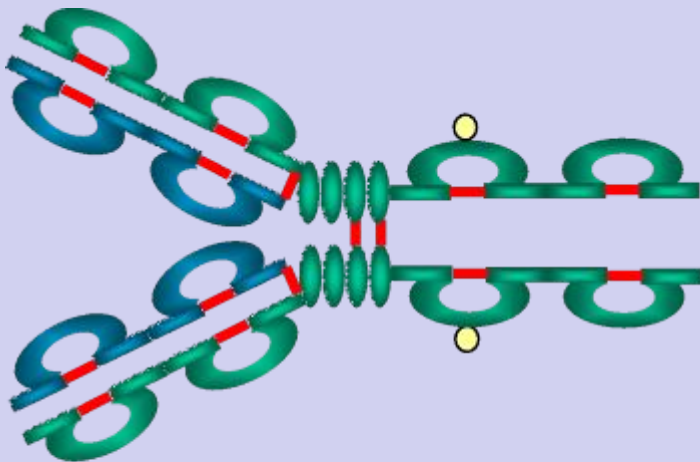
# Функции фрагментов Ig



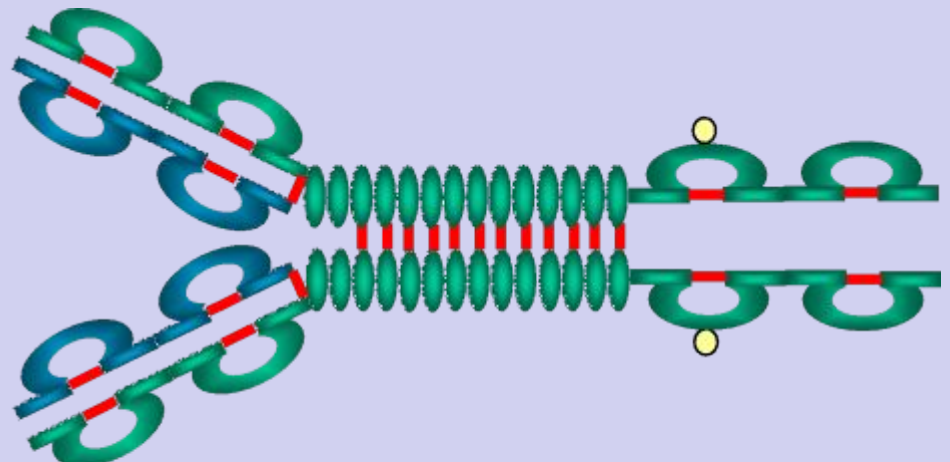


# Иммуноглобулин G

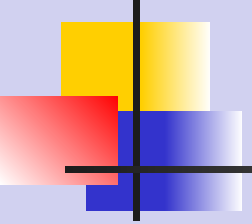
70-75% общего пула Ig сыворотки



IgG1, IgG2 and IgG4



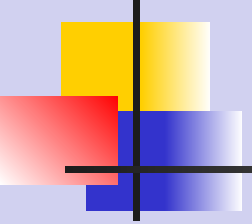
IgG3



# Иммуноглобулин G

---

- IgG3, IgG1 и IgG2 – активируют комплемент по классическому пути
- IgG4 способен активировать комплемент по альтернативному пути
- IgG1, IgG3, IgG4 беспрепятственно проникают через плаценту
- IgG2 обладают ограниченной способностью трансплацентарного транспорта
- IgG2 в основном продуцируются против антигенов полисахаридной природы
- IgG4 – антирезусные антитела



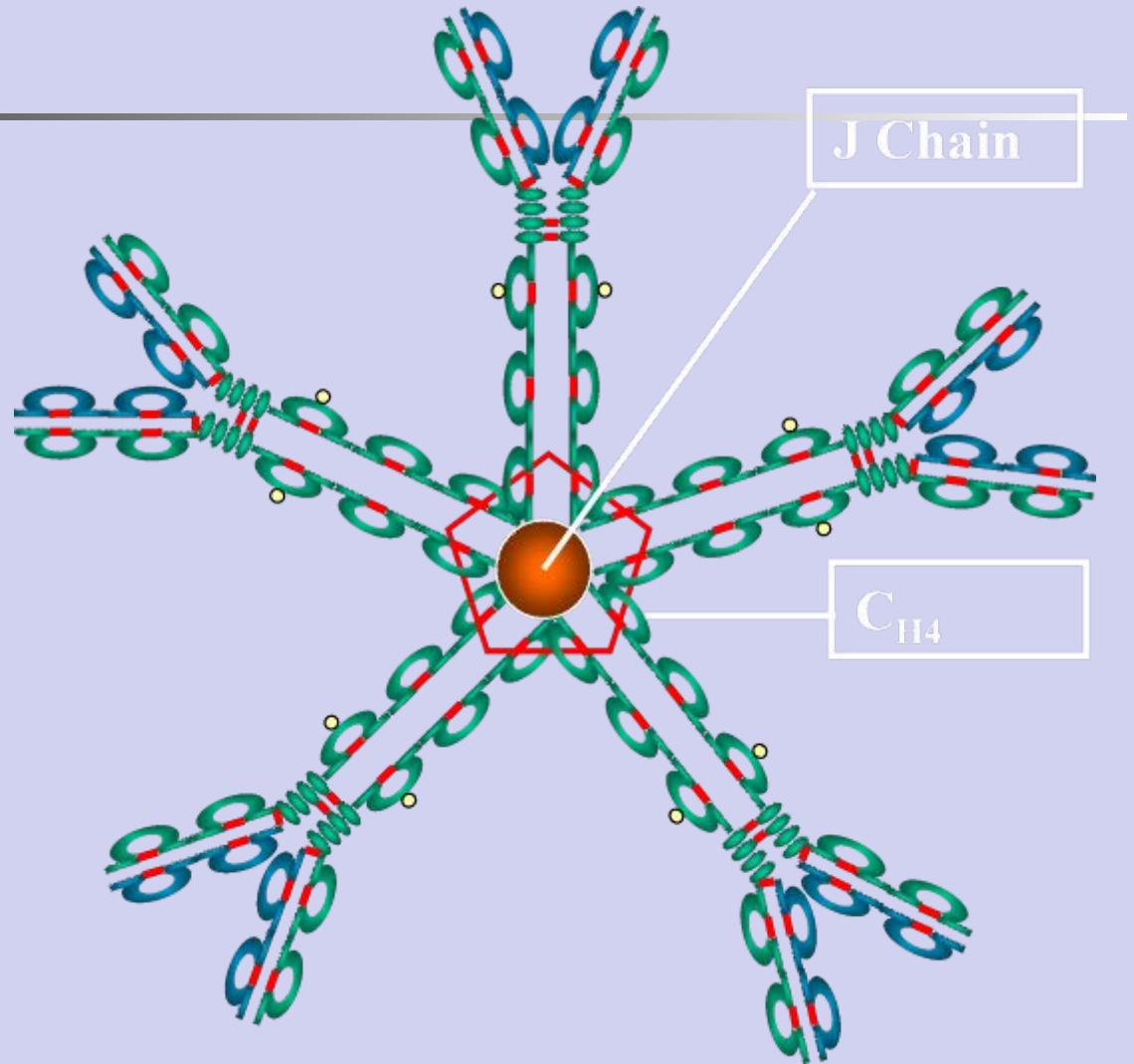
# IgG

---

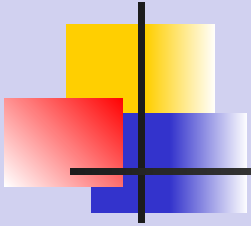
- Повышение:
  - острые и хронические инфекции
  - аутоиммунные заболевания
  - миеломная болезнь
  - гаммапатии
  - хронический лимфолейкоз
- Снижение:
  - иммунодефицитное состояние

# Иммуноглобулин М

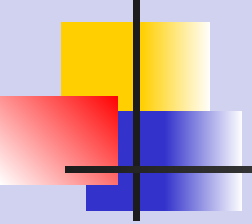
~10%  
общего  
пула Ig  
сыворотки



# Иммуноглобулин М



- Из всех типов антител IgM проявляют наибольшую способность к связыванию комплемента.
- IgM1 связывают комплемент, IgM2 не связывают комплемент.
- IgM содержат основную массу антител против полисахаридных антигенов и О-антигенов грамотрицательных бактерий, включают ревматоидный фактор.
- Антитела класса IgM значительно активнее IgG по агглютинирующей и преципитирующей способности, а также по гемолитическому и опсонизирующему действию.



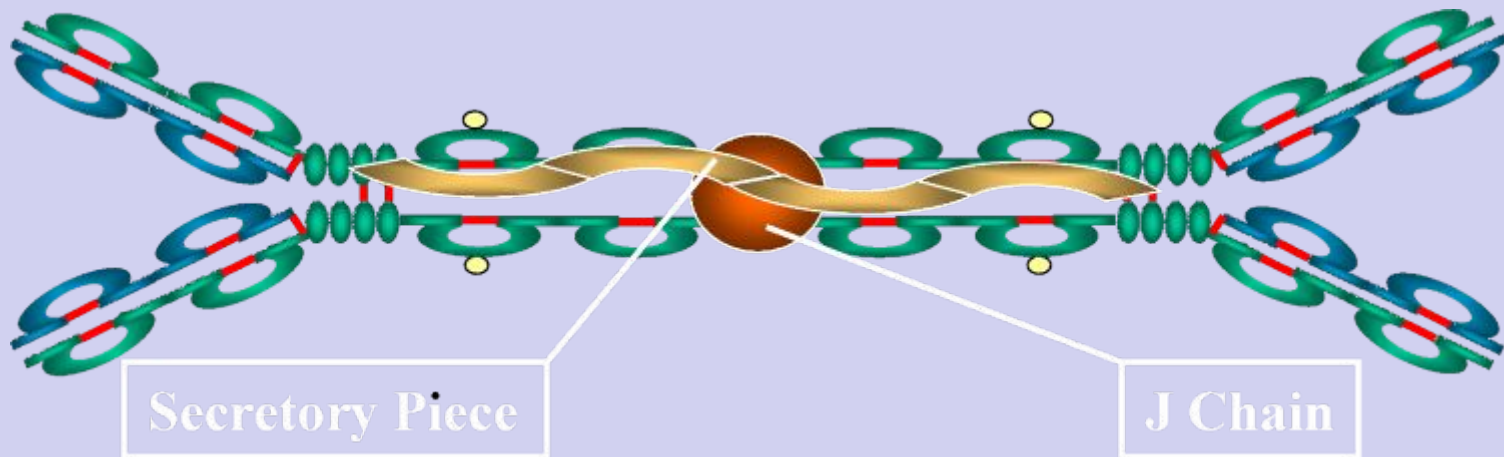
# IgM

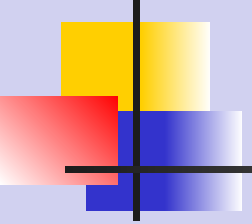
---

- Повышение:
  - острые инфекции
  - аутоиммунные заболевания
  - миеломная болезнь
  - гаммапатии
  - острый и хронический лимфолейкоз
- Снижение:
  - иммунодефицитное состояние
  - хроническая вирусная инфекция

# Иммуноглобулин А

15-20% общего пула Ig сыворотки,  
из них 80% в виде мономера





## IgA

---

- Повышение:

- острые и хронические инфекции
- аутоиммунные заболевания
- миеломная болезнь
- гаммапатии
- хронический лимфолейкоз
- цирроз печени
- кандидоз
- болезни дыхательных путей

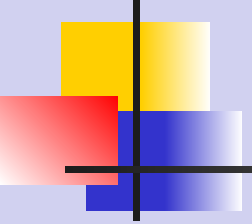
- Снижение:

- иммунодефицитное состояние
- острая вирусная, хроническая бактериальная инфекция

## Циркулирующие иммунные комплексы C1q (ЦИК-C1q) и C3d (ЦИК-C3d)



ЦИК – комплексы, состоящие из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента C3, C4, C1q. В норме ЦИК, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются как фагоцитами, так и печенью. Однако при увеличении их размера (при избытке антигена и наличии в их структуре IgM, C1q-компонента) комплексы могут откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы. Формирование ЦИК представляет собой физиологический механизм защиты, приводящий к быстрому устранению эндогенных и экзогенных антигенов (микроорганизмы, вирусы, паразиты, растительные антигены, антигены грибов, пыльцы, пищевых продуктов и т.д.) через ретикуло-эндотелиальную систему. Патологические реакции на ЦИК могут быть обусловлены повышением скорости их образования над скоростью элиминации, дефицитом одного или нескольких компонентов комплемента или функциональными дефектами фагоцитарной системы. При многих воспалительных и злокачественных заболеваниях концентрация ЦИК в сыворотке и/или в других биологических жидкостях повышена, что может стать причиной развития патологии. Определение ЦИК в сыворотке – важный маркер для оценки активности заболевания, а также основной показатель для изменения терапии, особенно при аутоиммунных болезнях.



