

Специфични протеини и
маркери на инфламација –
клиничко значење и нови
биомаркери за евалуација на
бубрежната функција

Автор: Др.Фроска Ќосева Барабановска
спец.по медицинска биохемија
ЈЗУ Општа болница Струмица

Вовед

- Протеините/од грчкиот збор proteios-од прв ред/претставуваат основен структурен материјал на човековиот организам. Многу од нив се различни и **специфични** за поедини ткива и органи. Тие претставуваат **високо молекуларни полимери на аминокиселини, меѓусебно поврзани со пептидни врски**. Се состојат од јаглерод, водород, кислород, азот, а и сулфур, фосфор и метали, кои најчесто се наоѓаат во ензимите. За протеините е најкарактеристично да содржат азот, во константен сооднос од околу 16% од целокупниот состав.

Класификација и општи функции на плазма протеините

- Протеините, чија локација се наоѓа во плазмата, и концентрација која е динамична, зависи од процесите на синтеза и катаболизам, но и од нивната дистрибуцијата меѓу компартманите на екстра и интраваскуларната течност. Многу плазма протеини не се присутни во клетките, иако се синтетизираат токму таму, или се одземени од таму со помошта на специфични рецептори. Тие се високо хетерогени во својата структура и функција, и се појавуваат во различни концентрации .

- Према составот, протеините се делат на едноставни протеини, и сложени, или протеиди.
- Едноставните или простите протеини се изградени само од аминокиселини, додека протеидите, освен протеинската структура, содржат и т.н. непротеинска или простетска група. Според таа простетска група се делат на:
 - Липопротеини/содржат липиди/
 - Гликопротеини/содржат јагленихидрати/
 - Хемопропротеини/содржат хем/
 - Металопротеини/содржат метал/

- Протеините се составени од низ на аминокиселини карактеристични засекој протеин, поточно секој протеин има одреден редослед или специфична само за него аминокиселинска секвенца.

Просторниот распоред на аминокиселинските ланци се нарекува ланчана конформација. Секој протеин се карактеризира со **примарна** структура/линеарен пептиден ланец составен од аминокиселински субединици/.

Секундарната структура се однесува на просторниот распоред на пептидната верига /лонгитудинален извиткан ланец/.

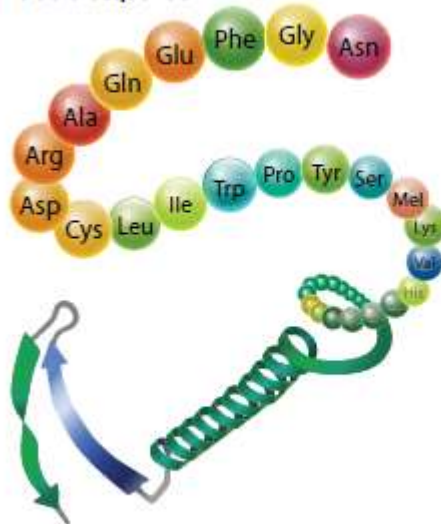
Терциерната структура ја претставува просторната расположеност на секој атом во протеинот, како на пептидниот синџир, така и на аминокиселинските остатоци/глобуларна градба/.

Кватерната структура означува агрегација на повеќе пептидни ланци во протеинската молекула/.

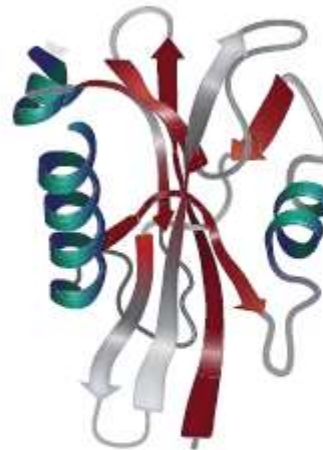
Протеинските ланци се набрани и меѓусебно извиткани, правејќи α -helix, а овие меѓусебно се поврзани првенствено со водородни, но и со ковалентни врски, и дисулфидни мостиви.

Структура на протеините

Primary structure
amino acid sequence



Secondary structure
regular sub-structures



Tertiary structure
three-dimensional structure

Hemoglobin



Quaternary structure
complex of protein molecules

Систематизација на плазма

протеините

Плазма протеините може да се систематизираат според нивната **биолошка функција, растворливост, хемиски и физички својства.**

Според биолошката функција во клетката, протеините се делат на:

- каталитички/ензими/
- контракциски/актин,миозин/
- протеини што учествуваат во регулација на работата на гените/хистони/
- протеини хормони/пре-проинсулин,проинсулин/
- заштитни протеини/фибрин,имуноглобулински антитела,интерферон
- структурни/колаген,еластин,кератин/
- транспортни протеини.

Функција на протеините

- заштитна улога од инфекции/антитела/
- влијание на колоидно-осмотскиот притисок, а со тоа и на распределбата на водата меѓу интра и екстра васкуларниот простор/главна улога има албуминот/
- делува како пуфер, важен за одржување на
- ацидобазната рамнотежа
- транспортна, врзувачка/лекови, хормони, витамини, олигоелементи, електролити/
- специфична функција
/ензими, хормони, инхибитори на ензими, комплемент, фактори на коагулација,
хемоглобин

•Транспортна функција

Транспортната функција се реализира преку специфичните протеини:

- Албумин
- апо А-I, апо В
- transferrin/TRF/
- haptoglobin/HPT/
- hemopexin/HPX/
- retinol-binding protein/RBP/
- thyroxine-binding globulin/TBG/
- praealbumin/transthyretin//PAL/
- transcortin
- sex hormone binding globulin/SHBG/
- transcobalamin

• Одржување на колоидно-осмотскиот притисок

- **Албумин**/мол.маса 65000 D./:

-го одржува онкотскиот притисок интраваскуларно

-служи како транспор на:

- билирубин
- слободни масни киселини
- олигоелементи
- хормони/тироксин, кортизол, алдостерон
- калциум
- лекови

• ЕНЗИМСКИ ИНХИБИТОРИ

- Alpha1-antitrypsin/AAT/
- Alpha1-antihymotripsin/ACT/
- Antithrombin
- Alpha2-macroglobulin
- C1-esterase inhibitor
- Cystatin C
- Inter a-trypsin inhibitor
- Plasminogen activator inhibitor/PAI-1/

ЕНЗИМСКИ АКТИВАТОРИ

- ЕНЗИМСКА АКТИВНОСТ СО ПОМОШТА НА:
 - alpha1-antitrypsin
 - ceruloplasmin/CER/
 - alpha1 antihymotripsin
 - haptoglobin/HPT/
 - Complement C3
 - Complement C4

•Имунолошка одбрана

Протеини на акутната фаза:

- Имуноглобулини:

-IgA,IgM,IgG,IgE,IgD

- Компоненти на Комплементот:

