

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фармацевтический колледж

## **КУРСОВАЯ РАБОТА**

**Тема:** Изменение биохимических показателей при острых воспалительных процессах

по специальности 31.02.03 Лабораторная диагностика

ПМ 03. Проведение лабораторных биохимических исследований

МДК 03.01 Теория и практика лабораторных биохимических исследований

**Выполнил:** Фортуянова Ю.А. \_\_\_\_\_

**Руководитель:** Кузовникова И.А. \_\_\_\_\_

подпись, дата

**Работа оценена:** \_\_\_\_\_

(оценка, подпись преподавателя)

Красноярск 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА.....	5
1.1. Этиология .....	5
1.2. Клинические проявления .....	6
ГЛАВА 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ.....	9
2.1. Белки острой фазы .....	9
2.2. Диагностическое значение СРБ при остром воспалительном процессе ..	10
2.3. Прокальцитонин в диагностике сепсиса .....	13
2.4. Пресепсин в диагностике сепсиса.....	14
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	16
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	17

## ВВЕДЕНИЕ

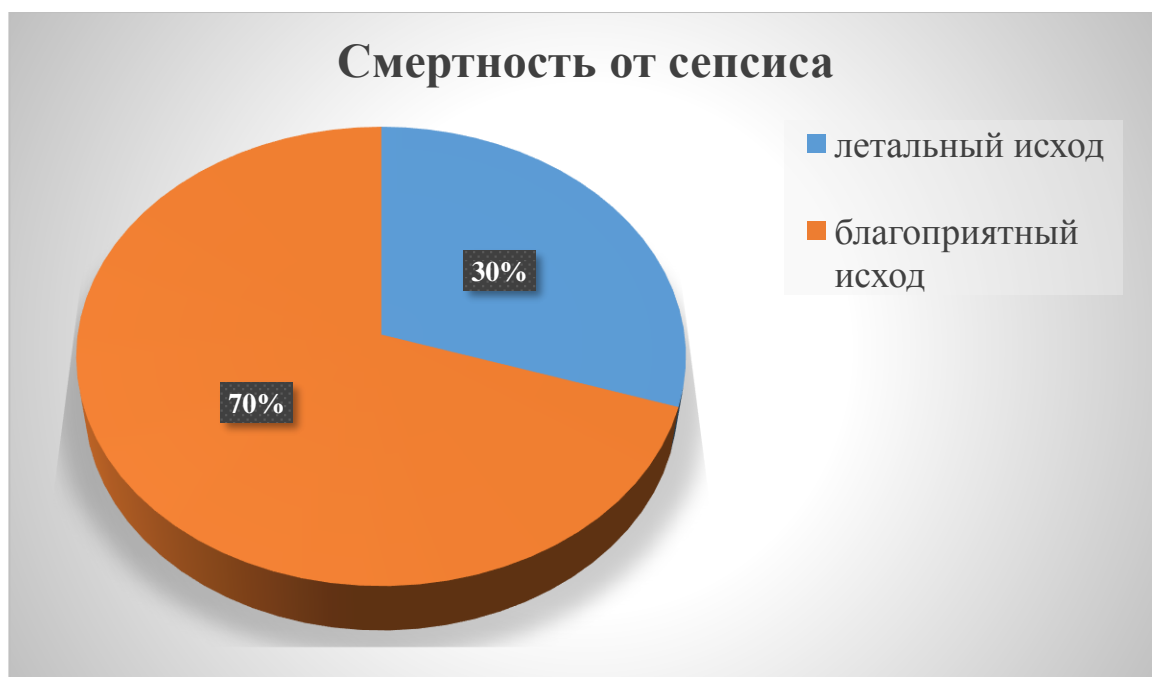
В медицине широко используются биохимические методы исследования, без этих методов немислима оценка состояния обмена веществ, функций отдельных органов и систем, постановка диагноза, контроль за эффективностью лечения.