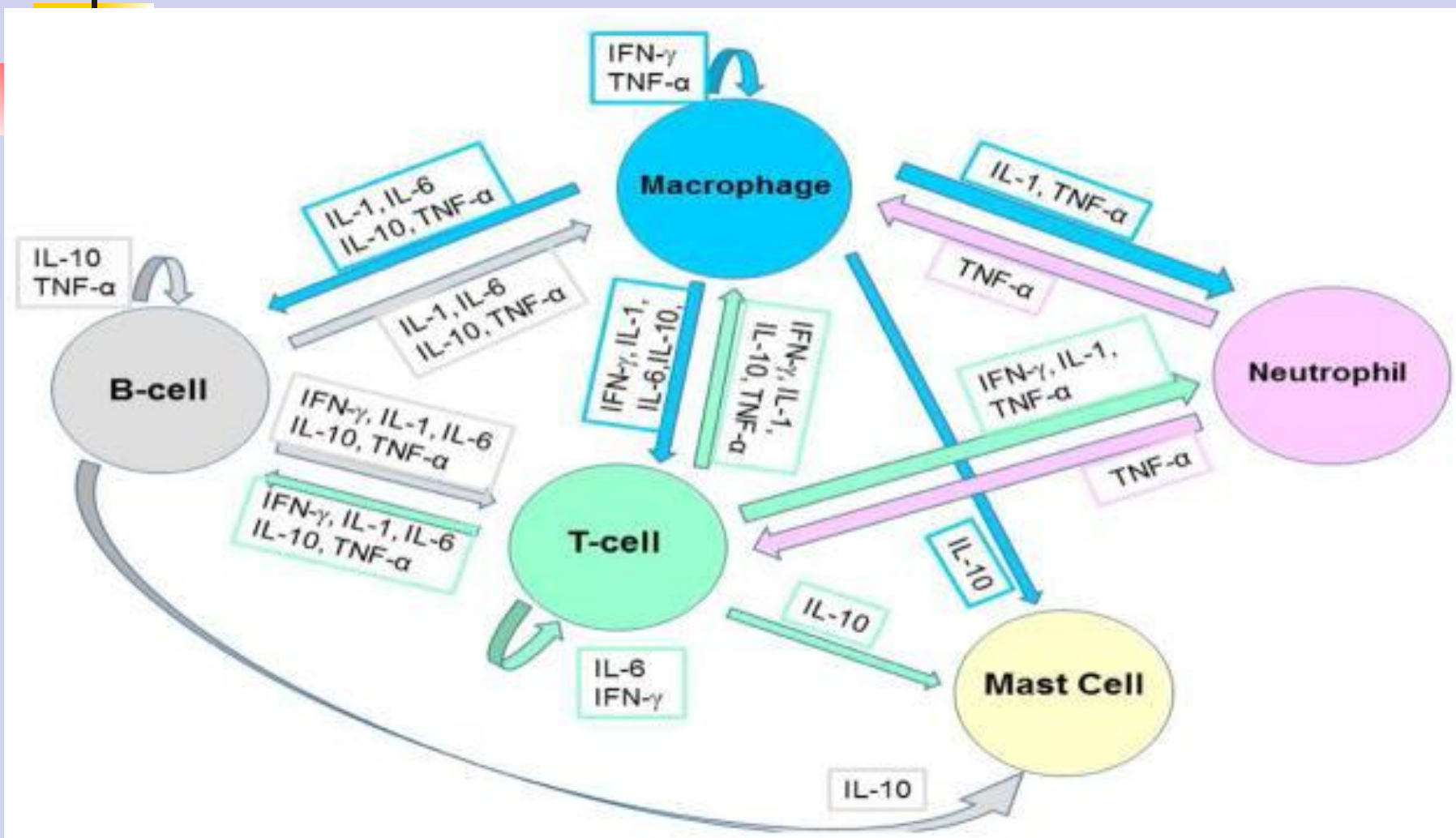
# Цитокины

---

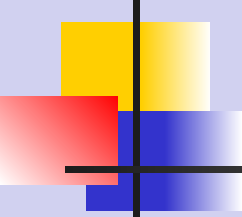
Цитокины служат для межклеточной сигнализации при развитии воспалительного процесса.

На начальной стадии местные тканевые клетки могут выделять такие цитокины, как IL-1 и IL-6, ИЛ-10.

Как только в очаге воспаления появляются лимфоциты и мононуклеарные фагоциты, они могут, активируясь под действием антигена, выделять свои собственные цитокины (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-4, INF- $\gamma$ ), которые воздействуя на эндотелий местных сосудов, дополнительно усиливают клеточную миграцию.



# Факторы некроза опухоли

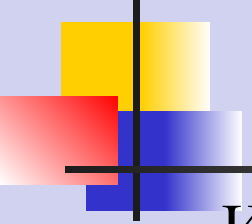
- 
- ФНО $\alpha$  - продуцируется макрофагами, а также тучными клетками и лимфоцитами. обуславливает развитие токсического шока и кахексии (старое название кахектин), индуцирует острофазные белки и стимулирует ангиогенез. Может индуцировать апоптоз. Способен вызывать геморрагический некроз ряда опухолей.
  - ФНО $\beta$  - продуцируется Т- и В-лимфоцитами, обладает аналогичным действием.

# Роль ФНО в локальном и системном воспалении

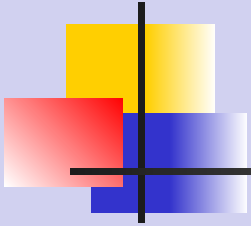
## Концентрации ФНО

| 10 <sup>-9</sup> моль                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10 <sup>-8</sup> моль                                                                                                                                                  | 10 <sup>-7</sup> моль                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Местное воспаление</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Системный<br/>воспалительный ответ</b>                                                                                                                              | <b>Септический шок</b>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Усиление и активация:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>-Хемотаксиса Нф</li><li>--бактерицидности клеток крови и эндотелия</li><li>-- фагоцитоза</li><li>-- <b>Стимуляция синтеза:</b><ul style="list-style-type: none"><li>-Цитокинов и хемокинов</li></ul></li></ul> <b>Активация процессов</b> репарации и регенерации соединительной ткани | <ul style="list-style-type: none"><li>- Лихорадка</li><li>-Усиление синтеза печенью БОФ</li><li>- Лейкоцитоз</li><li>- Увеличение уровня стероидных гормонов</li></ul> | <b>Снижение сократимости:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- гладкомышечных сосудов</li><li>- клеток миокарда</li></ul> <b>Увеличение проницаемости</b> эндотелия<br><b>Нарушение</b> микроциркуляции<br><b>Падение АД</b><br><b>Гипогликемия</b> |

# Интерлейкины

- 
- ИЛ-1 продуцируется гл. обр. макрофагами и в меньшей степени дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, НК, кератиноцитами, некоторыми клонами Th2.
  - ИЛ-1 стимулирует продукцию Т-хелперами ИЛ-2, способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов, стимулирует образование молекул МНС, а также оказывает провоспалительное и пирогенное действие.
  - Стимулирует образование гепатоцитами белков острой фазы, усиливает функции нейтрофилов, НК, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.
  - Оказывает провоспалительное и пирогенное действие, обеспечивает взаимосвязь иммунной, нервной и эндокринной систем.

# Интерлейкины



**ИЛ-6** можно использовать для ежедневного мониторинга системного воспаления и прогноза развития бактериальной инфекции.

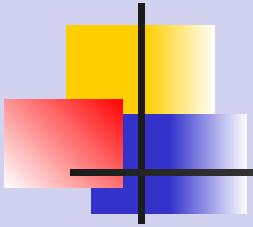
Синтез и секреция ИЛ-6 (22-29 кД) усиливается под действием цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , вирусных и бактериальных антигенов.

Цитокин стимулирует синтез острофазовых белков, пролиферацию и активацию Т- и В-лимфоцитов, дифференцировку Т-киллеров и повышает активность NK-клеток.

Чувствительность 51-86%, специфичность 53-79 %.

ИЛ-6 может быть использован для мониторинга тяжелого сепсиса и его перехода в СШ, однако уступает прокальцитонину по чувствительности и специфичности (AUC=0,64).

# Интерлейкины

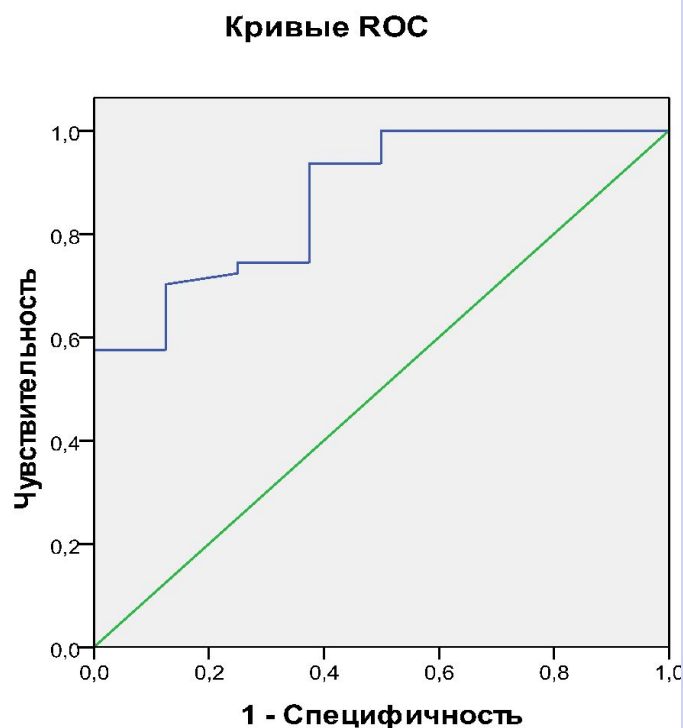


- ИЛ-8 синтезируется моноцитами, макрофагами, фибробластами. Вызывает миграцию нейтрофилов и базофилов в очаг воспаления и их дегрануляцию, выделение супероксидного радикала. Стимулирует ангиогенез.
- ИЛ-10 синтезируется Th2 а также цитотоксическими Т-лимфоцитами второго порядка и макрофагами. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, подавляет синтез ИЛ-2 и ИФН-у клетками Th1, угнетает продукцию провоспалительных цитокинов.