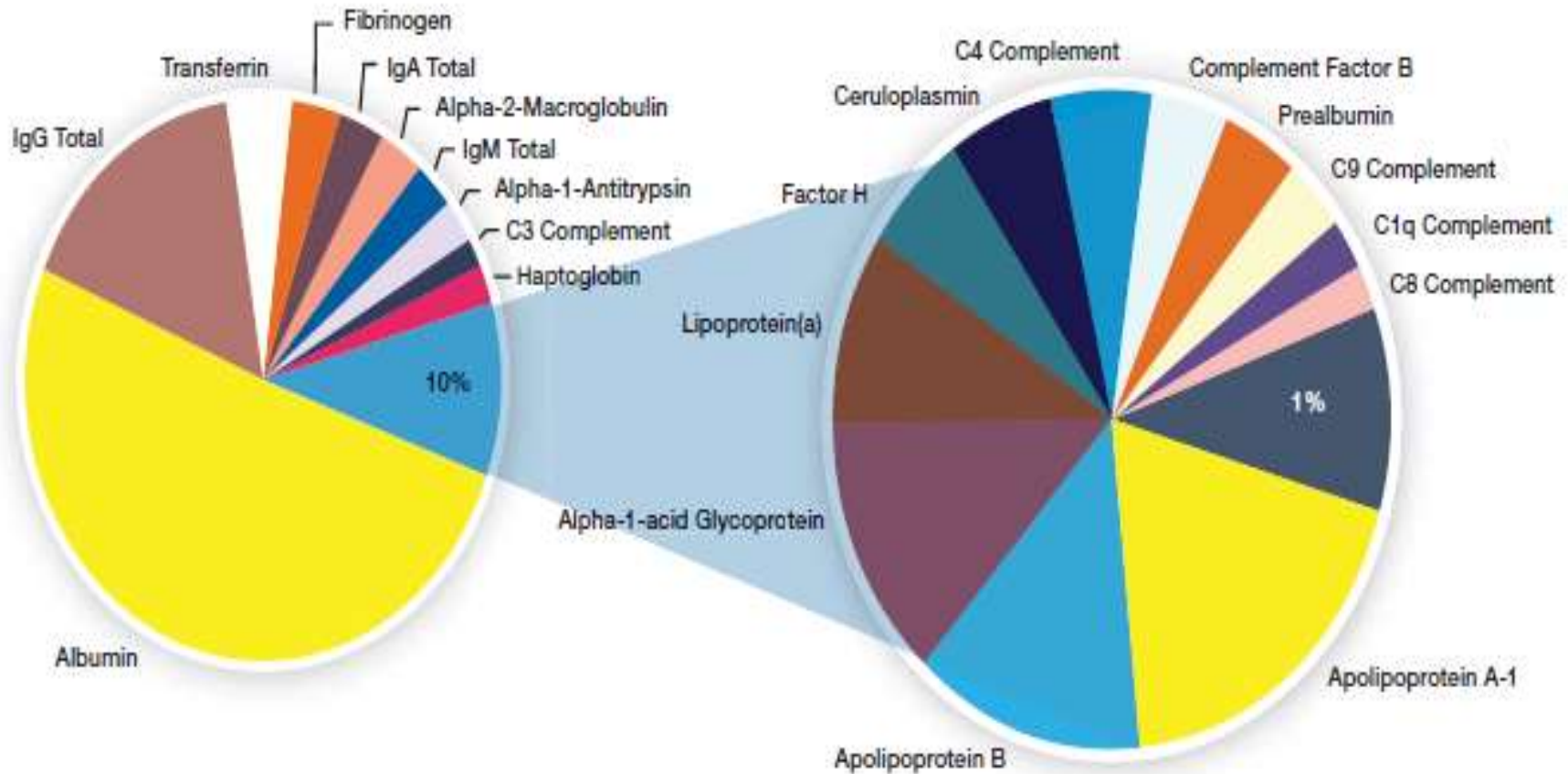
-C3,C4

- CRP/ц-реактивен протеин/

- transferrin

- Alpha1-acid glucoprotein/AAG/

Дистрибуција на плазма протеините



Функција на плазма протеините

Function	Specific protein(s)
Transport/binding	Albumin, apo A-1, apo B, transferrin (TRF), haptoglobin (HPT), hemopexin (HPX), retinol-binding protein (RBP), thyroxine-binding globulin (TBG), prealbumin (transthyretin) (PAL), transcortin, sex hormone-binding globulin (SHBG), histidin-rich- α -2-glycoprotein, transcobalamin
Oncotic pressure	Albumin mainly
Enzyme inhibitors	Alpha1-antitrypsin (AAT), alpha1-antichymotrypsin (ACT), antithrombin (AT), alpha2-macroglobulin, C1-esterase inhibitor, cystatin C, inter- α -trypsin inhibitor, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
Immune defense	Immunoglobulins, complement components, C-reactive protein
Acute phase response	(CRP), transferrin, alpha1-acid-glycoprotein (AAG)
Coagulation/fibrinolysis	CRP, serum amyloid A (SAA), alpha1-acid-glycoprotein, fibrinogen (FIB)
Enzymatic activity	Alpha1-antitrypsin, ceruloplasmin (CER), alpha1-antichymotrypsin, haptoglobin, complement C3, complement C4
Tissue-derived proteins and oncofetal proteins	Fibrinogen, antithrombin, coagulation factors, proteins of the fibrinolysis process, fibronectin (FN)
Other functions, e.g., structure, protein reservoir, buffering, immunosuppression, adhesion	Various proteins, structure: alpha2-HS-glycoprotein (bone matrix); protein reservoir: albumin, prealbumin; immunosuppression: alpha2-pregnancy associated glycoprotein; cell-to-cell adhesion: fibronectin

Со помош на имунохемиски методи, електрофореза на разни носачи и фракционирано центрифугирање, е утврден хетерогениот состав на албумините и глобулините, од што произлегуваат нивните различни физиолошки функции.

- Електрофореза
 1. -албумин
 2. -алфа1-глобулин
 3. -алфа2-глобулин
 4. -бета-глобулин
 5. -фибриноген
 6. -гама глобулин

•Имунохемиски методи

1.-преалбумин/албумин

2.-алфа-кисел гликопротеин/оросомукоид/

-алфа-липопротеин/HDL/

-алфа 1-антитрипсин

3.-церулоплазмин

-алфа 2-HS гликопротеин

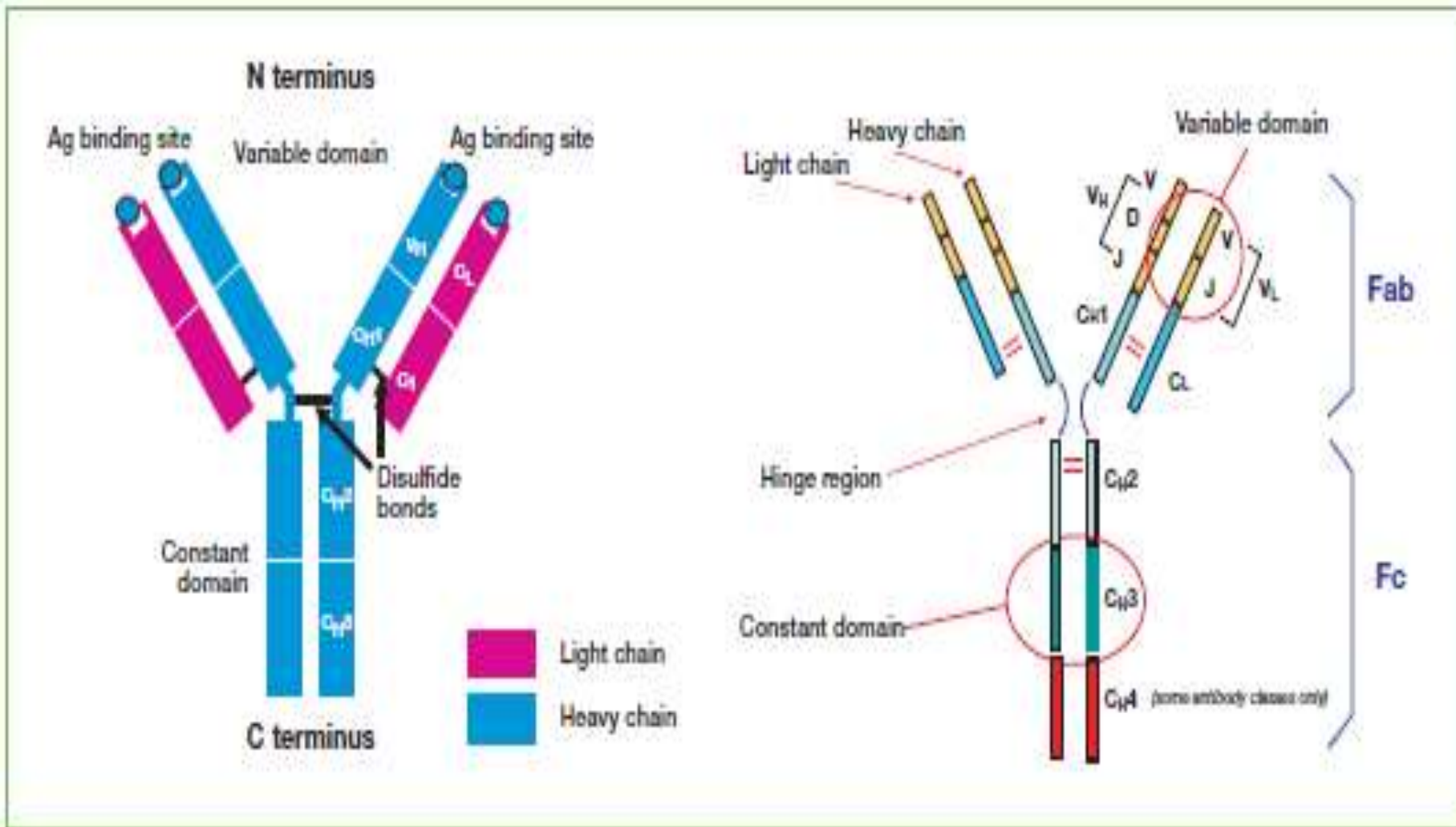
-фибриноген

4.-IgG,IgA,IgM,IgD,IgE

Имуноглобулини/Ig/

- познати се класите:IgA,IgM,IgG,IgE и IgD
- се наоѓаат во најголем дел во гамаглобулинската фракција и се носители на хуморалниот имунитет /од кои IgM припаѓа исклучиво на гама-глобулините, IgG се протега на имуноелферограмот во делот на гама и бета глобулините, додека IgA се протега низ целото глобулинско подрачје
- имаат карактеристична градба во облик на Y, а се состои од 4 полипептидни ланци,2тешки/H/и 2 лесни/L/,кои меѓусебно се поврзани со дисулфидни МОСТОВИ