В настоящее время актуально применение С-реактивного белка, прокальцитонина и нового маркера сепсиса – пресепсина для быстрой и дифференциальной диагностики широкого спектра воспалительных процессов инфекционной и неинфекционной природы и для прогнозирования и мониторинга эффективности их терапии.

Специальное внимание уделяется лабораторной диагностике осложнений сепсиса, наблюдение за больными с риском развития сепсиса. Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, сепсис и тяжелые инфекции все еще остаются тяжелыми проблемами. И самое угрожающее в этом то, что с развитием медицины эти проблемы только обостряются.

Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом. Статистика сепсиса неуклонно растет из-за старения населения, распространения количества иммуносупрессивных состояний, химиотерапии раковых заболеваний, широкого применения инвазивных технологий. Уровень заболеваемости внутрибольничными инфекциями в нашей стране, по данным разных авторов, колеблется от 5 до 500 на 10 тыс. госпитализированных (2,8-7,9%). Госпитальные инфекции в отделениях интенсивной терапии регистрируются более чем у 20% пациентов, в акушерско-гинекологических и хирургических стационарах - более чем у 50% больных. [8]

Рисунок 1 - Статистика случаев заражения сепсисом в мире за 2015 год



Цель: изучение изменения биохимических показателей при острых воспалительных процессах.

Задачи:

1. Изучить теоретические основы развития изменений острого воспалительного процесса.
2. Изучить изменение биохимических показателей с помощью современных методов исследований.

Объект исследования: биохимические показатели

Предмет исследования: острый воспалительный процесс

Место реализации: Фармацевтический колледж КрасГМУ

Срок выполнения работы: 15.10.2017- 24.11.2017

## ГЛАВА 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Воспаление – это сформировавшаяся в процессе эволюции сложная комплексная реакция живых тканей на повреждение, состоящая из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани, направленная на устранение повреждающего агента и восстановление ткани.

Биологический смысл воспаления как эволюционно сложившегося процесса заключается в отграничении и ликвидации очага повреждения и вызвавших его патогенных факторов. Воспалительной реакцией организм отвечает, как на экзогенные, так и на эндогенные патологические раздражители.

### 1.1. Этиология

#### I. Экзогенные факторы:

1. Микроорганизмы (бактерии, вирусы)
2. Животные организмы (простейшие, черви, насекомые)
3. Физические факторы:
  - а) термические воздействия (холод, тепло)
  - б) ультрафиолетовое излучение
  - в) радиоактивное и рентгеновское излучение
  - г) механические воздействия (инородные тела, давление, разрыв).
4. Химические факторы:
  - а) кислоты

б) щелочи

в) токсические вещества и ксенобиотики

## II. Эндогенные факторы.

Они возникают в самом организме в результате тех или иных заболеваний или нарушений (опухоль, желчные и мочевые камни, тромб в кровеносном сосуде и т.д.).

Для острого воспалительного ответа характерны быстрое развитие и короткое течение, при этом локальная воспалительная реакция сопровождается системной реакцией, известной как острофазовый ответ. Длительность острой фазы воспаления 7-12 дней.

### 1.2. Клинические проявления

1. Покраснение (гиперемия);
2. Припухлость;
3. Боль (гипералгия);
4. Ацидоз (гипоксия);
5. Нарушение функции. [6]

В воспалительном процессе выделяются три стадии:

1. Альтерацию
2. Экссудацию
3. Пролиферацию

Первичная альтерация. Воспаление всегда начинается с повреждения ткани. После воздействия повреждающего воспалительного агента в клетках происходят структурные и метаболические изменения.

Вторичная альтерация. Повреждающий фактор является инициатором, пусковым механизмом процесса. При этом некоторые клетки продолжают функционировать, начинают вырабатывать биологически активные вещества, вовлекая в динамику воспаления иные клетки как в зоне воспаления.