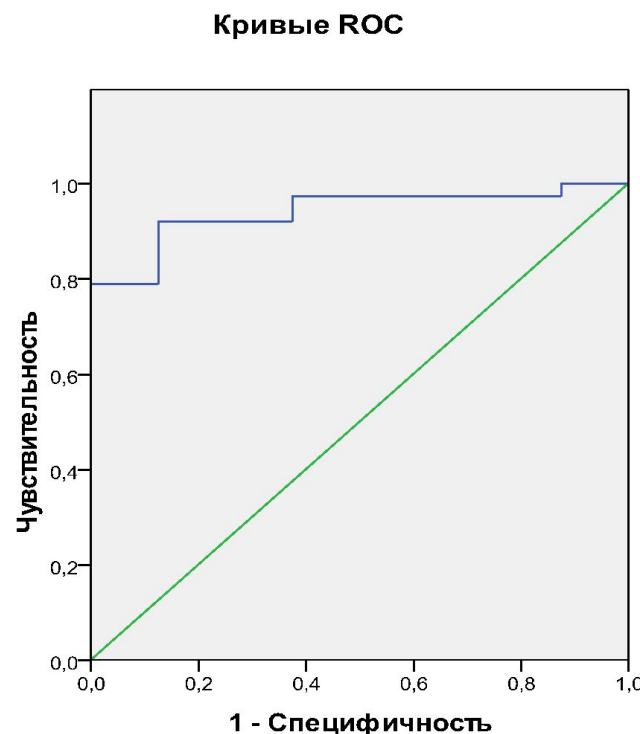
# Информативность ИЛ-6 и ИЛ-10 при выявлении риска развития ТС при сочетанной травме (ROC-анализ)

ИЛ-6 при поступлении

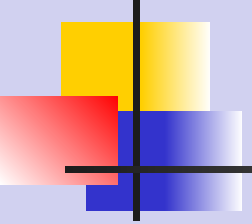
ИЛ-10 при поступлении



AUC=0,87,  
пороговая величина=107 пг/мл



AUC=0,94,  
пороговая величина=44 пг/мл

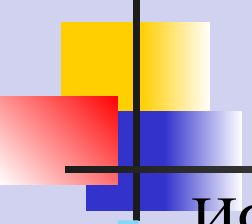


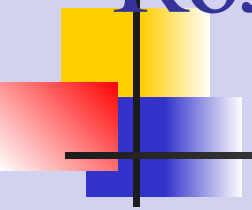
# Интерфероны I типа

---

- ИНФ- $\alpha$  - продуцируется мононуклеарными фагоцитами (отсюда одно из названий - "лейкоцитарный ЛФН"),
- ИНФ- $\beta$  – продуцируется фибробластами ("фибробластный ИФН")
- Усиливают продукцию ИФН пирогенное действие ИЛ-1 и понижение pH в межклеточной жидкости на фоне повышения температуры.
- Защитное действие ИНФ I типа реализуется посредством ингибирования репликации РНК или ДНК.
- ИНФ I типа, связываясь со здоровыми клетками, защищает их от вирусов. Антивирусное действие ИНФ I типа может обуславливаться и тем, что он способен угнетать клеточную пролиферацию, препятствуя синтезу аминокислот, например триптофана.
- Индуцируют апоптоз некоторых опухолей.
- Усиливают литическое действие нормальных киллеров на клетки-мишени, в том числе трансформированные клетки.
- Индуцируют экспрессию антигенов МНС I и, наоборот, подавляет формирование тех же антигенов МНС II.

# Интерфероны II типа

- 
- ИФН- $\gamma$  ("иммунный ИФН") продуцируется Т-лимфоцитами и НК.
  - Стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и нейтрофилов.
  - Усиливает экспрессию молекул МНС I, МНС II.
  - Стимулирует дифференцировку Th0 в Th1.
  - Вместе со своим антогонистом ИЛ-4 поддерживает баланс Th1/Th2.
  - Регулирует апоптоз целого ряда нормальных, а также некоторых инфицированных и трансформированных клеток. Так, он индуцирует запрограммированную клеточную гибель активированных макрофагов, кератиноцитов, гепатоцитов, клеток костного мозга, эндотелиоцитов и подавляет апоптоз периферических моноцитов и герпес-инфицированных нейронов.

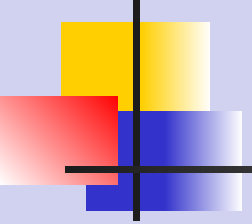


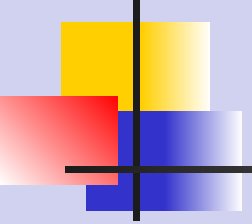
# Колонiestимулирующие факторы

---

- Гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ) продуцируется в основном макрофагами, а также фибробластами. Стимулирует деление и дифференцировку стволовых клеток, в некоторой степени усиливает активность нейтрофилов и эозинофилов.
- Макрофагальный КСФ (М-КСФ) вырабатывается моноцитами, в меньшей степени эндотелиальными клетками и фибробластами. Активирует пролиферацию предшественников макрофагов в костном мозге.
- Гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ) продуцируется макрофагами и Т-лимфоцитами, а также фибробластами и эндотелиоцитами. Стимулирует деление и дифференцировку предшественников гранулоцитов и макрофагов, активирует функцию макрофагов и гранулоцитов, пролиферацию Т-клеток. Участвует в стимуляции дифференцировки кроветворных предшественников в антиген-презентирующие дендритные клетки.

# Хемокины

- 
- У человека выделено около 40 отдельных подобных белков, их подразделили на альфа- и бета-хемокины.
  - Альфа-хемокины опосредуют преимущественно хемотаксис нейтрофилов.
  - Бета-хемокины - хемотаксис моноцитов и лимфоцитов.
  - Многие из сигнальных молекул обладают хемотаксическими свойствами , в том числе это C5a , лейкотриен B4 и разнообразные низкомолекулярные цитокины .

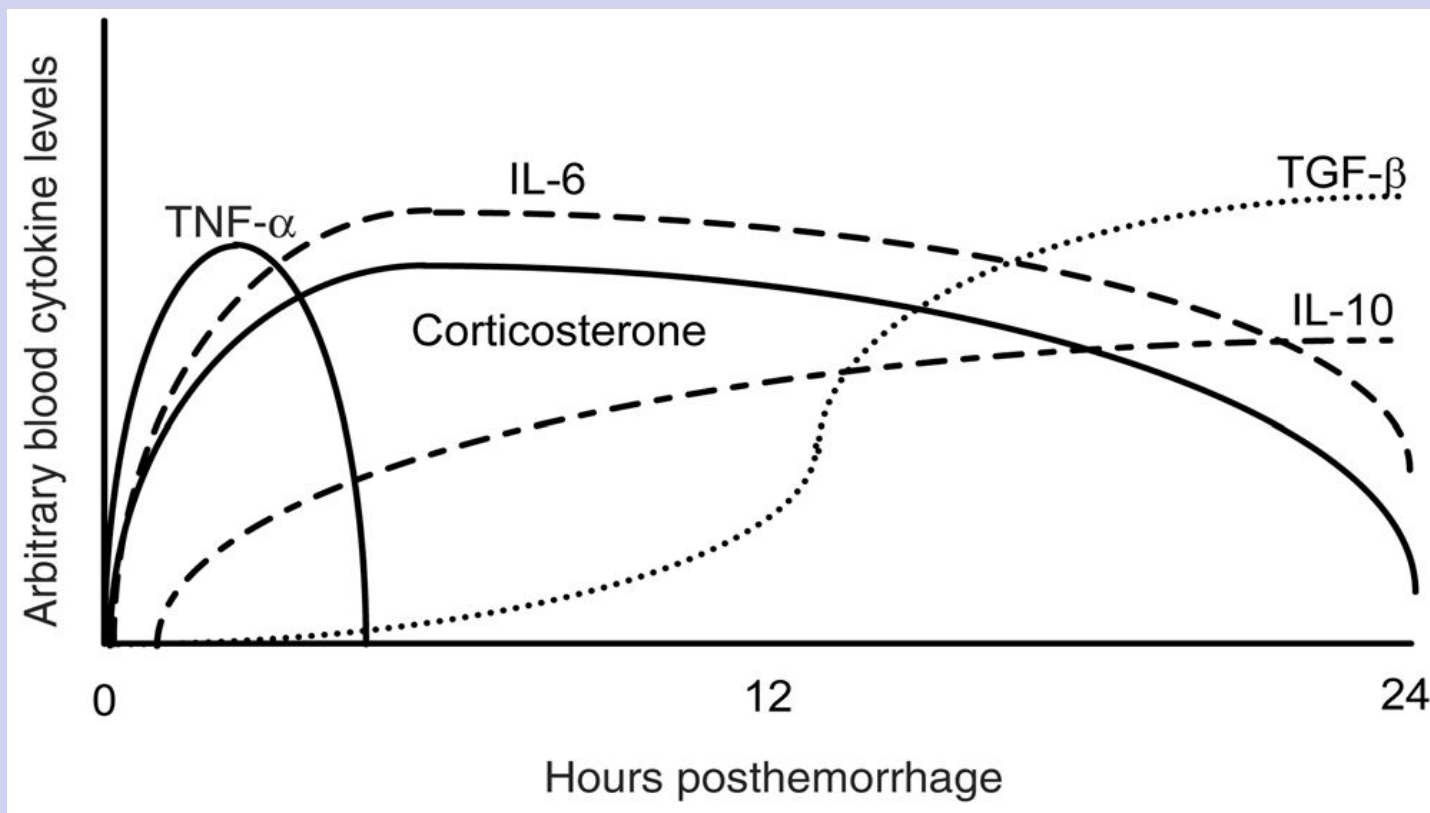


# Факторы роста

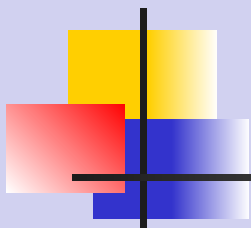
---

- Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) -вызывает неадгезивный рост фибробластов но, помимо этого, ингибирует активность некоторых цитокинов, в основном ИЛ-2 и ФНО.
- Эпидермальный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и фактор роста нервов имеют широкий спектр действия на регенерацию и повреждение кожи, костей и других органов.

## Уровни содержания основных цитокинов в сыворотке крови в течение 24 часов после травмы

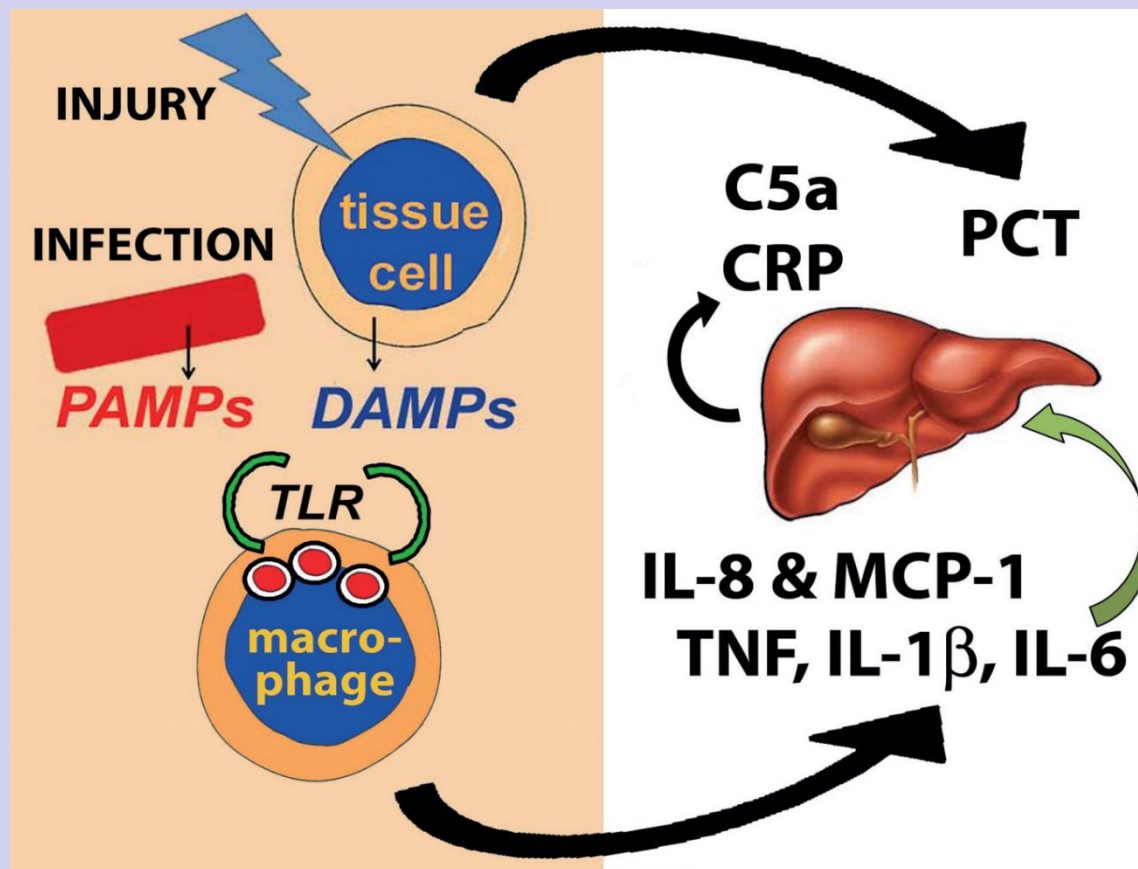


# Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с травмой



|               | SIRS (n = 102)       | Без SIRS (n = 24)    | P-values<br>Манн-Уитни <sup>†</sup> | Лог/регрессия |
|---------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------|
| <b>TNF-α</b>  | 19.0 (12.5–109.6)    | 18.7 (11.8–24.4)     | 0.45                                | -             |
| <b>IL-1β</b>  | 0.0 (0.0–244.3)      | 0.0 (0.0–133.8)      | 0.39                                | -             |
| <b>IL-1RA</b> | 670.7 (201.1–50,700) | 513.9 (263.7–14,475) | 0.17                                | 0.37          |
| <b>IL-2</b>   | 0.0 (0.0–108.5)      | 0.0 (0.0–85.0)       | 0.89                                | -             |
| <b>IL-4</b>   | 144.8 (93.2–202.7)   | 143.0 (78.9–213.3)   | 0.84                                | -             |
| <b>IL-6</b>   | 61.4 (0.0–11,490)    | 26.6 (0.0–1,637)     | 0.02                                | 0.29          |
| <b>IL-8</b>   | 43.4 (0.0–4,850)     | 19.0 (0.0–3,599)     | 0.09                                | 0.59          |
| <b>IL-10</b>  | 0.0 (0.0–238.9)      | 0.0 (0.0–302.4)      | 0.70                                | -             |
| <b>IL-17</b>  | 121.8 (93.3–128.2)   | 125.4 (95.5–177.5)   | 0.29                                | -             |
| <b>IFN-α</b>  | 43.7 (31.3–155.4)    | 43.3 (29.0–700.0)    | 0.60                                | -             |
| <b>IFN-γ</b>  | 74.0 (48.6–132.9)    | 72.8 (49.4–88.8)     | 0.65                                | -             |
| <b>MCP-1</b>  | 454.2 (97.4–22,000)  | 311.0 (154.8–3,023)  | 0.14                                | 0.93          |
| <b>GM-CSF</b> | 0.0 (0.0–569.9)      | 0.0 (0.0–71.8)       | 0.29                                | -             |