Молекула на имуноглобулино



Карактеристика на имуноглобулините

-зависат од градбата на тешките ланци кои се означуваат како a,g,m,d,e,и према тоа и се создаваат A,G,M,D и E класите

-лесни ланци има 2 вида:k-капа и l-ламбда, кои во една молекула секогаш се исти,и од нив зависи типот на имуноглобулинот

-антигенот се поврзува за имуноглобулинот на раширените краеви од тешките и лесните ланци, и тие две места се означуваат како F(ab)₂

Имуноглобулин-IgM

-предоминантно, интраваскуларно антители во **примарниот** имун одговор, иако е во најниска конц. од ситетри/IgA, IgG, IgM/, со околу 6% од вкупните серумски имуноглобулини

-хемиски состав: 10 m-тешки и 10 k- или л-лесни ланци, кои се идентични во самата молекула. Со J-ланец се поврзуваат m-ланците во пентамерна молекула, Mr.-971kDa. Во споредба со IgG, чиј титар е висок кај хроничните воспалителни процеси, **IgM е прв маркер на акутната фаза на воспалението**, и неговата концентрација рапидно расте.

Имуноглобулин IgM

- синтезата започнува уште во феталниот развој
- конц.во серум достигнува по 9 м.од раѓањето
- врзувајќи се за целниот причинител,моќно го активира класичниот пат на Complement-от.
- како пентамер,тој е силно ефективен во процесот на опсонизација и аглутинација,како асистент на фагоцитниот систем во елиминацијата на разнородните микроорганизми.
- реф.вредн./м.-0.6-2.5g/L, ж-0.7-2.8g/L

Имуноглобулин IgA

- Се создава во субмукозата на интестиналниот и респираторниот тракт, а во епителот преку спојување на две молекули IgA, се создава т.н. секреторен IgA
- Секреторниот IgA се наоѓа во секретот на бронхите, цревата, потта, солзите и колострумот и со тоа го штити респираторниот и интестиналниот тракт првенствено од вирусни инфекции
- Не ја поминува плацентата, а кај децата дури на 15г. возраст ја достигнува конц. на возрасните

Имуноглобулин IgA

- постојат 2 субкласи на IgA:
 - IgA1/70-95% од Total IgA, предоминантен во серумот и во секретите/солзи, плунка, колострум/
 - IgA2/60% од Total IgA, предоминантен во colon/
- не се врзува за C1 компонентата на Complement-от, па го индуцира неговиот алтернативен пат
- референтни вредност: 0.8-4.5 g/L

Клиничко значење на IgA

- Зголемување на вредностите на IgA, поликлонално, кај:
 - хронични заболувања на црниот дроб, особено алкохолно индуцирани
 - хронични инфекции на гастроинтестиналниот и респираторниот тракт
 - otitis recurrens
 - неоплазми на долните партии на гастроинтестиналниот тракт (colon IgA2)
 - воспалителни процеси на тенкото црево
 - автоимуни болести како Rheumatoid arthritis
- моноклонално елевирани IgA кај:
 - IgA myeloma multiplex; MGUS; lymphom-и

Имуноглобулин IgG

- Најважна класа на имуноглобулини во **секундарниот** имунолошки одговор, со 75-80% застапеност од тоталните имуноглобулини.
- Почнува да се продуцира 5-7 дена по првиот контакт со антигенот, т.н. примарна имунизација кога веќе титарот на IgM почнува да опаѓа, а се произведува веднаш по повторен контакт со антигенот (реимунизација).
- Постојат 4 субкласи на IgG-1,2,3,4, различни по структура и биолошка припадност

Имуноглобулини IgG

- Способност за врзување на C1q Complement компонентата и активација на алтернативниот пат, а 1 и 3 компонентите и нивните Fc фрагменти се врзуваат за повшинските рецептори на макрофагите
- Претставуваат единствен имуноглобулин кои ја поминува плацентата, пренесвајќи висок степен на имунитет на новороденото

Клиничко значење на IgG

- Поликлонално зголемени вредности кај:
 - автоимуни болести како systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjogren syndrome, sarcoidosis, cystic fibrosis, хронично заболување на црниот дроб (инфективен хепатит или алкохолна цироза), хронични и рекурентни инфекции
- Олигоклонално зголемени IgG нивоа се асоцирани со HIV/AIDS инфекции (кај возрасни), хроничен активен хепатит, малигнитети (продолгирано траење), дисгамаглобулинемии, sclerosis multiplex (патогномоничен IgG во цереброспиналната течност)

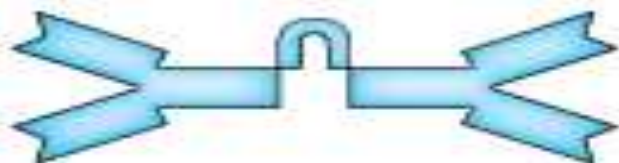
Клиничко значење на IgG

- Моноклонално зголемување на вредностите асоцирани со
 - myeloma multiplex typ IgG
 - lymphoma
 - leucemia
 - MGUS/monoclonal gammopathy of undetermined ignificance/