Клетки воспаления:

Макрофаги – они вырабатывают ряд биологически активных веществ, таких как интерлейкин-I, ферменты, антиинфекционные агенты – интерфероны, трансферрин, транскобаламин; дериваты арахидоновой кислоты – простагландин E<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, лейкотриены; ингибиторы протеаз. Важнейшая функция макрофагов – фагоцитоз, а также кооперация с другими клетками воспаления.

Тучные клетки. Эти клетки вырабатывают гистамин, гепарин, факторы хемотаксиса эозинофилов и активации тромбоцитов.

Нейтрофилы. Главная функция этих клеток – фагоцитоз. Они попадают из костного мозга в кровь, эмигрируют из сосудов и в больших количествах скапливаются в воспаленной ткани. В нейтрофилах вырабатываются лейкотриены, ряд ферментов, фактор активации тромбоцитов и антимикробные факторы.

Эозинофилы. Их роль в воспалении определяется рецепторами, расположенными на поверхности, и ферментами, находящимися внутри. Эозинофилы осуществляют деградацию гистамина и лейкотриенов.

Тромбоциты. Их роль в воспалении состоит главным образом в том, что они имеют непосредственное отношение к микроциркуляции и свертыванию

крови. В тромбоцитах вырабатываются простагландины, серотонин, гистамин, тромбоцитарный фактор роста.

Лимфоциты. Эти клетки играют роль при любом воспалении, но особенно при иммунном.

Фибробласты. Действие фибробластов проявляется в последней стадии процесса, когда в очаге воспаления увеличивается число этих клеток, активизируется синтез в них коллагена и гликозаминогликанов.

Медиаторы воспаления. Медиаторами воспаления называются биологически активные вещества, которые синтезируются в клетках или в жидкостях организма и оказывают непосредственное влияние на воспалительный процесс.

Вторая стадия воспаления – экссудация. В поврежденную ткань проникают специализированные клетки, которые устраняют причину повреждения и поврежденные клетки тканей, то есть выход жидкой части крови, электролитов, белков и клеток из сосудов в ткани.

Пролиферация и репарация. На этой стадии постепенно прекращаются деструктивные процессы, которые сменяются созидательными изменениями. Это проявляется размножением клеток и возмещением возникшего ранее дефекта новообразованными клетками. Одновременно идет процесс активного погашения воспалительного процесса, что проявляется ингибированием ферментов, расщеплением и выведением токсических продуктов. [4]



## ГЛАВА 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

У человека острая фаза воспалительного ответа характеризуется повышением температуры, изменением проницаемости сосудов, изменением биосинтетического и метаболического профиля многих органов. В развитии ОФ участвуют системы всего организма: иммунная, центральная нервная, эндокринная, сердечно-сосудистая. Важнейший аспект ОФ - радикальное изменение биосинтеза белков в печени. Понятие "белки острой фазы" объединяет до 30 белков плазмы крови, так или иначе участвующих в совокупности реакции воспалительного ответа организма на повреждение. Белки ОФ синтезируются в печени, их концентрация существенно изменяется и зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения, что и определяет ценность этих тестов для клинической лабораторной диагностики.

### 2.1. Белки острой фазы

Белки острой фазы (БОФ) - большая группа белков сыворотки крови (в основном  $\alpha$ -глобулинов) с молекулярной массой от 12 кДа до 340 кДа и различными функциями, объединенных по общему признаку - быстрое и значительное увеличение концентрации при бактериальной, вирусной, паразитарной инфекции, физической или химической травме, токсической или аутоиммунной реакции, злокачественных новообразованиях. Смысл данного увеличения заключается в подавлении скорости размножения бактерий. [5]

1. Главные реактанты острой фазы – их концентрация увеличивается в 100-1000 раз в течение 6-12 часов:

- С-реактивный белок
- амилоидный белок А сыворотки крови

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

- орозомукоид
- $\alpha$ 1-антитрипсин
- гаптоглобин
- фибриноген

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

- церулоплазмин
- С3-комплемент
- С4-комплемент

## 2.2. Диагностическое значение СРБ при остром воспалительном процессе

СРБ относят к «главным» белкам ОФ воспаления у человека, так как возрастает он очень быстро (в первые 6-8 часов) и очень значительно (в 20-100 раз, иногда в 1000 раз). Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления. Именно поэтому измерение уровней СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др.