# Развитие сепсиса и его основные биомаркеры



# «Гормокины»

## Гормоны, экспрессируемые как цитокины

Контроль Сепсис

Инфекция



Щит. железа

Лейкоциты

Макрофаги

Селезёнка

Легкие

Печень Почки

Надпочечники

Головной мозг

Спинной мозг

Поджел. железа

Желудок

Тонкий

кишечник

Толстый

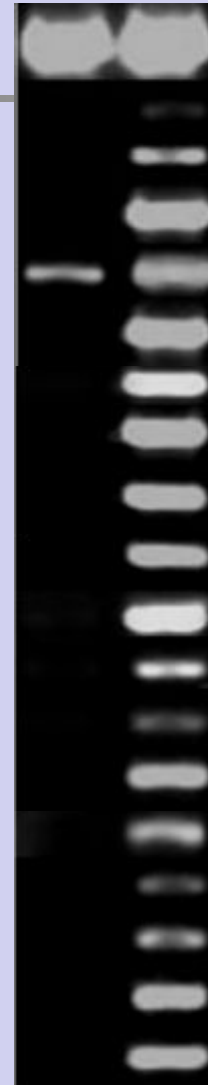
кишечник

Сердце

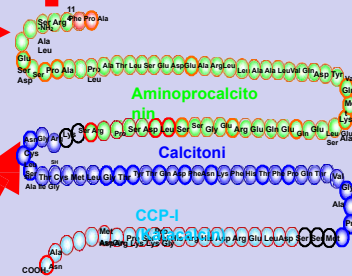
Мышцы Кожа

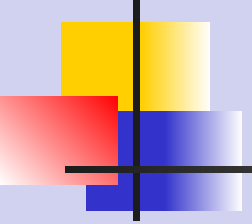
Жировая ткань

Яички



проКТ



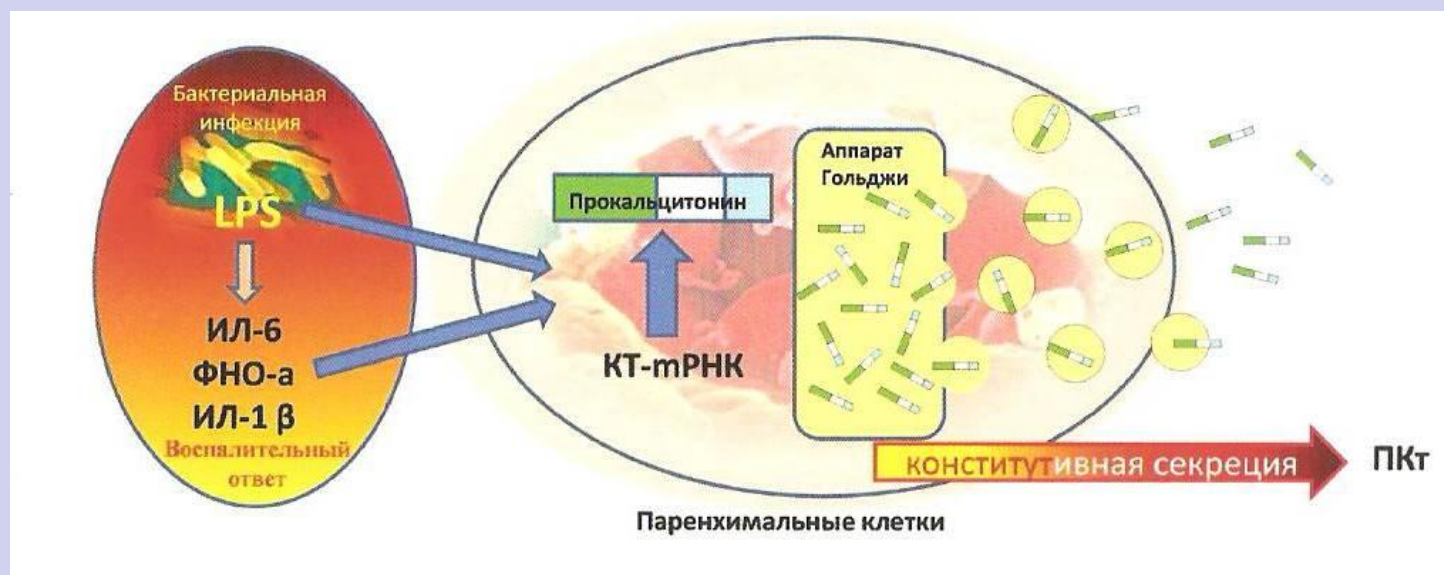


# Прокальцитонин (ПКТ)

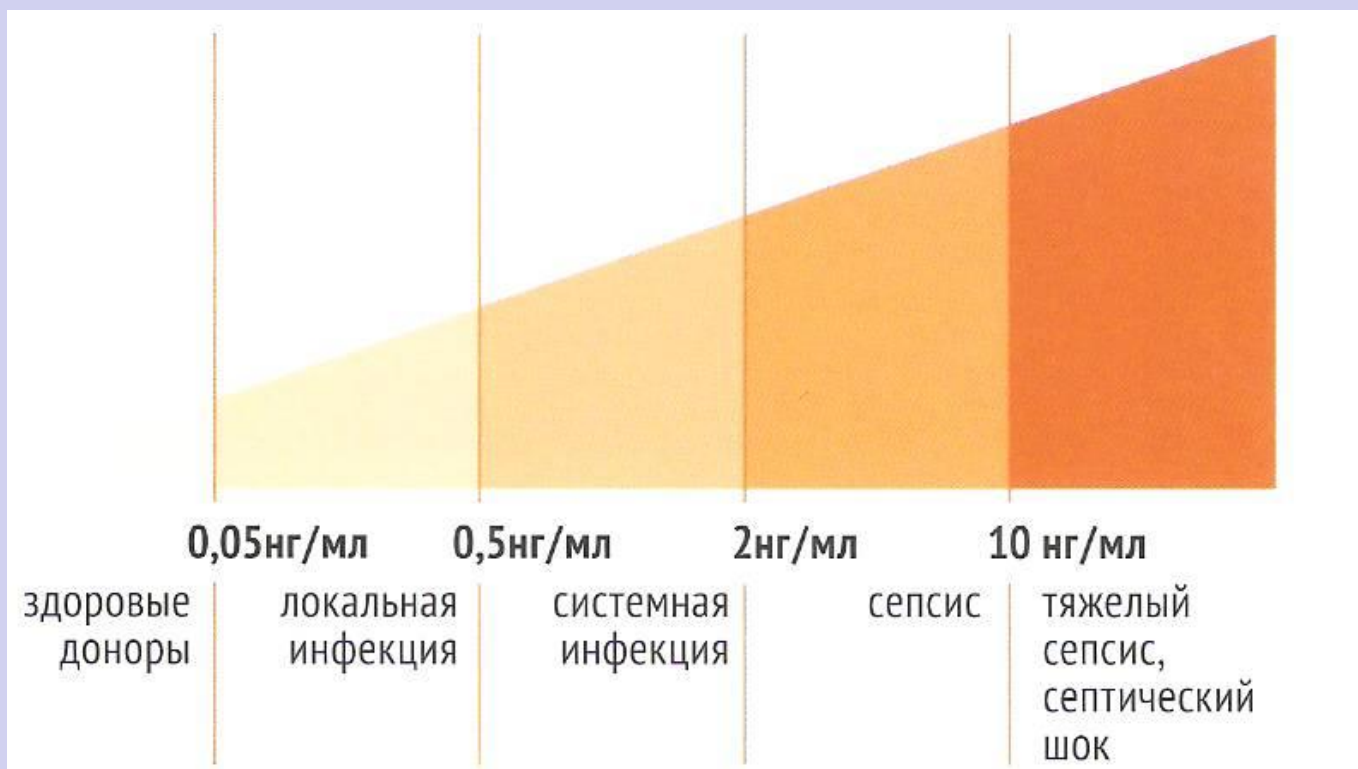
---

- Прокальцитонин представляет собой пептид с молекулярной массой 14,5 кДа. Является предшественником кальцитонина. В норме кальцитонин синтезируется С-клетками паращитовидной железы, слизистых оболочек, легких. При развитии системной бактериальной инфекции экзотоксины, эндотоксин и воспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, TNF- $\alpha$  и др.) стимулируют образование ПКТ и его концентрация в крови многократно возрастает. **Грибковая и вирусная инфекции не оказывают влияния на уровень ПКТ в крови.**
- Увеличение концентрации ПКТ наблюдаются через 6-48 ч развития бактериальной инфекции и быстро снижается в случае ее преодоления. Сохранение высоких концентраций ПКТ или их вторичный подъем служат предикторами развития септического процесса и/или полиорганной недостаточности.
- ПКТ обладает наибольшей диагностической точностью по сравнению с другими биомаркерами и показателями, характеризующими развития сепсиса и тяжелого сепсиса.
- **Чувствительность теста 65-97%, специфичность 65-97%.**
- **Измерение концентрации ПКТ возможно в режиме экспресс-диагностики.**
- Существует несколько производителей диагностических наборов.

# Синтез прокальцитонина при бактериальной инфекции



# Уровень ПКТ при развитии инфекции



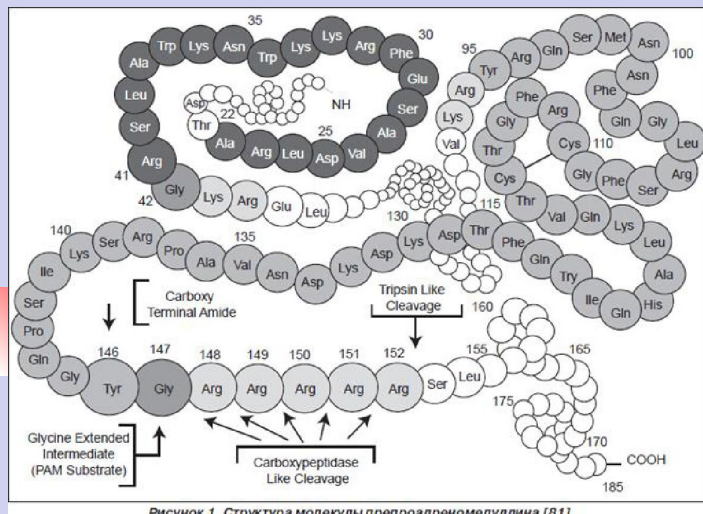


Рисунок 1. Структура молекулы преадреномедуллина [81]

## Проадреномедуллин (proADM)

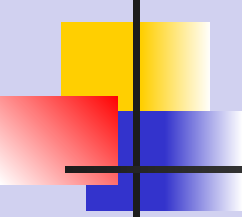
Был выделен японскими учеными К. Kitamura и сотрудниками в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека

Его синтез, как и синтез прокальцитонина, опосредован через экспрессию генов семейства кальцитонина, которая происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов.

ADM обладает коротким периодом полураспада (22 минуты) в циркулирующей крови, быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента

ProADM отщепляется от предшественника молекулы ADM

- Соотношение ProADM и ADM составляет 1:1
- В отличие от адреномедуллина, проадреномедуллин не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови.