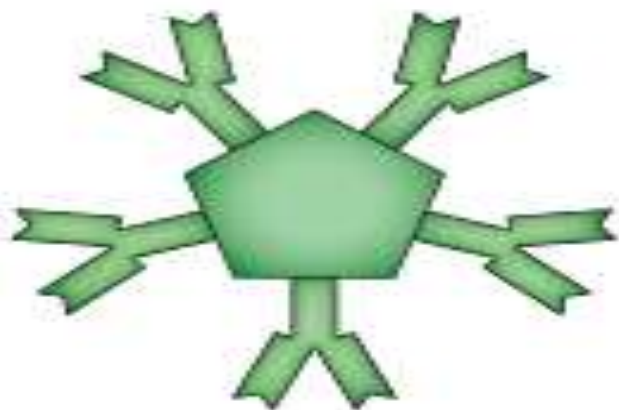
Структура на имуноглобулините



Monomer
IgD, IgE, IgG



Dimer
IgA

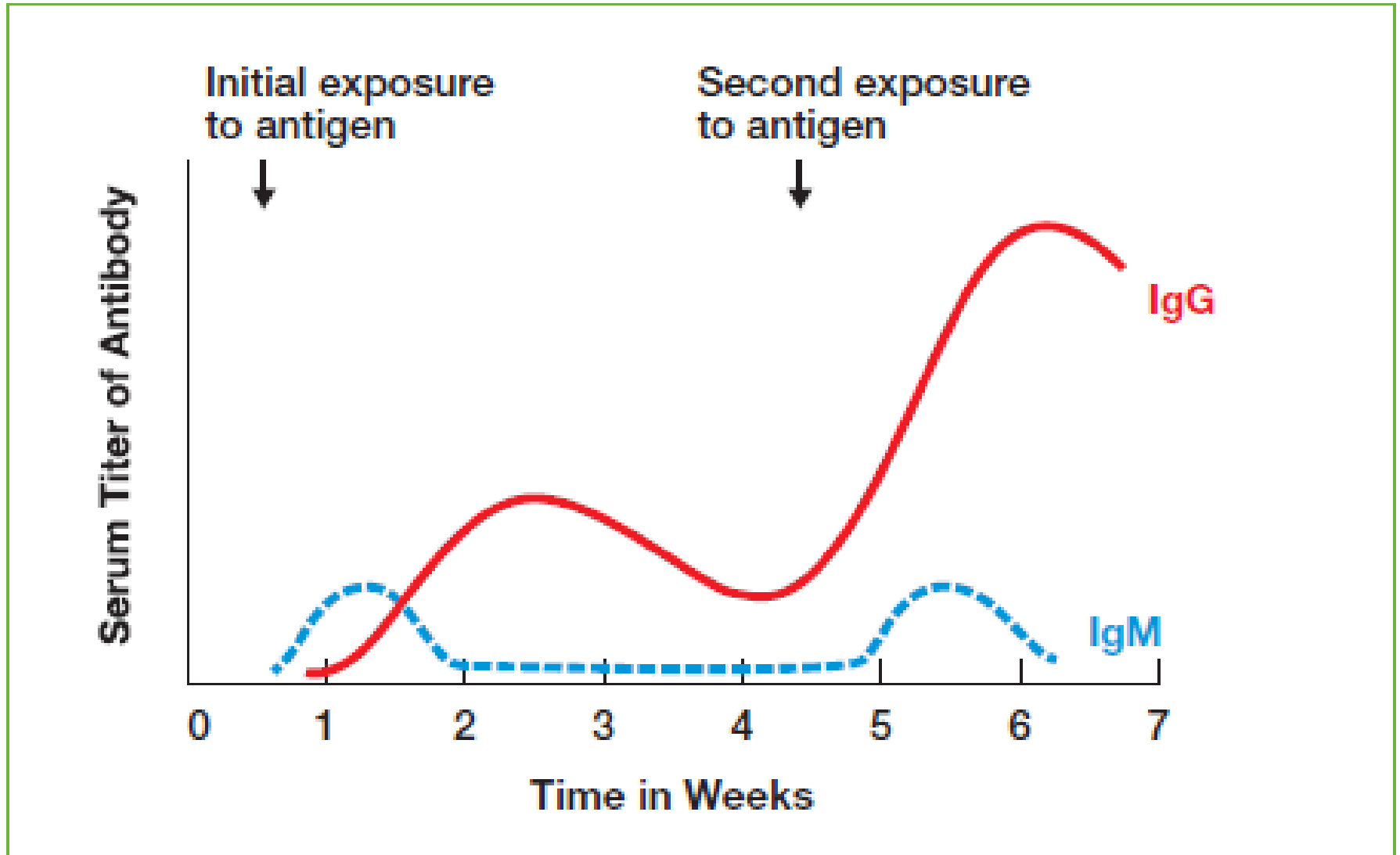


Pentamer
IgM

Имуноглобулин IgE

- Познат уште како реактант,кожен сентисајзер или анафилактично антитело
- Се наоѓа примарно во респираторната и гастроинтестиналната мукозна секреција,се синтетизира во плазма клетките,во субмукозата на дишните и пробавните органи,и лимфоидното ткиво на носот и грлото.Во крвта е врзан за клеточните површини,особено на базофилните гранулоцити,а во серумот го има во трагови
- Врзан за антиген предизвикува пречувствителност и алергиски реакции

Кинетика на имуниот одговор



Имуноглобулин IgE

- По хемиски состав 4 аН-ланци, Mr.188 kDa
- IgE напаѓа преку својот Fc регион до рецепторите на маст клетките, т.е. преку премостување на 2 IgE молекули со алерген се индуцира ослободување на медијатори од маст клетките, кои пак предизвикуваат клиничка манифестација на акутна алергиска реакција.
- IgE нивоата се зголемени кај:
 - атопични заболувања: ринит, астма, дерматит,
 - паразитарни заболувања, напреднат стадиум на М.Hodgkin и IgE monoclonal myeloma.

Имуноглобулин IgD

- мономер, Mr.=180kDa, со само 1% партиципација во тоталните имуноглобулини
- предоминантен имуноглобулин на површина на В-клетката која е во развој, па најверојатно делува како тригер рецептор за раст и развој на В-лимфоцитите
- не се врзува со комплементот и не ја преминува плацентарната бариера и достигнува концентрација кај возрасни дури на 15г.возраст
- конц.во серум-0.03g/L
- кај Hyper IgD syndrom/напади на треска, артралгија, кожни лезии, улцерации на устата и диареа/ сигнификантно му се зголемува вредноста, и е пропратен воспалителен маркер, заедно со зголемување на CRP. на акутната фаза .

Систем на КОМПЛЕМЕНТ

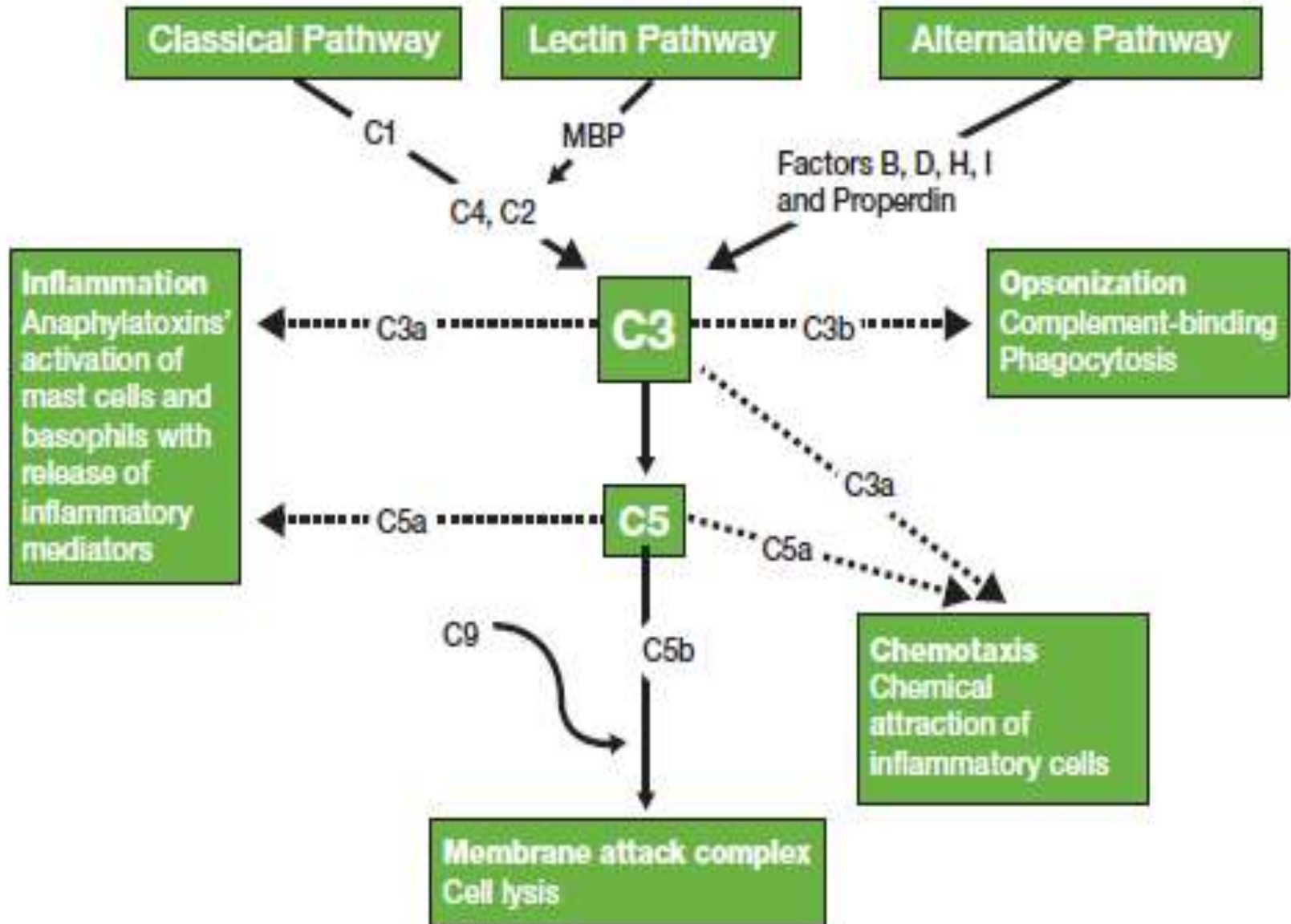
Терминот “Complement” бил промовиран уште 1890г. од Paul Ehrlich, како дефиниција за “група на протеини, кои ја помагаат работата на антителата во уништувањето на бактериите.”

Претставува мултикомпонентен систем составен од околу 26 протеини синтетизирани од хепатоцитите и моноцитите. При електрофореза патуваат во главно во зоната на бета-глобулините. Во крвта циркулираат во инактивна форма, а при воспалителни процеси влегуваат во низа секвенцијални реакции кои се активираат предизвикувајќи воспаление, при што ја пот-помагаат фагоцитозата и цитолизата.

Систем на Комплемент

- Активацијата на комплементот се одвива на два начина:
 - Класичен пат/ $C1q + IgG + IgM + (Ca^{2+}) + Ab$ kompleks
 - Алтернативен пат/брза неспецифична одбрана, каде не мора да се активираат антителата, иако може да биде активиран и од IgA или од IgG.
- Најважни се C3 и C4 компонентите на комплементот, како реактанти на акутната фаза на воспалението.