Содержание СРБ в сыворотке в норме - менее 5 мг/л.

Методы определения СРБ в сыворотке (плазме) крови или другой биологической жидкости подразделяются на неиммунологические и

иммунологические. Перечень количественных иммунохимических методов определения СРБ, используемых в настоящее время, представлен в табл. 1. Каждый из перечисленных тестов имеет свои достоинства (быстрота анализа, точность, чувствительность, воспроизводимость и пр.) и недостатки (трудоемкость выполнения анализа, потребность в сложном оборудовании, длительность реакции, необходимость предварительной обработки исследуемого образца и пр.), обуславливающие целесообразность и клинического применения в зависимости от поставленной задачи.

Таблица 1 - Современные методы определения концентрации СРБ

Метод	Чувствительность	Время анализа
ЭИД	6 мкг/мл	5–22 ч
РИД	2–3 мкг/мл	24–48 ч
ИНМ	1–2 мкг/мл	0,15–3 ч
ЛА+ИНМ	30–50 нг/мл	0,5–1 ч
ФИА	20 нг/мл	12 ч
РЭИД	10 нг/мл	9 дней
ИФА	4–8 нг/мл	12–16 ч
РИА	3 нг/мл	24 ч

Примечание. ЭИД – электроиммунодиффузия, ЛА+ИНМ – латексная агглютинация с учетом результатов реакции ИНМ, ФИА – флуоресцентно-иммунный анализ, РЭИД – радиоэлектроиммунодиффузия, РИА – радиоиммунный анализ. [2]

Метод латексной агглютинации. Диагностический набор с-реактивный белок латекс тест (срб-ольвекс). Принцип: качественное и полуколичественное определение содержания С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови методом латекс-агглютинации.

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах.

До 10–30 мг/л СРБ повышается при вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, системных ревматических заболеваниях.

До 40–100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) СРБ возрастает при: 1) бактериальных инфекциях; 2) обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и 3) повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда – ОИМ). При эффективной терапии бактериальных инфекций уровень СРБ снижается уже на следующий день, если нет – необходимо более эффективное антибактериальное лечение.

До 300 мг/л и более СРБ возрастает при: 1) тяжелых генерализованных инфекциях, 2) ожогах и 3) сепсисе, которые повышают уровень СРБ почти запредельно. При подозрении на сепсис новорожденных уровень СРБ более 10 мг/л – указание на немедленное начало противомикробной. Нейтропения: у взрослого пациента уровень СРБ более 10 мг/л может быть указанием на бактериальную инфекцию.

Послеоперационные осложнения: если в течение 4-5 дней после операции СРБ продолжает оставаться высоким, это указание на развитие осложнений (пневмонии, тромбофлебита, раневого абсцесса). После операции уровень СРБ будет тем выше, чем тяжелее прошедшая операция, чем более она травматична. [1]

### 2.3. Прокальцитонин в диагностике сепсиса

Изучение связи между ПКТ и воспалительными процессами является одним из самых актуальных направлений современной медицины. ПКТ является хорошим биологическим диагностическим маркером сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у трудно диагностируемых критически больных пациентов. У здоровых людей ПКТ синтезируется С - клетками щитовидной железы, в легких, печени. При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а также простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 часов.

Уровни ПКТ, нормальные и патологические.

- В норме, концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,1 нг/мл.
- $\text{ПКТ} < 0,5$  нг/мл – системная инфекция маловероятна
- $0,5 \leq \text{ПКТ} < 2$  нг/мл – возможна системная инфекция
- $2 \leq \text{ПКТ} < 10$  нг/мл – системная инфекция вероятна, если неизвестны другие причины
- $10 \text{ нг/мл} \leq \text{ПКТ}$  – системная воспалительная реакция почти исключительно по причине тяжелого сепсиса или септического шока. У пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрастать до 1000 нг/мл (в 1000) раз) и достигать 1000 нг/мл.