## Проадреномедуллин (proADM )

---

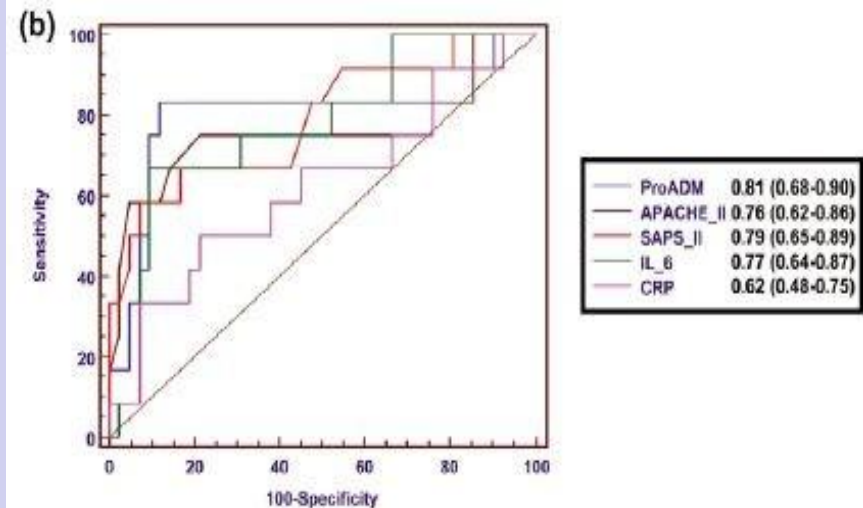
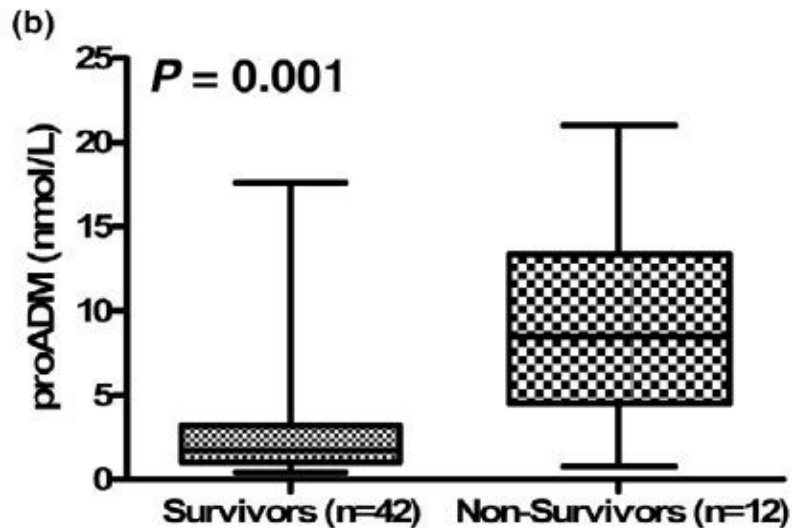
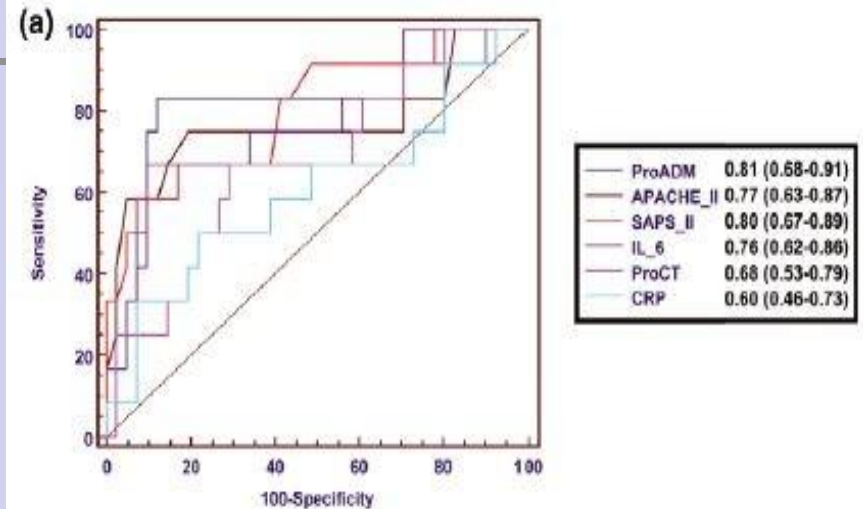
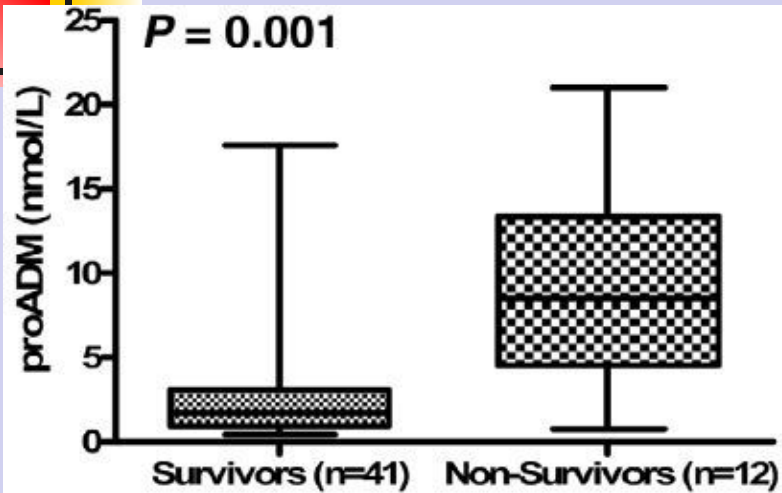
Отмечается повышение содержания в крови по мере **нарастания тяжести инфекционного процесса**

В отличие от ПКТ зарегистрирована достоверная разница исходного уровня у умерших и выживших пациентов

**Проадреномедуллин – прогноз тяжести критических состояний и органной недостаточности**

# ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ PROADM

Critical Care 2005, 9:R816-R824 (DOI 10.1186/cc3885)



RESEARCH ARTICLE

Open Access

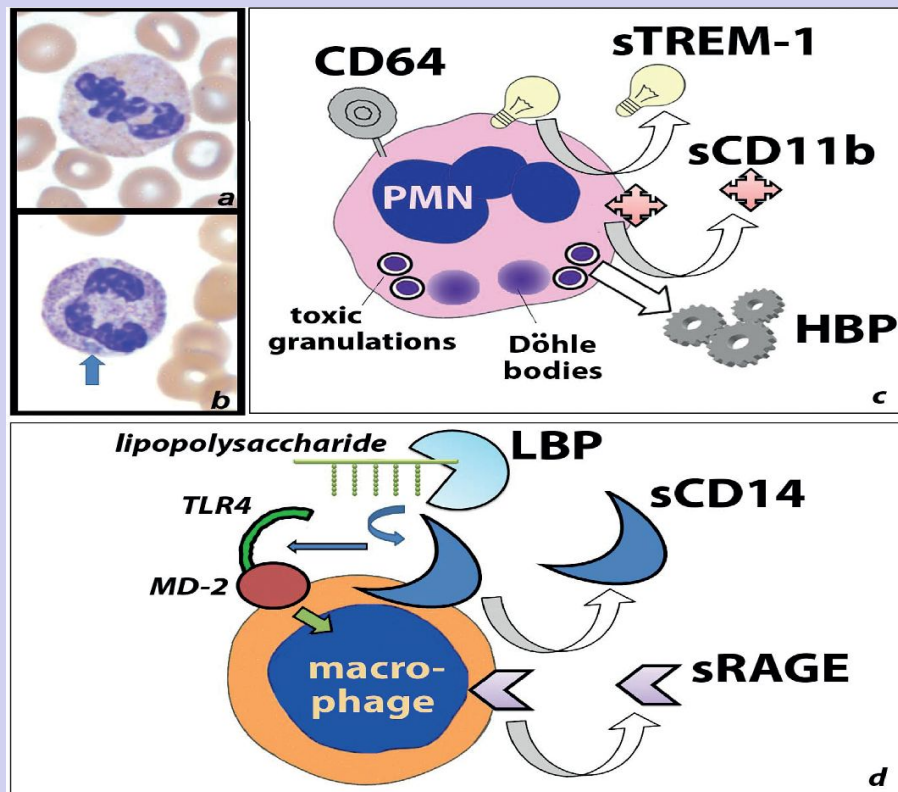
A composite score combining procalcitonin, C-reactive protein and temperature has a high positive predictive value for the diagnosis of intensive care-acquired infections

|                     | AUC         | Cut-off   | Чувствит<br>% | Специфич<br>% | PPV<br>%  | NPV<br>%  |
|---------------------|-------------|-----------|---------------|---------------|-----------|-----------|
| ПКТ                 | 0,84        | 1,68нг\мл | 68            | 91            | 68        | 91        |
| СРБ                 | 0,88        | 88 мг\л   | 92            | 70            | 47        | 92        |
| Лейкоциты<br>крови  | 0,62        | 12120     | 64            | 68            | 36        | 87        |
| Температура<br>тела | 0,88        | 38,6°C    | 76            | 94            | 79        | 94        |
| Composite<br>Score  | <b>0,90</b> | <b>28</b> | <b>80</b>     | <b>97</b>     | <b>87</b> | <b>94</b> |

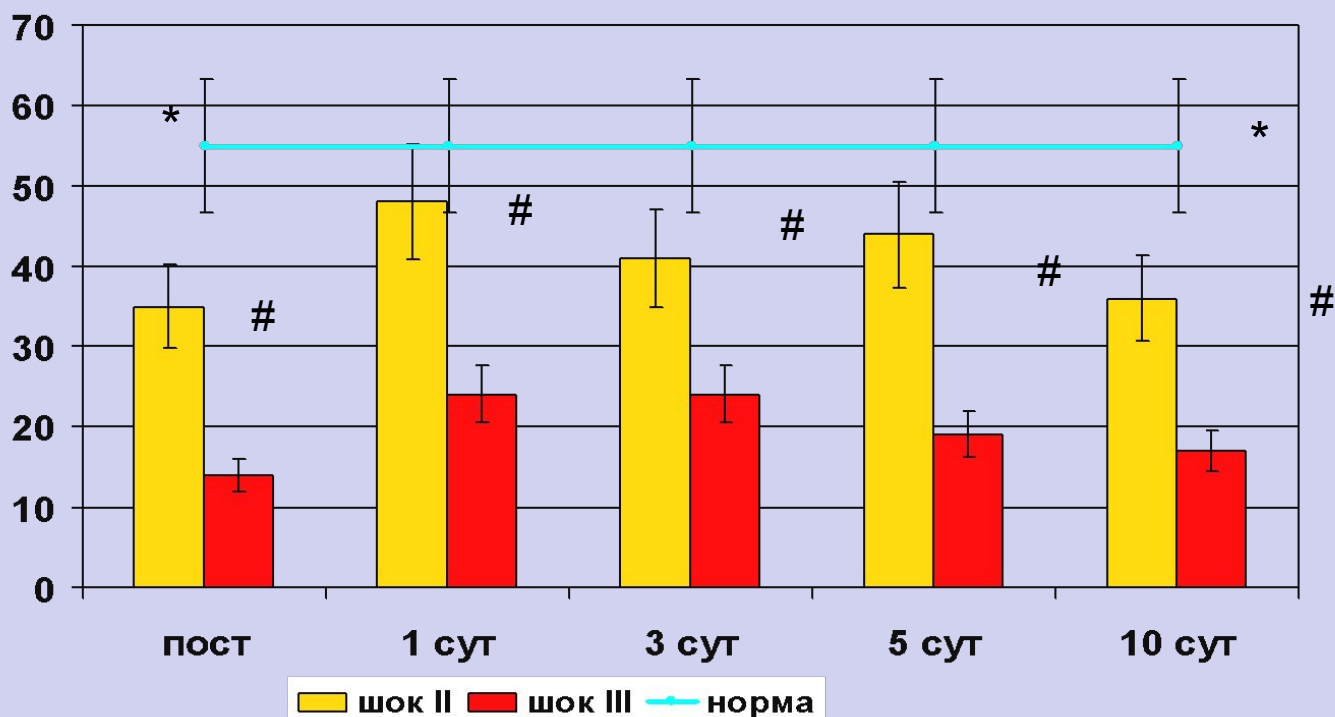
Информационная ценность      комбинации  
биомаркеров выше