Каскада на комплемент



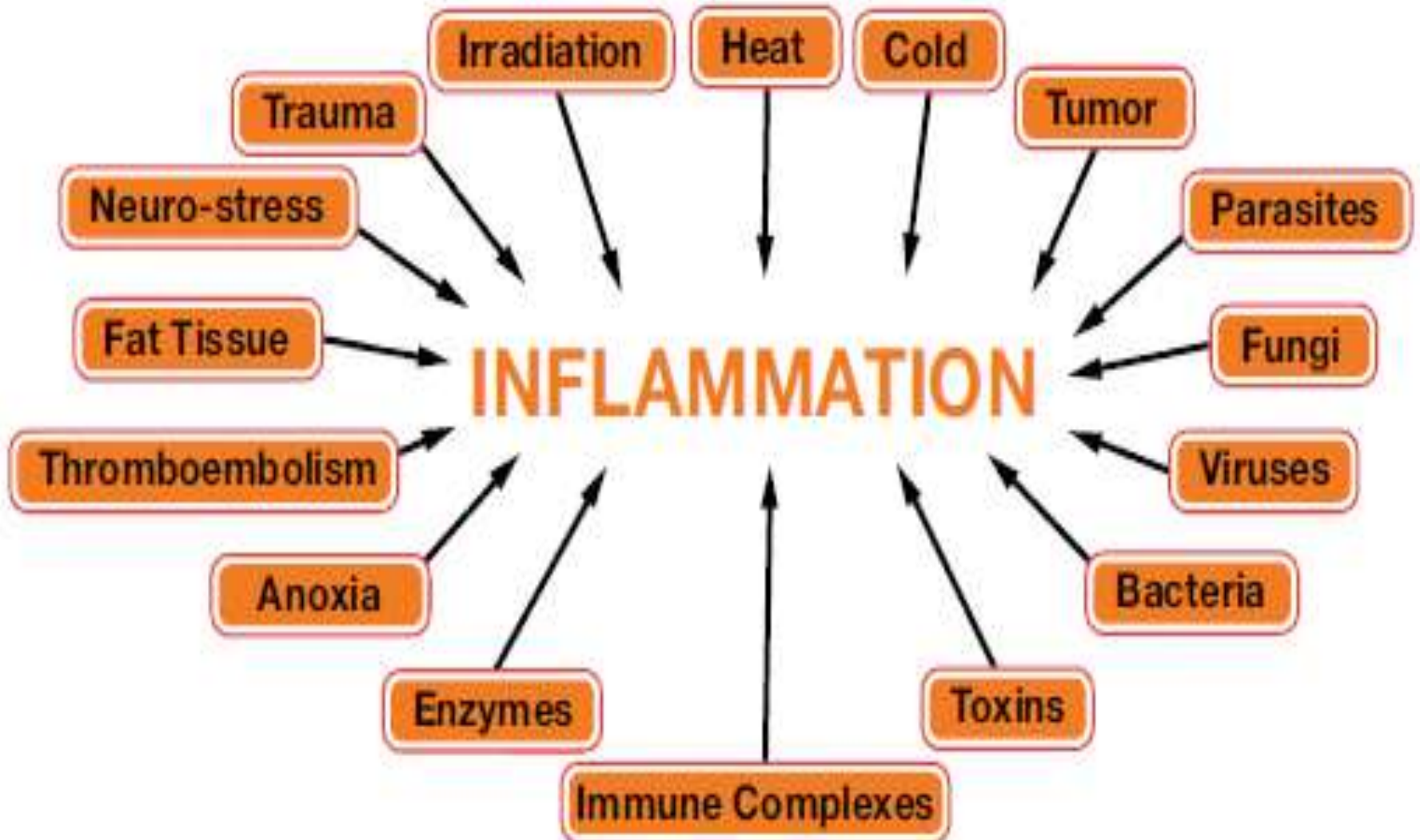
Улога на комплементот во вродениот имунитет

- бактериите и клеточниот дебрис ги прави по подложни на фагоцитоза
- директна лиза на клетките(преку оштетување/ руптура на клеточната мембрана
- Продукција на хемотаксични субстанции
- Зголемување на васкуларната пермеабилност
- Иницирање на инфламација преку директна активација на маст клетките

Инфламација и протеини на акутната фаза/APPs/

- **Инфламацијата** претставува заштитна реакција на организмот и неспецифичен одговор на различни штетни стимули како микробиолошки агенс (бактерија вирус, фунги, паразити), неинфективен инфламаторен стимул (пр. rheumatoid arthritis, graft-versus-host disease), ткивна некроза (канцер, аноксиа, изгореници), токсини, екстремни температури, трауми, ирадијација и т.н., **со цел** спречување на ширењето на инфекцијата, уништување елиминација на напаѓачот и освојувачот на организмот, а потоа и до обновување на ткивната функција.

Причини за инфламаторен одговор



Реакција на акутната фаза

/acute phase reaction/response/APR/

- Активацијата на локалните инфламаторни клетки на местото на локалниот воспалителен процес води до ослободување на бројни и различни субстанции со локален и општ ефект. Оваа системска реакција се нарекува “**acute phase reaction/acute phase response**” (APR). Промените на ткивата кои настануваат од таа активација води до ослободување на разни типови на медијатори, протеази, брадикин, хистамин, простагландини, леукотриени, цитокини, интерлеукини, фактори на раст, реактанти/ NO , O_2^- , OH^- / млечна кис. а се афектира и коагулациониот систем.

Протеини на акутна фаза

- Инфламаторниот процес вклучува специфична клеточна и имунолока одбрамбена реакција. Ослободување на инфламаторни медијатори/tumor necrosing factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), IL-6 , IL-8, ги поттикнува хепатоцитите да започнат *протеиносинтеза*, со забележително **намалување** на продукцијата на албумин, преалбумин и трансферин, а симултано сигнификантно **зголемување** на синтеза на т.н. **протеини на акутната фаза (C-reactive protein (CRP), serum amyloid antigen (SAA), fibrinogen, antitrypsin, antichymotrypsin, haptoglobin, α 1-acid glycoprotein (AAG))**

Протеини на акутната фаза/APPs/ /” негативни “и “позитивни”/

-оние протеини/околу 30-тина на број/ чија концентрација рапидно се зголемува за време на првите 7 дена на инфекцијата која е во тек
-најчесто се контролирани директно од цитокините (TNF-а, IL-6 и IL-8)

-” **негативни**”-те **APPs**-имаат компензаторно намалена концентрација за време на инфламацијата, со цел да се овозможи многукратно зголемување на концентрацијата на т.н.

-” **позитивни** “-те **APPs**

Негативни и позитивни APRs

Increase by factor 1.5 x	Increase by factor 2 to 4-6 x	Increase by factor 10 to >100 x	Decrease
Slow response	Moderate response	Rapid response	
Antithrombin C3, C4 Ceruloplasmin C1-esterase inhibitor	Alpha1-antitrypsin (AAT) Alpha1-acid glycoprotein (AAG) Alpha1-antichymotrypsin (ACT) Haptoglobin (HP) Fibrinogen (FIB)	C-reactive protein (CRP) Serum amyloid A (SAA)	Albumin (ALB) Transferrin (TF) Retinol-binding protein (RBP) Prealbumin (PAL) Thyroxine-binding globulin (TBG)