Методы определения прокальцитонина

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

## 2.4. Пресепсин в диагностике сепсиса

Пресепсин (ПСП) – ранний маркер развития сепсиса, со 100% надежностью, подтверждаемой гемокультурами, диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов; прогнозирует исходы; при мониторинге отражает реальную динамику тяжести сепсиса; быстро изменяется в зависимости от эффективности терапии; прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни прокальцитонина временно нормализуются. Механизм продукции ПСП связан преимущественно с активацией фагоцитоза, детали этого механизма и роль ПСП в патогенезе системных инфекций мало изучены. При развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса.

ПСП также повышается при инфекционных осложнениях таких патологий, как: пневмония, обструктивный гнойно-слизистый бронхит, при гнойно-септических осложнениях острого панкреатита, при септическом шоке при лейкопении, при ревматоидном артрите, циррозе печени, в частности, вызванном вирусом гепатита С и, вероятно, при некоторых других заболеваниях, связанных с тяжелыми инфекционными осложнениями. ПСП является перспективным маркером обширных инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий. [6]

Эффективность ПСП для диагностики сепсиса. Недавно был разработан новый диагностический инструмент – хемилюминесцентный иммуноферментный анализатор PATHFAST, который за 17 минут проводит полностью автоматические измерения важнейших биомаркеров различных критических состояний и в особенности – пресепсина. Измерения уровней ПСП при разных патологических состояниях помощью экспресс-анализатора PATHFAST показали, что этот маркер является высоко специфическим по отношению к сепсису.

Измерение уровней пресепсина эффективно для: ранней диагностики и прогнозирования развития сепсиса, стратификации пациентов, согласно тяжести сепсиса, мониторинга эффективности терапии, прогнозирования исходов.

Таблица 2 - Диагностические уровни ПСП при системных инфекциях

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
< 200	Сепсис может быть исключен.
$\geq 300$	Системная инфекция возможна.
$\geq 500$	Умеренный риск развития тяжелого сепсиса.
$\geq 1000$	Высокий риск развития тяжелого сепсиса. Высокий риск 30-дневной смертности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучены теоретические основы развития острого воспалительного процесса, где основными причинами воспаления являются экзогенные и эндогенные факторы. К характерным проявлениям воспаления относятся: покраснение, припухлость, боль, ацидоз, нарушение функции.

2. Основными методами лабораторной диагностики, обеспечивающие быстроту дифференцировки широкого спектра воспалительных процессов инфекционной и неинфекционной природы является определение совместно уровней: С – реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина, что позволяет сделать более эффективным мониторинг его терапии.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, 2015. - 117 с.
2. Вельков В.В. С - реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость. Научный журнал: лабораторная медицина №8, 2006.
3. Вельков. В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний, ЗАО «ДИАКОН», Лаборатория. Журнал для врачей. - Москва: ООО "Лабдиаг", 2012. - № 3. - С. 14-19.
4. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: учебник для мед. вузов / Литвицкий П. Ф. - 4-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 493 с.: ил.
5. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Мясоедов В.В., Завгородний И.В. Клиническая биохимия, «Триада-Х», 2012. – 502 с.
6. Биологические маркеры в диагностике и лечении сепсиса URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskie-markery-v-diagnostike-i-lechenii-sepsisa-obzor-literatury/> [Электронный ресурс] (Дата обращения 11.11.2017)
7. Воспаление URL:<https://medaboutme.ru/zdorove/spravochnik/slovar-medicinskih-terminov/vospalenie/> [Электронный ресурс] (Дата обращения 27.10.2017)
8. Проблемы диагностики и профилактики инфекционных заболеваний URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-diagnostiki-i-profilaktiki-infektsionnyh-zabolevaniy/> [Электронный ресурс] (Дата обращения 29.10.2017)