**Composite score** = 0,068 ПКТ + 0,005 СРБ + 0,7 Т° тела =

# Поверхностные маркеры и растворимые формы белков, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров при воспалении и сепсисе



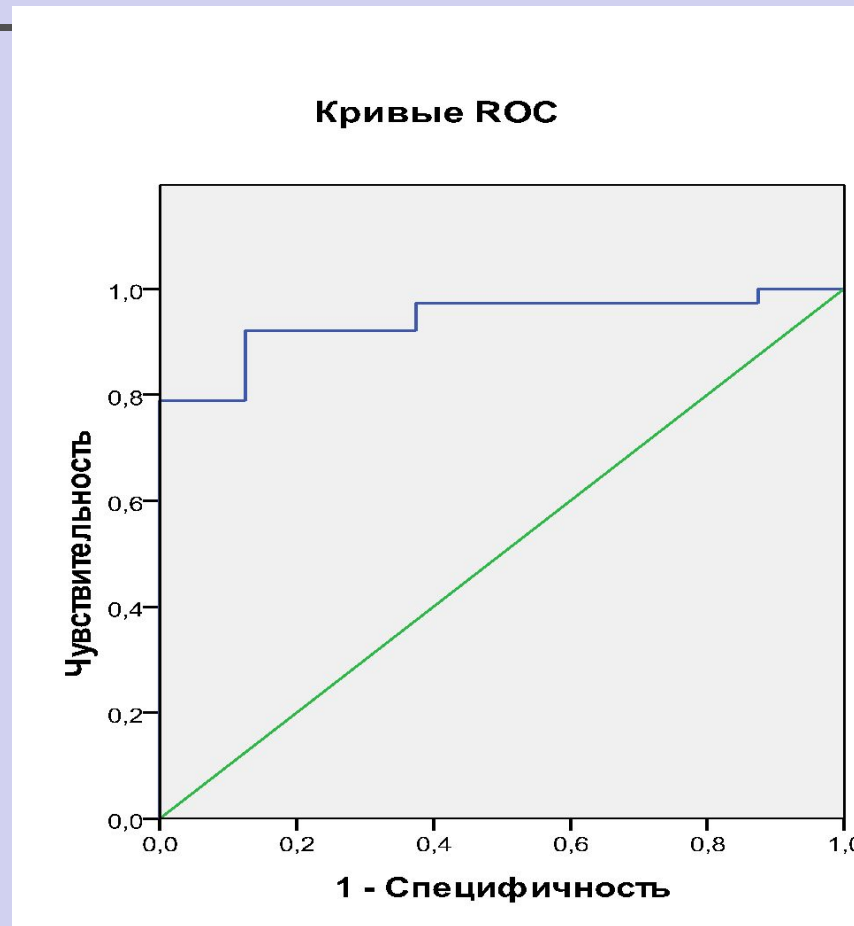
## Количество НГ, содержащих дефенсины (%), в крови пострадавших с сочетанной травмой



\* -  $p < 0,05$  по сравнению с нормой, # -  $p < 0,05$  по сравнению с шоком II степени

# Информативность количества Def+ гранулоцитов при выявлении риска развития тяжелого сепсиса при сочетанной травме (ROC-анализ)

Количество Def+ гранулоцитов при поступлении

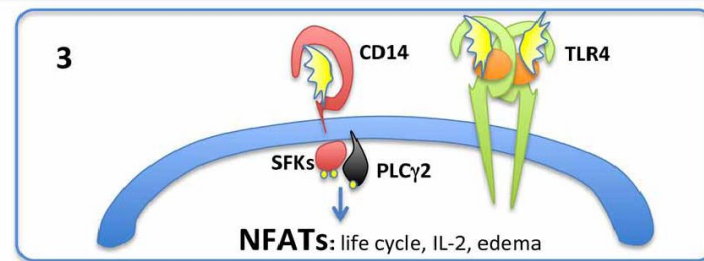
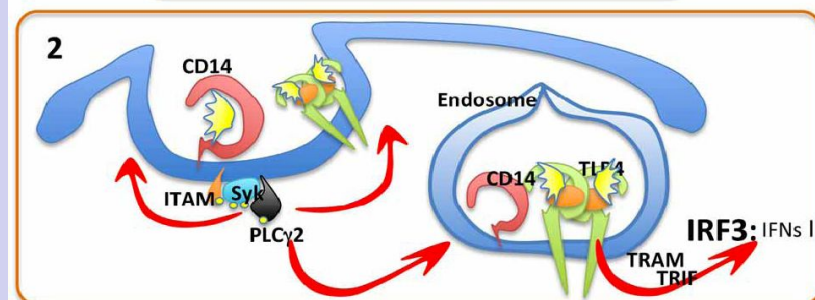
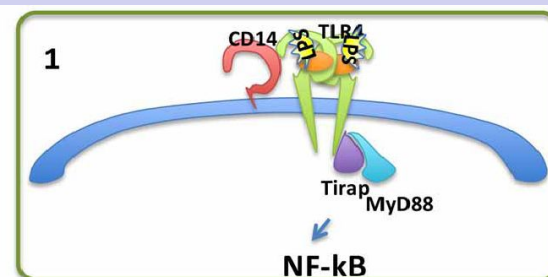


AUC=0,95,  
пороговая величина=17%

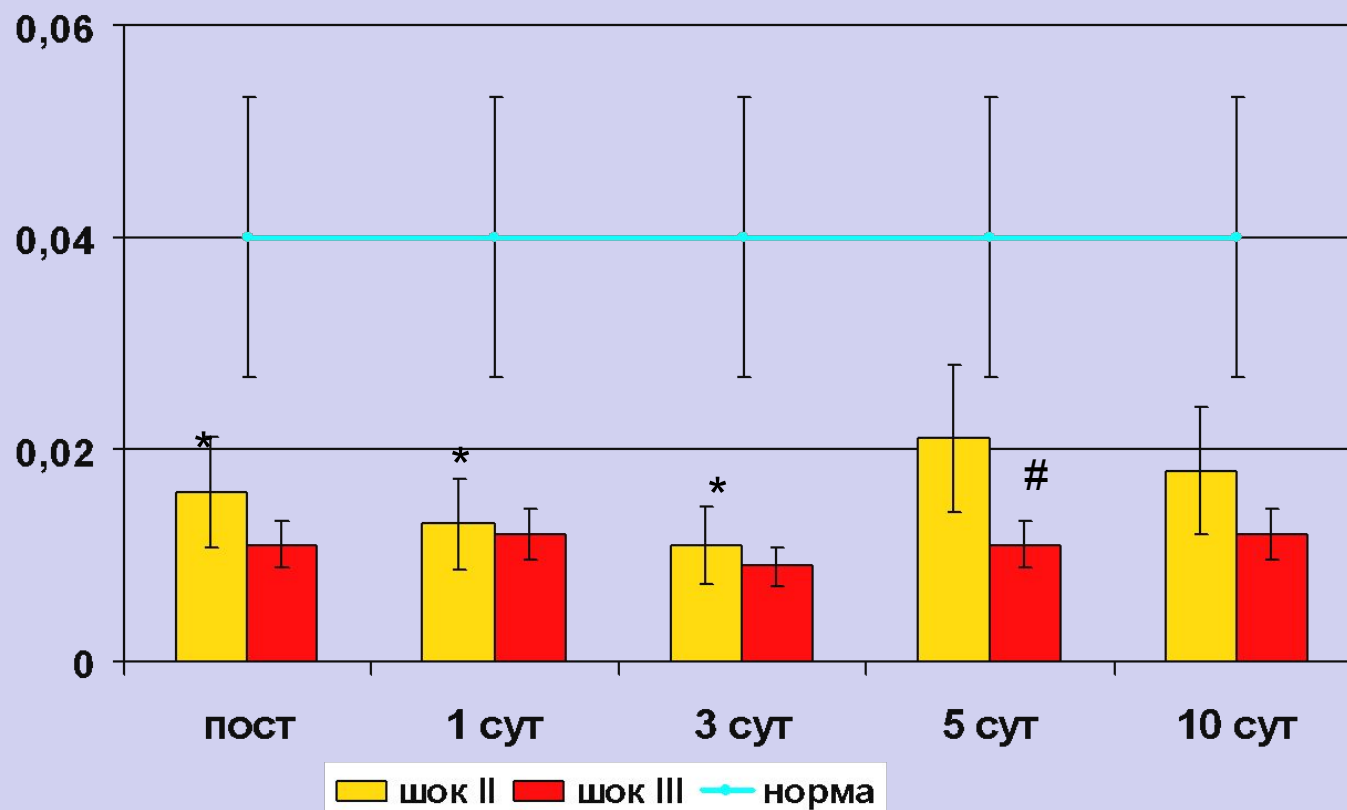
\*

## Основные функции CD14

- Активация NF- $\kappa$ B-зависимой продукции цитокинов через связывание низких доз ЛПС
- TLR4-эндоцитоз и экспрессия IFN I типа
- Активация транскрипции NFAT

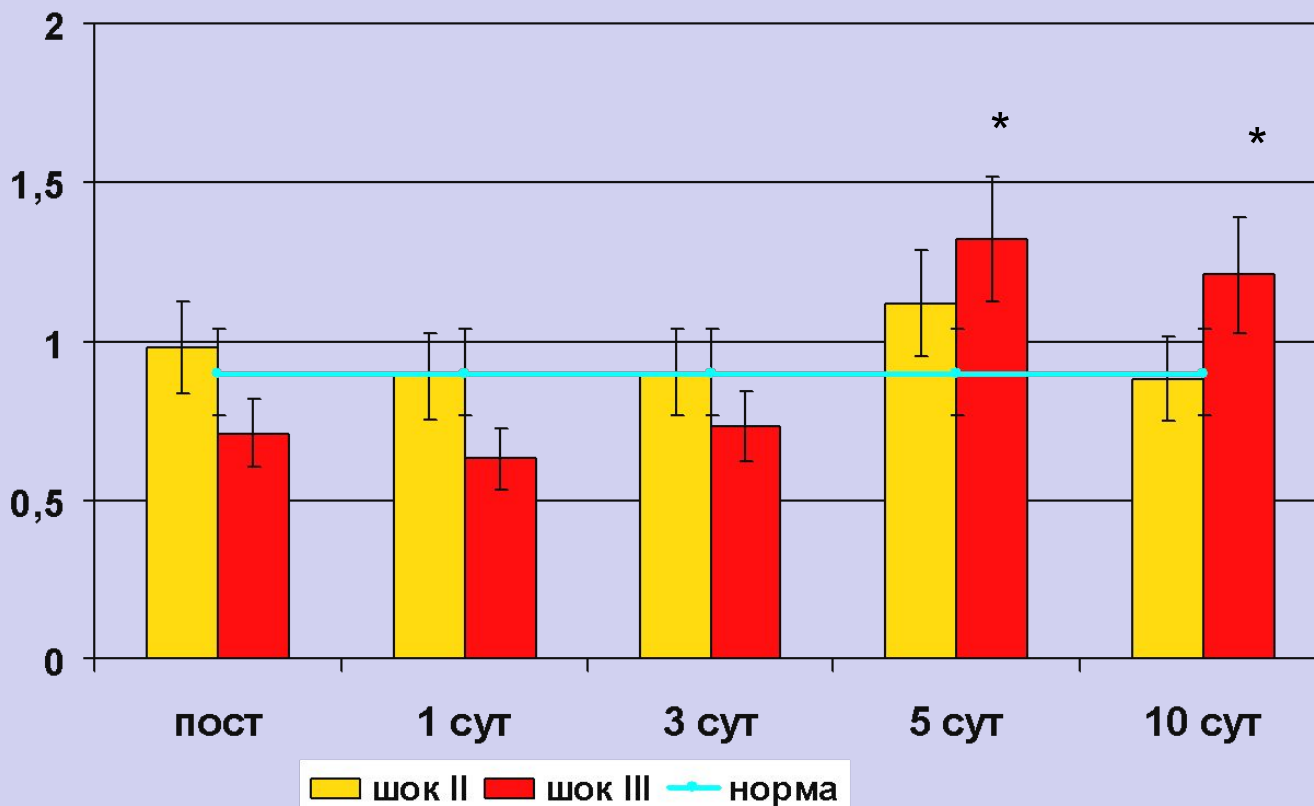


## Содержание CD14+ мононуклеаров( $\times 10^9/\text{л}$ ) в крови пострадавших с сочетанной травмой



\* -  $p < 0,05$  по сравнению с нормой, # -  $p < 0,05$  по сравнению с шоком II степени