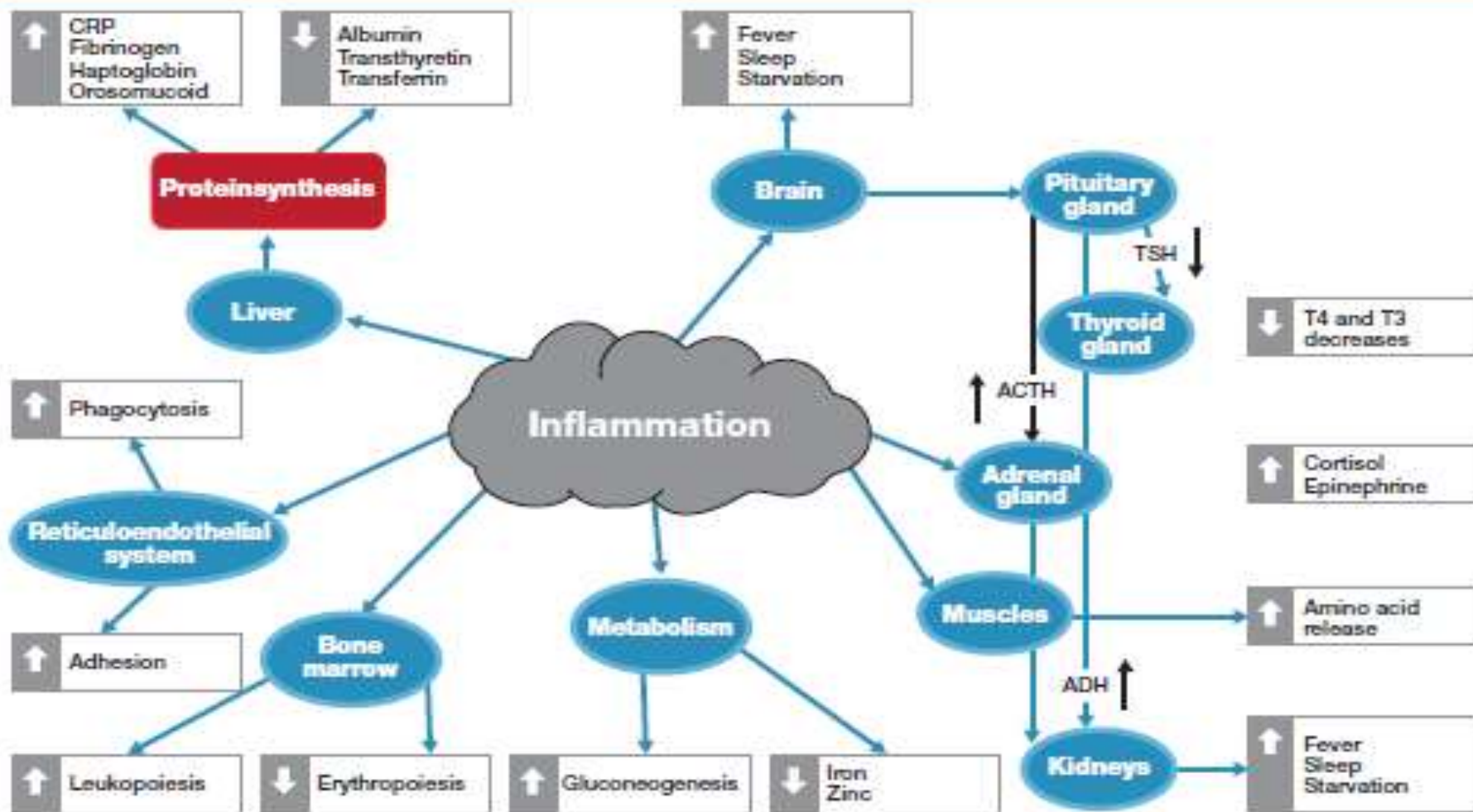
Цел на акутно фазните протеини

- **Ограничување на ткивното оштетување**
/преку серија на реакции кои го неутрализираат и Елиминираат инфламаторниот агенс/
- **Враќање на нормалните функции на организмот**
/преку иницирање на репаративните процеси/

Функции и дијагностичко значење на протеините на акутната фаза на воспалението /специфични протеини/

- Активација на коагулација
- Активација на системот на комплементот
- Подобрување на опсонизацијата
- Антипротеолитска активност
- Чистење од слободните кислородни радикали
- Учество во регенерација на ткивото и ткивната функција

Локален инфламаторен процес и реперкусии на функцијата на органи и системи



Клиничка употреба на мерењето на акутно фазните протеини

Detection of organic disease

Bowel symptoms (IBD/IBS)
Arthralgia and back pain
Chest pain
Suspected venous thrombosis

Monitoring of the effectiveness of therapy

Antibiotic therapy
Rheumatoid arthritis
Systemic vasculitis
Crohn's disease

Detection of bacterial infection

Fever in children
Pneumonia
Septicemia
Neutropenic patients
Complications following surgery
Meningitis
Connective tissue disease

Assessment of severity and prognosis

Polymyalgia rheumatica
Rheumatoid arthritis
Different infectious diseases
Inflammatory bowel diseases
AA amyloidosis
Malignant disease
Cardiovascular diseases

Мукопротеини и гликопротеини

-спаѓаат во групата на сложените протеиди, кои освен протеин, содржат и јагленохидрат за простетична група. Јагленохидратниот дел содржи:

- хексоза/галактоза и маноза/
- хексозамини/глукозамин и/или галактозамин/
- фруктоза/метилпентоза/ и
- сијалинска киселина

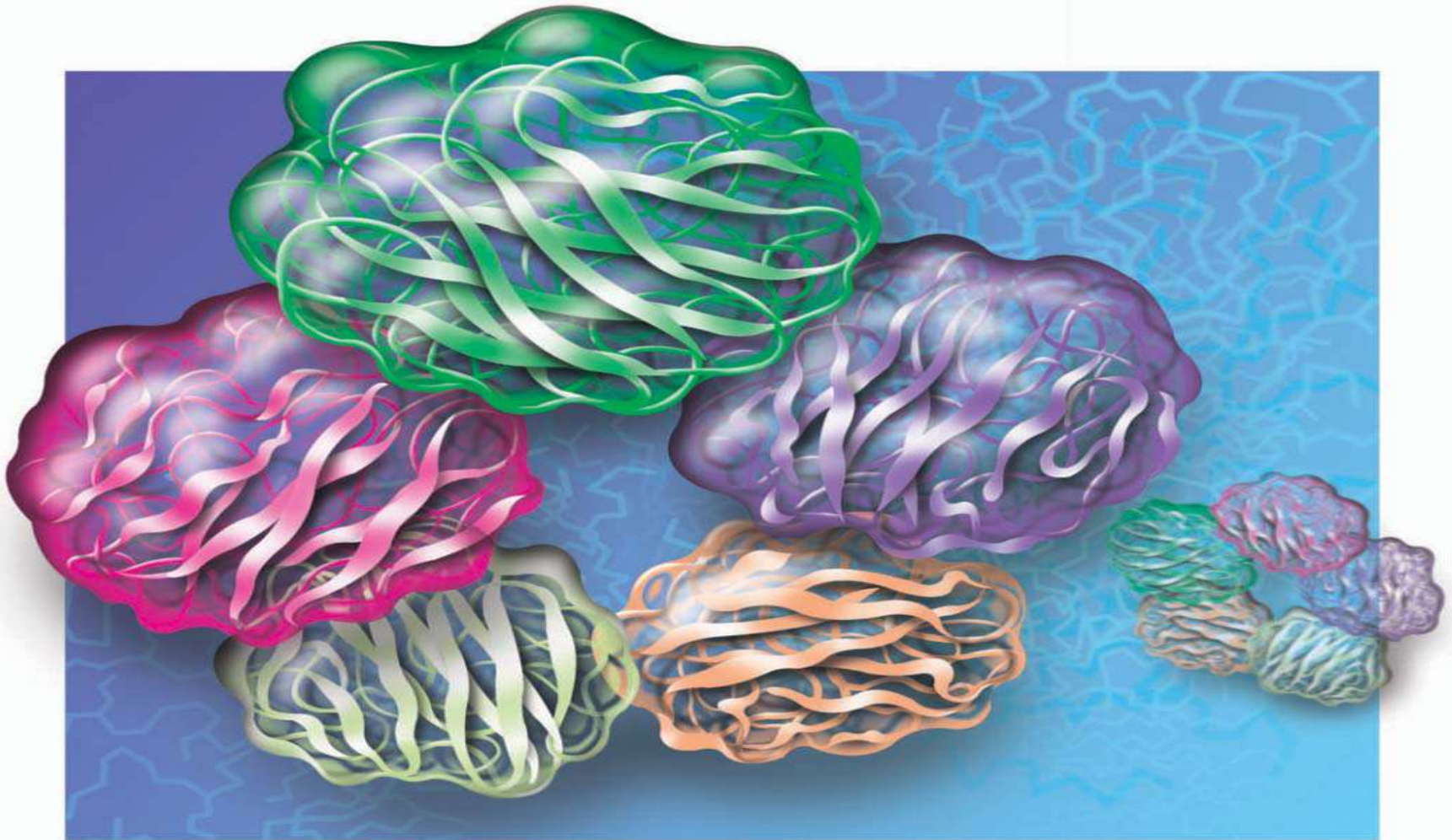
Разликата меѓу нив е во релативниот состав на јаглени хидрати, т.е. ако молекулата содржи <15% јаглени хидрати, т.е. до 4% хексозамини, станува збор за **гликопротеини**. За **мукопротеини** се означуваат оние кои содржат >4% хексозамини и 15-75% јаглени хидрати .

Мукопротеини и гликопротеини

--застапеноста во серумот на овие протеини е околу 1-2% од вкупните протеини и имаат разни **специфични** функции/пр.**гликопротеините** трансферин го врзува и го пренесува железото, церулоплазминот врзува бакар, протромбинот има функција коагулацијата на крвта, имуноглобулините како антитела имаат улога во имунолошките реакции, додека мукопротеините хаптоглобин и хемопексин го врзуваат хемоглобинот.

Дијагностичкото значење на мукопротеините, особено на Ц-реактивниот протеин и на орозомукоидот, е во тоа што се зголемуваат во серумот во реакции на акутната фаза, т.е. онаму каде има оштетување на ткиво.

C-reactive protein



CRP/Ц-реактивен протеин/

-гликопротеин, со пентамерна структура и прстеновидна форма, член на pentraxin фамилијата на протеини

- акутно фазен протеин од хепатално потекло, чи и вредности се зголемуваат како резултат на секрецијата на IL-6 од страна на макрофагите, адипоцитите и Т-клетките - неговата физиолошка улога е да се врзе со lysophosphatidyl-cholin кој е експресиран на површината на мртвите и во изумирање клетки и некои типови бактерии со цел да го активира комплексот на комплементот преку C1q (класичен пат на активација).

- не е поврзан со C-peptide (insulin) и protein C (учество во коагулација)

C-reactive protein

Историја, генеза, структура, функција:

-откриен уште 1930г.од Tillet&Francis;

-наречен CRP затоа што за прв пат бил идентифициран во серум со инфламација причинета со C-polysaccharide од Pneumococcus.

-CRP генот е лоциран на првиот хромозом/1q21-Q23/,224 аминокиселини,секој мономер има Mr.25106Da и има пентамерен,под формата на прстен облик.

-преку врзување со фосфохолинот кој е експресиран на нивните површини,го активира комплементот,и преку започнување на фагоцитоза од страна на макрофагите,настанува чистење на некротичните и апоптоичните клетки,фрагменти и бактерии.

Функција и дијагностичко значење на CRP

-акутно-фазен показател, параметар за рана и брза детекција на состојби со оштетување на ткива и некроза, од широк ранг како на акутни, така и на хронични инфламаторни состојби предизвикани пред се од бактерии, но и вируси, фунги, ревматични процеси, канцери, т.е. состојби кои резултираат најпрво со ослободување на со IL-6 и др. цитокини, кои всушност ја откочуваат хепаталната синтеза на ц-реактивниот протеин и на фибриногенот.

-преку врзување за LDL-Chol.(особено оксидираната компонента),го отстранува истиот од атеросклеротичните плаки преку врзување за површинските клеточни рецептори на макрофагите,и го претвора во пенести клетки.

-мултифункционален протеин кој се детектира во плазма,серум,CSF,синовијална,плеурална и асцитна течност.Не ја преминува плаценталната бариера
-кај здрави индивидуи серумската вредност е $<1\text{mg/L}$ (средно 0.8mg/L),во просек од 90%е $<3\text{mg/L}$, И во 99% $<10\text{mg/L}$.Пик -48-72ч.,T/2-17ч.

-Дијагностичко значење секаде каде има оштетување и некроза на клетките, како брза детекција, мониторинг на здравствена состојба и терапија, прогноза, во серија на инфламаторни заболувања на:
тенките црева/M.Chron, colitis ulcerativa, intestinal Lymphoma, intestinal TBC, vasculitis necroticans-
M.Behest

-при колоректален карцином/како последица на хронично воспаление и некроза/

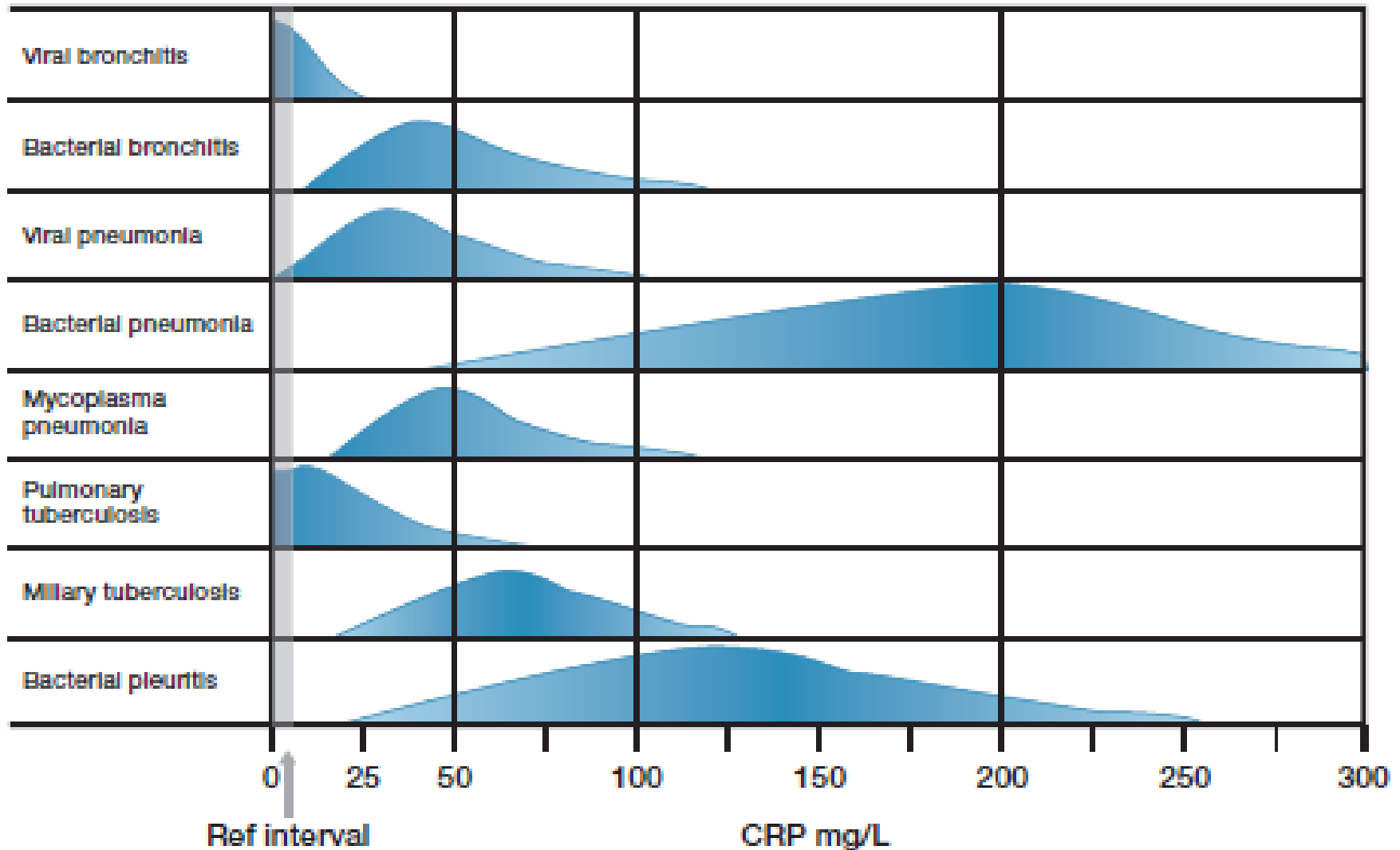
-кај кардиоваскуларни заболувања/ангина пекторис, инфарктни состојби, мониторинг на терапија со статини кај атеросклерозни заболувања/