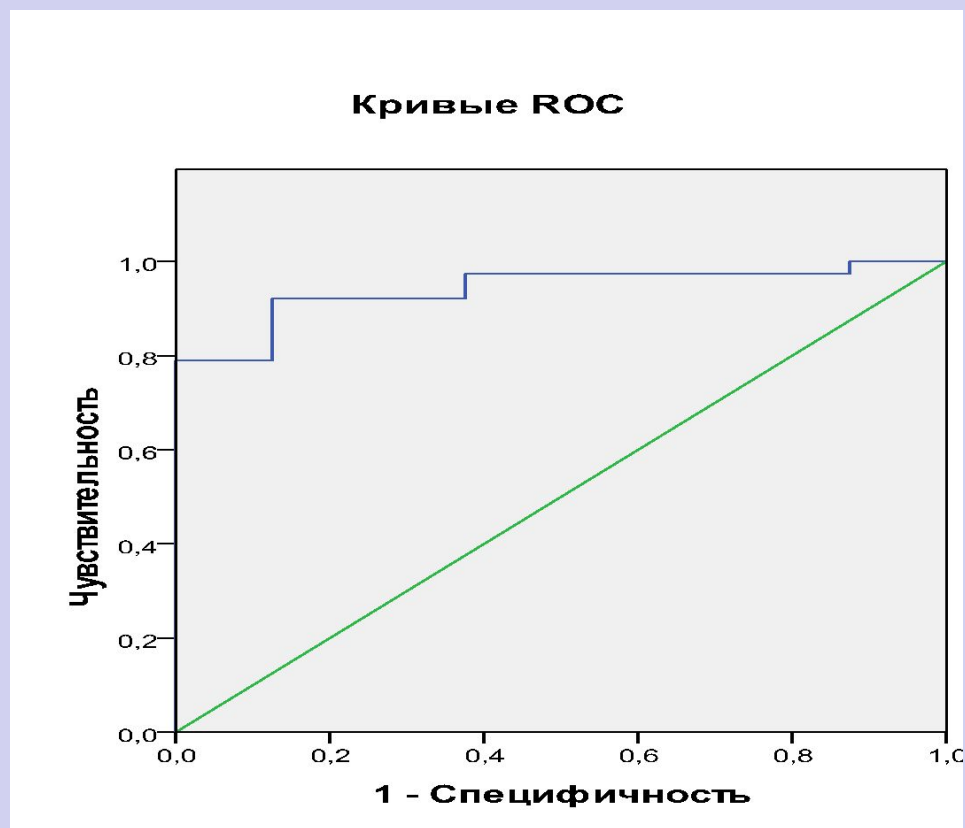
# Содержание HLA-DR+ мононуклеаров ( $\times 10^9/\text{л}$ ) в крови пострадавших с сочетанной травмой



\* -  $p < 0,05$  по сравнению с нормой, # -  $p < 0,05$  по сравнению с шоком II степени

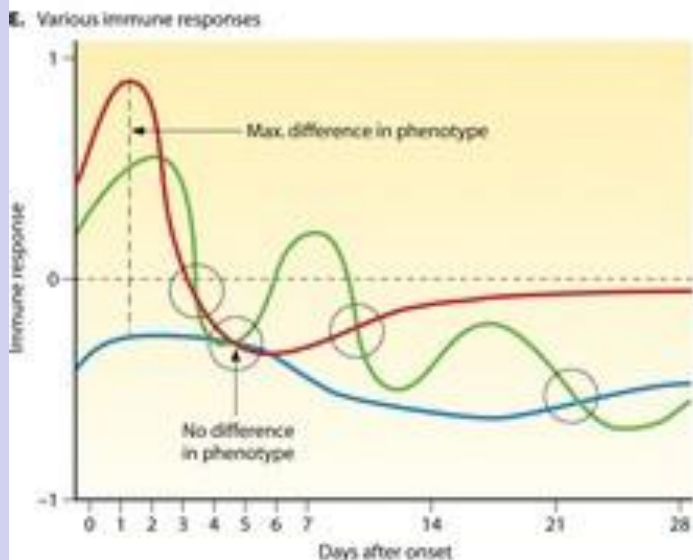
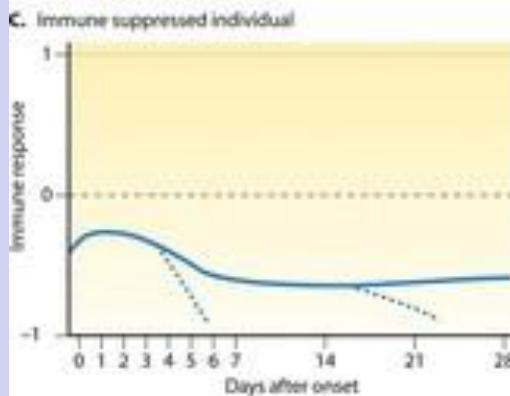
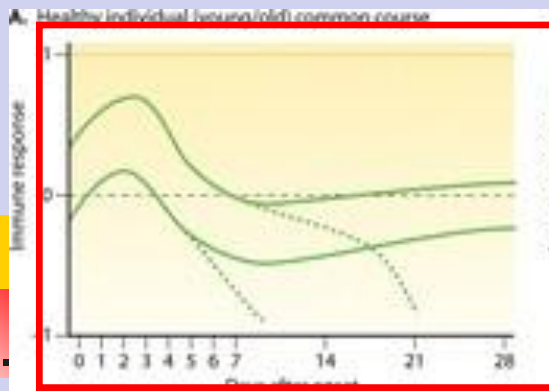
# Информативность количества HLA-DR<sup>+</sup> клеток при выявлении риска развития ТС при сочетанной травме (ROC-анализ)

5 сутки после травмы



\*

AUC=0,78



А – Здоровый человек, молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция

В – человек тяжело заболевает, гипервоспалительная реакция – менингококцемия.

С – воспаление на фоне подавления ответа после трансплантации (на фоне иммуносупрессии).

Д – волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции

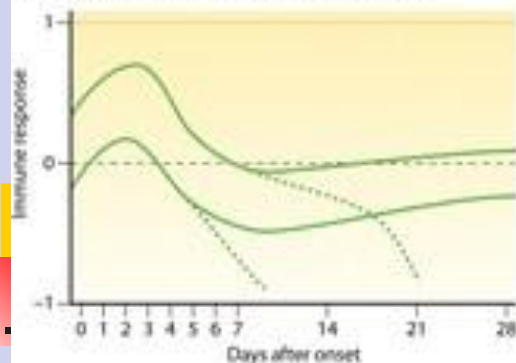
Пунктирные линии – динамика при

НАЛОЖЕНИЕ ГРАФИКОВ ДЕМОНИСТРИРУЕТ:

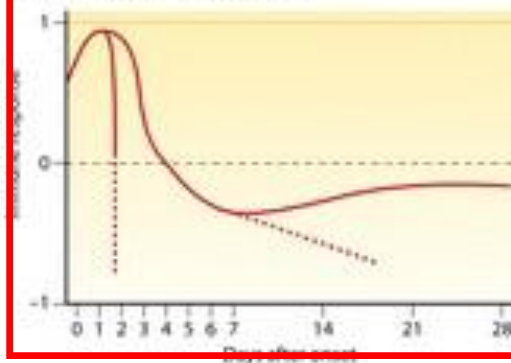
- Невозможность правильной оценки характера иммунного адекватно воспалительной реакции при исследовании разных пациентов в одинаковые сроки, так как исследуемый параметр, отражающий активность воспалительного процесса, могут быть в сопоставимые сроки

Однако исследование в динамике может дать ответ

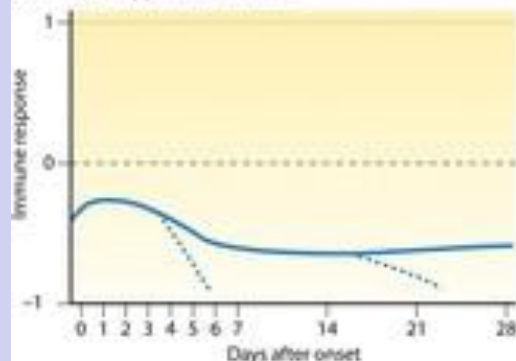
A. Healthy individual (young/old) common course



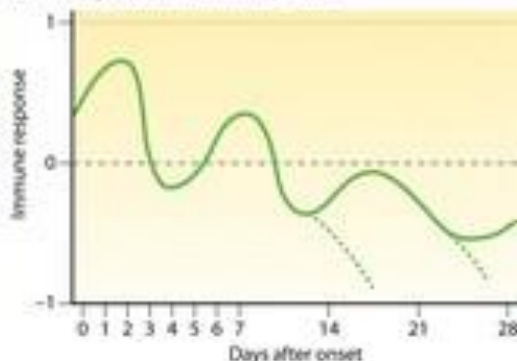
B. Healthy individual severe course



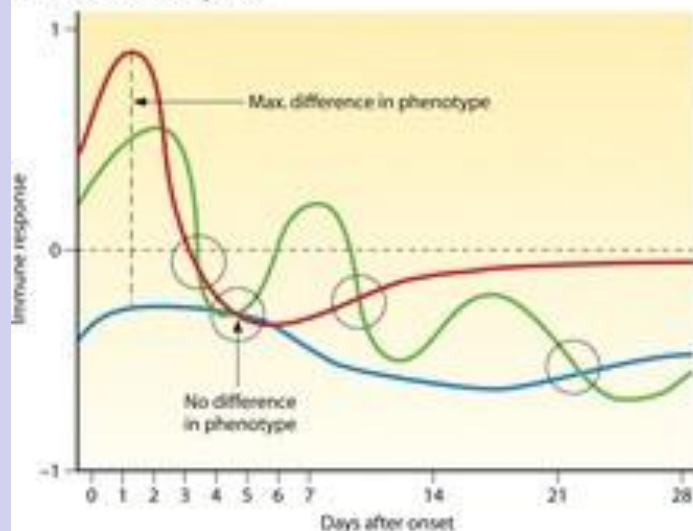
C. Immune suppressed individual



D. Healthy individual no source control



E. Various immune responses



А – Здоровый человек, молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция

В – человек тяжело заболевает, гипервоспалительная реакция при менингококцемии.

С – воспаление на фоне подавления ответа после трансплантац (на фоне иммуносупрессии).

Д – волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции

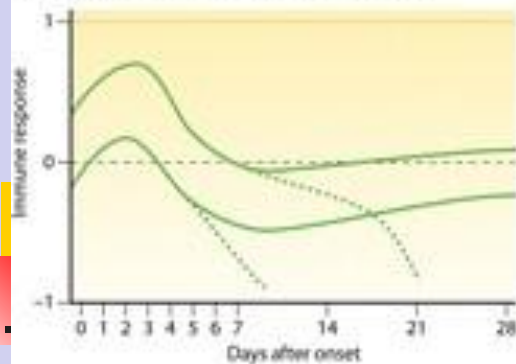
Пунктирные линии – динамика при

НАЛОЖЕНИЕ ГРАФИКОВ ДЕМОНИСТРИРУЕТ:

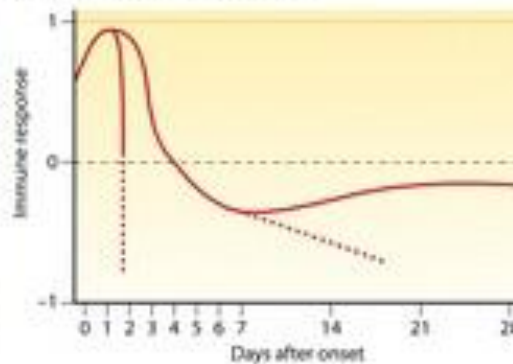
- Невозможность правильной оценки характера иммунного адекватно воспалительной реакции при исследовании разных пациентов в одинаковые сроки, так как исследуем параметр отражающий активность воспалительного процесса, могут быть в сопоставимые сроки