-obesitas, пушење

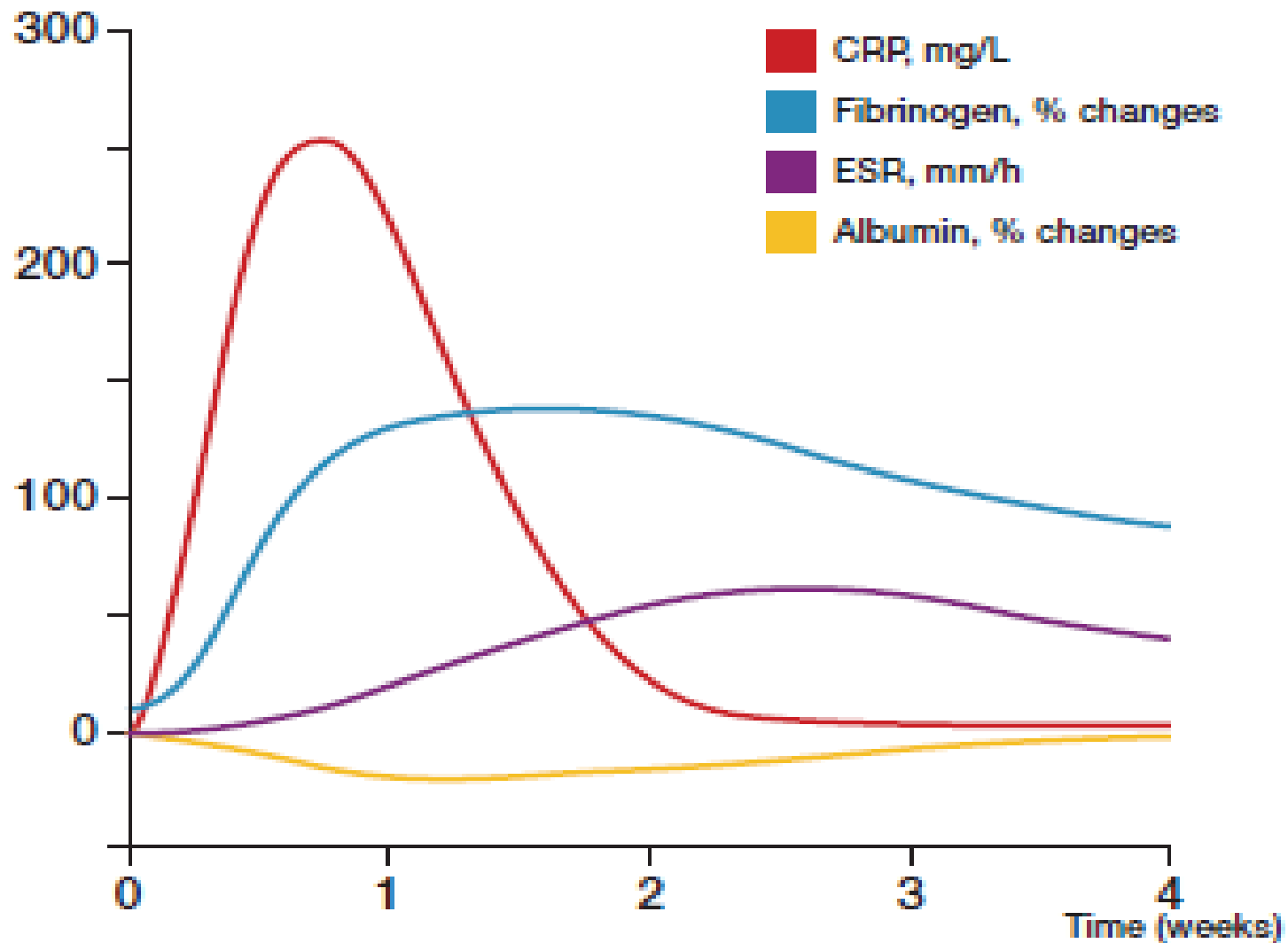
-кај вирусни инфекции

-заедно со зголемен IL-6 мониторинг кај sleep apnea apnea-hypopnea score index

Приказ на вредности на CRP кај инфекции на респираторниот тракт



Следиње на клучните параметри во акутната фаза на воспалението



Alpha 1-antitrypsin/a1-AT, AAT/

-спаѓа во групата на **a1 протеиназа инхибитор/Pi/**
-се синтезирани во хепатоцитите, специфично ја
инхибира активноста на серин протеазите/leuko-
cyte elastase, trypsin, chymotrypsin, collagenase,
plasmin, thrombin формирајќи иреверзибилен ен-
зим-инхибитор комплекс;

Клиничко значење:

-зголемени AAT вредности: во акутната фаза на вос-
палението, кај бременни жени и кај жени кои прима-
ат пер ос естроген контрацепција

ААТ дефицит

Главна функција на ААТ е заштита на белите дробови од неутрофилната еластаза, кој ензим прави дисрупција на сврзното ткиво.

Намалени вредности на ААТ:

-при вроден дефицит се развива панацинарен емфизем и ХОББ, хепатална цироза, панкреатит, секундарен мембранопролиферативен гломерулонефрит, хепатоцелуларен карцином, и тоа уште во млада возраст.

Трансферин/сидерофилин/

- Гликопротеин, Mr. 79.6 kDa, се синтетизира во црниот дроб, го сочинува најголемиот дел на гама-1-глобулините; -со јонска врска се врзува за Fe^{3+} /и тоа по 2атома по молекула/и во таква форма го транспортира железото во крвта;врзувањето е реверзибилно
 - синтезата, во хепатоцитите, но и во мозокот, зависи од балансот меѓу потребите на организмот за железо и неговите резерви, плус од конц. на естроген по време на бременост/ресорпција во дуоденум/
 - Одредувањето на трансферин индицира латентен или манифестен недостаток на железо, или преголем внос,
 - спаѓа во групата на **негативно акутно фазните протеини**, кај инфламаторни заболувања како ентеропатии, малнутриции, нефротски синдром, нефрит, цирроза на црниот дроб, преоптоварување со железо/хемосидероза

Трансферин/сидерофилин

- зголемена концентрација на трансферин се набљудува :
- кај бремени жени во последен триместар
- кај сидеропенични анемии
- при пореметување на синтезата на хемоглобин
/порфирија,таласемија/
- нутритивен маркер/при гладување:важно да се
разграничи внос на протеини и енергетски внос-
- 1.5-2.0 g/L-средна малнутриција
- 1.0-1.5g/L-кон силно изразена малнутриција
- <1.0g/L силно изразена малнутриција,ако не е присутен
инфективен процес

-

- Transferrin



Alpha 1-acid

glycoprotein/orosomukoid/AAG/

-реактант на акутната фаза, алфа-глобулин гликопротеин, синтетизиран во хепатоцитите, Mr.40kDa, референтни вредности во плазмата-0.6-1.2 mg/ml -дејството во инфламаторниот процес се темели преку инхибиција на лимфоцитите, а врши и инхибиција на тромбоцитите

-зголемени концентрации при миокарден инфаркт, оспаленија, травма, оперативни зафати, при што вредностите нагло растат (пикот е за 3-5 дена), и е DDg. показател за одредени состојби причинети од естрогени ефекти во организмот/нормални или ниски/

AAG

- -намалени вредности на AAG кај при **нефротски синдром**/губиток на протеини/
- зедно со AAT мониторинг маркер кај малиг-и заболување
- Многу важен ран маркер за **рана детекција на редукција на реналната функција**
- Зголемени вредности при кортикостероид-та терапија

Хаптоглобин/НР/

- Полиморфен бета-2 гликопротеин, со 20% јаглено хидрати, со три различни фенотипа, Mr.85-400kDa, -го врзува хемоглобинот кој се ослободува по време на лиза на еритроцитите во циркулацијата, но и за време на неефективната еритропоеза во коскестата срцевина, со цел инхибиција на нивната оксидативна активност
- го транспортира хемоглобинот во ретикулоендотелиалниот во црниот дроб, каде комплексот Hb/HP брзо се превзема, разградува и повторно се употребува под формата на аминокиселини и железо.

Хаптоглобин-клиничко значење

- Важен параметар за мониторинг на статусот на **хемолитичките анемии**(интраваскуларните)
- При неефективна еритропоеза, и при интраваскуларна хемолиза, има зголемена консумација на haptoglobin, а со тоа драстично **опаѓаат** неговите **серумските концентрации**/кај *пернициозната анемија*(мегалобластната, B12 дефицитна анемија), нефротски синдром, хепатални болести
- вродена ahaptoglobulinemia/мутација на ген/поврзана со CDV кај DM1, диабетна нефропатија, шизофренија, M.Chron-како протеин на акутната фаза, многу **високу серумски вредности** за време на инфламаторни состојби(колагенози, инфекции, деструкција на ткиво, малигнитети,

Интерпетција на резултати

-**намалена конц на haptoglobin** ја подржува дијаг нозата на **хемолитичка анемија**, особено кога коре лира со намалени вредности за RBC, HGB, HCT, а зголемување на ретикулоцитниот број

-Нормални вердности на haptoglobin, зголемен ре тидулоцитен број/RDW/ индицирани од клеточна деструкција на Ег.во herar и lien, кое за себе збори за *екстраваскуларна хемолитичка анемија индуцирана од лекови/ предозирање/-од овде името **суициден***

Протеин

-Нормални вердности на haptoglobin, нормален ретикулоцитен број/RDW/, намалени хематолошки параметри кои асоцираат за анемијата –анемијата не не е хемолитичка туку **апластична**

Церулоплазмин/СР/

- Бета-2 глобулински глукопротеин, кој го врзува ба карот(8mol/молекул), Mr.151kDa, ензим оксидаза со рефер. вредн. 0.25-0.50 g/L (1.53-3.1 μ mol/L).
-мултифункционален протеин кој се синтетизира во црниот дроб, со есенцијална улога во регулација на редокс потенцијалот и утилизацијата на железо то. Fe²⁺ јонот ослободен од феритинот се оксидира во Fe³⁺ во присуство на СР и веднаш се превзема од трансферинот за понатамошна употреба, превенира создавање на супероксид и хидроген пероксид превенира оксидација на липидната мембрана на Клетките, ослободување на NO од ендотелните клетки преку фeroоксидазната му активност

Клиничко значење на СР

- **Намалени вредност** кај:

- M.Wilson/неможност бакарот да се врзе, па циркулира како слободен и го има во црн дроб, панкреас мозок, око

- нефротски синдром, малабсорпција, ентеропатии сврзани со губиток на протеини, цирроза

- **Зголемени вредности** кај:

- воспалителни процеси/протеин на акутната фаза

- холестаза, примарна билијарна цирроза

- неоплазми/lymphoma/

- SLE, RA

- бременост, естрогена или орална контрацепција