Однако исследование в динамике может дать ответ

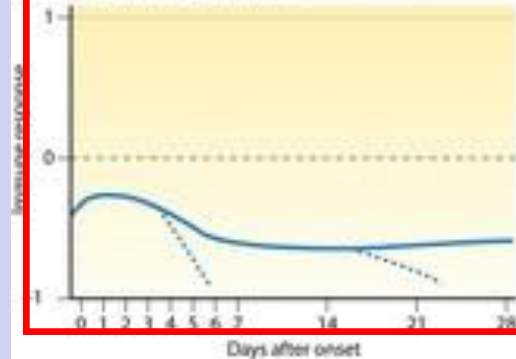
A. Healthy individual (young/old) common course



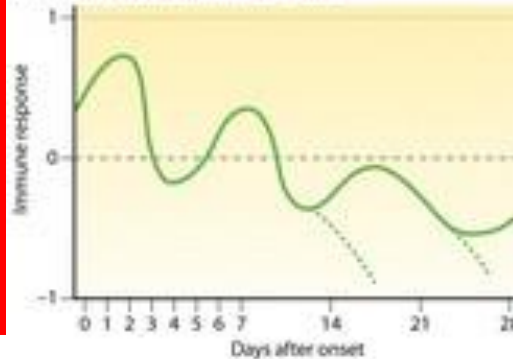
B. Healthy individual severe course



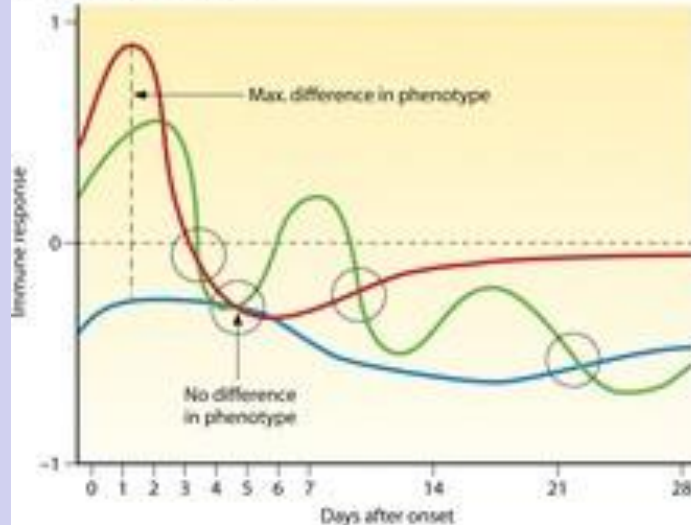
C. Immune suppressed individual



D. Healthy individual no source control



E. Various immune responses



A – Здоровый человек, молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция

В – человек тяжело заболевает, гипервоспалительная реакция – менингококцемия.

С – воспаление на фоне подавления ответа трансплантац (на фоне иммуносупрессии).

D – волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции

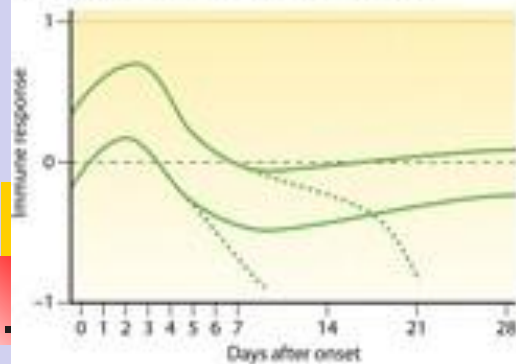
Пунктирные линии – динамика при

НАЛОЖЕНИЕ ГРАФИКОВ ДЕМОНИСТРИРУЕТ:

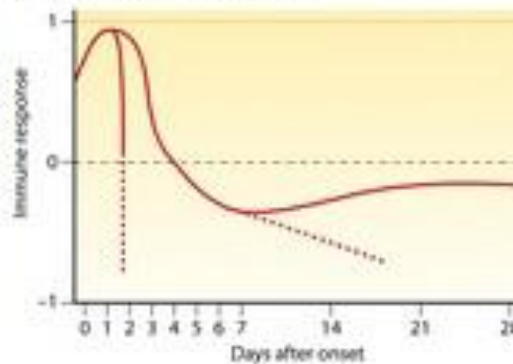
- Невозможность правильной оценки характера иммунного адекватно воспалительной реакции при исследовании разных пациентов в одинаковые сроки, так как исследуем параметр отражающий активность воспалительного процесса, могут быть в сопоставимые сроки

Однако исследование в динамике может дать ответ

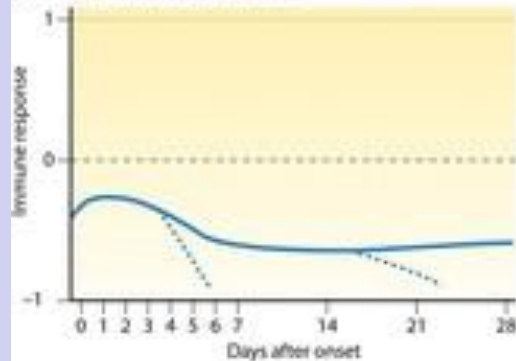
A. Healthy individual (young/old) common course



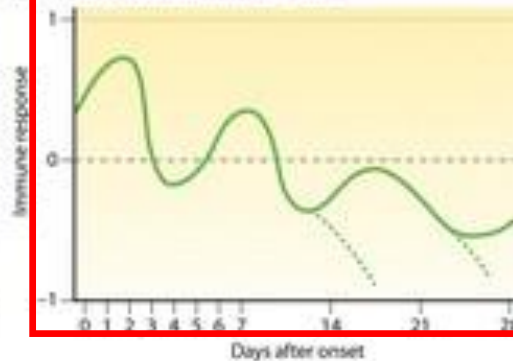
B. Healthy individual severe course



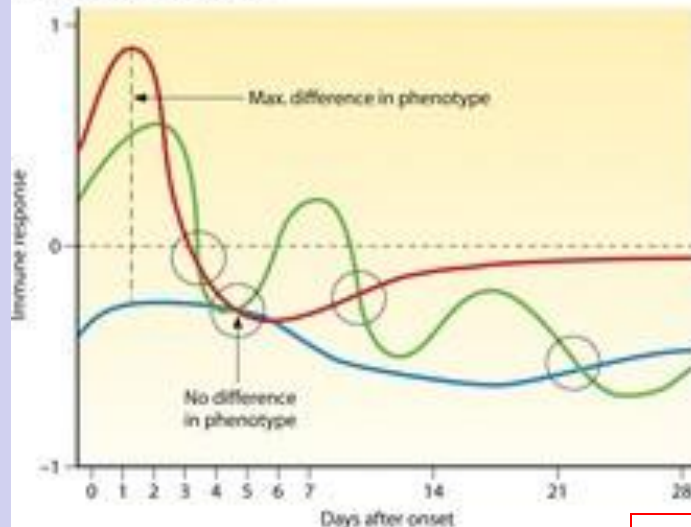
C. Immune suppressed individual



D. Healthy individual no source control



E. Various immune responses



A – Здоровый человек, молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция

В – человек тяжело заболевает, гипервоспалительная реакция при менингококцемии.

С - воспаление на фоне подавления ответа трансплантац (на фоне иммуносупрессии).

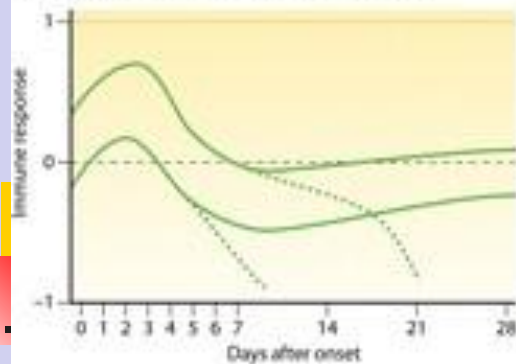
D - волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции

Пунктирные линии – динамика при летальных исходах

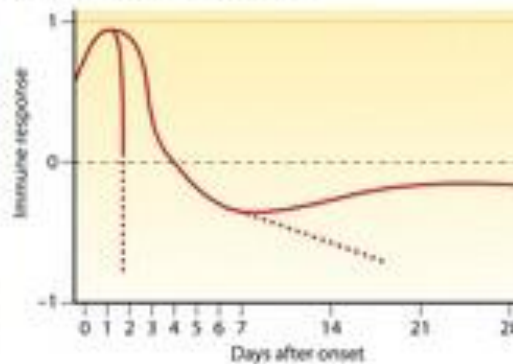
- Невозможность правильной оценки характера иммунного ответа на основании данных исследования разных пациентов в одинаковые сроки, так как исследуем параметр отражающий активность воспалительного процесса, могут быть в сопоставимые сроки

Однако исследование в динамике может дать ответ

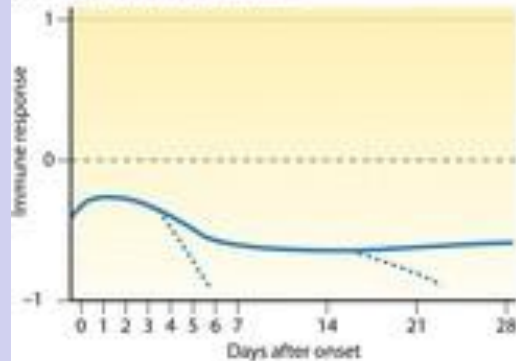
A. Healthy individual (young/old) common course



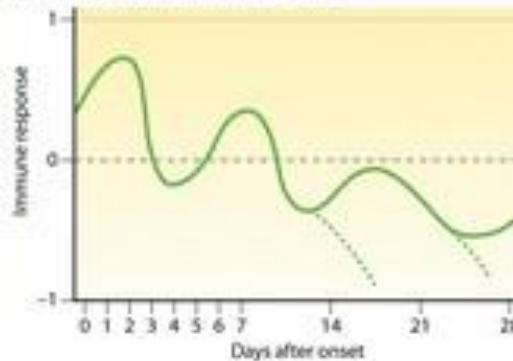
B. Healthy individual severe course



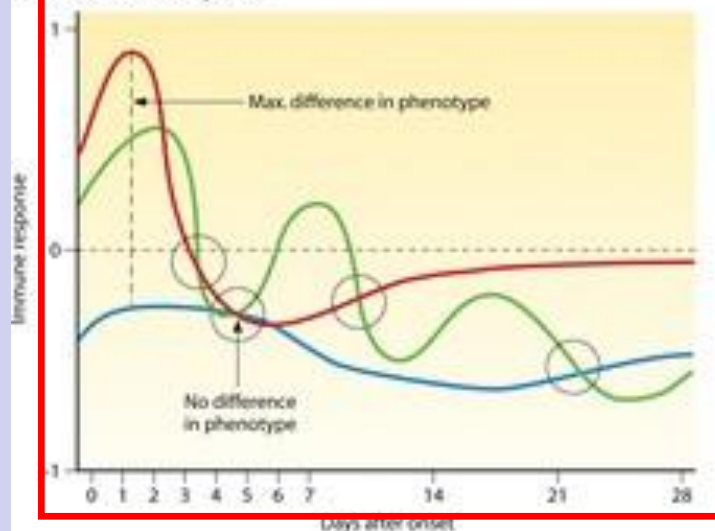
C. Immune suppressed individual



D. Healthy individual no source control



E. Various immune responses



A – Здоровый человек, молодого или пожилого возраста, адекватная воспалительная реакция

В – человек тяжело заболевает, гипервоспалительная реакция – менингококцемия.

С – воспаление на фоне подавления ответа трансплантац (на фоне иммуносупрессии).

D – волнообразная кривая при смене про- и противовоспалительных процессов на фоне недренированных очагов инфекции

Пунктирные линии – динамика при летальных исходах

- Невозможность правильной оценки характера иммунного ответа на основании графиков исследования разных параметров в одинаковые сроки, так как исследуем параметр отражающий активност воспалительного процесса, могут быть в сопоставимые сроки

Однако исследование в динамике может дать ответ

# Влияние дополнительных иммунологических исследований на стоимость лечения септических больных.

## ИЛ-6 + ЛБП

у 100 больных  
ежедневно в  
течение 17дн.



50 000 €/год  
(**1,5%** от общих  
затрат)

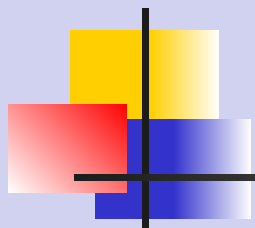
Сокращение времени  
пребывания в  
больнице  
на 1 сутки

(минимальный  
ожидаемый  
результат)



Уменьшение  
общих расходов  
**на 6 %**

На лабораторную  
диагностику – **в 5  
раз.**



Благодарю за внимание