

**ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии**

Предмет: Клиническая биохимия

**Лекция 7
Клиническая биохимия
азотистого обмена**

Лектор: Гаврилов И.В.

Факультет: лечебно-профилактический.
2 курс

г.Екатеринбург,
2015

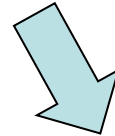
Азотсодержащие вещества тканей

- Белки
- Аминокислоты
- Мочевина
- Креатин, креатинфосфат, креатинин
- Биогенные амины
- Холин
- Нуклеиновые основания и кислоты
- Мочевая кислота
- Гетерополисахариды
- Сфингомиелины
- Порфирины: гем, цитохромы
- Билирубин
- Аммиак
- и др.

Общий азот крови



Азот белков крови



Небелковый азот крови

(остаточный) 15-25 ммоль/л

- Азот мочевины – 50%
- Аминокислот – 25 %
- Мочевой кислоты – 4%
- Креатина – 5%
- Креатинина – 2,5%
- Аммиака и индикана – 0,5%
- Полипептиды, нуклеотиды, глутанион, билирубин, гистамин...

Белки - высокомолекулярные органические соединения, состоящие из остатков аминокислот, соединенных пептидной связью.



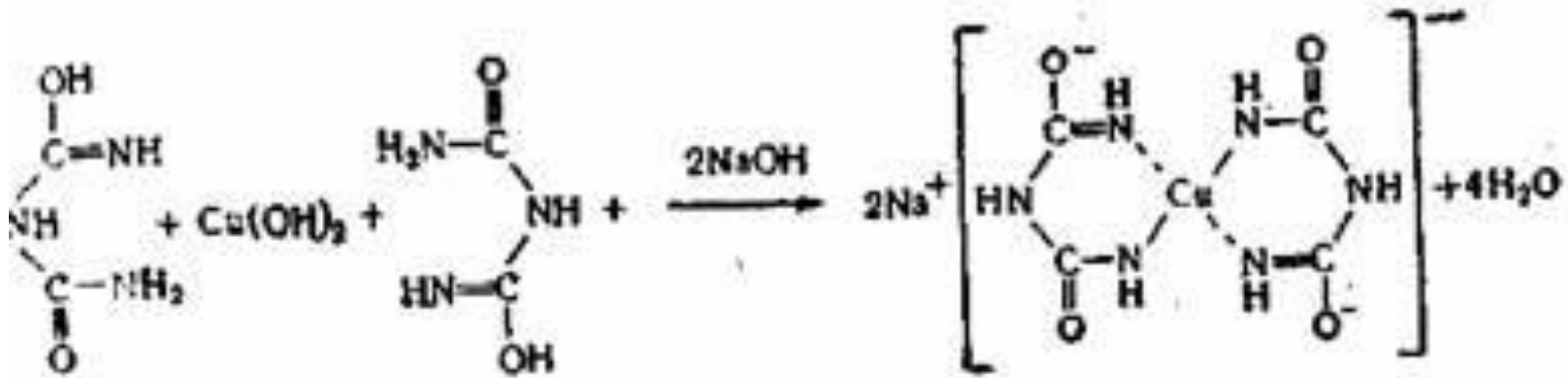
Фракции белков

Альбумины
 α 1-Глобулины
 α 2-глобулины
 β -глобулины
 γ -глобулины

Отдельные белки

Альбумин
СРБ
Гаптоглобин,
Макроглобулин,
Церрулоплазмин
и т.д.

Биуретовая реакция – определение общего белка



Голубой
раствор

Фиолетовый комплекс

- **Нормопротеинемия** – содержание общего белка в плазме крови 65-85/г/л
- **Гиперпротеинемия** - содержание общего белка в плазме крови выше 85/г/л.
- **Гипопротеинемия** - содержание общего белка в плазме крови ниже 65/г/л.

Гипопротеинемия

Абсолютная:

- **Острое и хроническое воспаление**
 - инфекции (Вирусные, большинство бактериальных, некоторые паразитарные).
 - Ревматические болезни.
 - ожоги.
 - Некроз ткани.
- **Понижение синтеза в печени**
 - Печеночно-клеточная недостаточность.
 - нарушения питания.
 - злокачественные новообразования.
 - сердечная недостаточность.
 - врожденная анальбуминемия.
- **Беременность**

- **Увеличение потерь белка из организма**
 - Нефротический синдром.
 - ожоги.
 - Травмы и раздавливание тканей.
 - Транссудация или экссудация из полых органов или эпителиальных поверхностей.
 - После кровотечений и введения кровозамещающих жидкостей.
 - Желудочно-кишечные и лимфатические фистулы.
- **Повышение катаболизма**
 - Повышенная температура тела.
 - Семейная идиопатическая гипопропротеинемия.
 - Состояния гиперметаболизма гормонального происхождения (тиреотоксикоз, некоторые злокачественные новообразования).

Относительная:

- **Повышение объёма крови (гиперволемия)**

Гиперпротеинемия – повышение белка в крови

- **Абсолютная:** миеломной болезни и болезни Вальдемстрема – связанные с повышенным образованием патологических белков;
- **Относительная:** дегидратации организма при: травмах, ожогах, тяжелых инфекциях.

Определение отдельных белков

- Определение отдельных белков имеет высокую диагностическую ценность

Альбумин

Простой белок массой 65кДа, синтезируется в печени.

На альбумин приходится 40-60% от всех белков плазмы крови.

Период полураспада 18-20 дней.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Поддержание онкотического давления и ОЦК.

Транспорт веществ плохо растворимых в воде веществ (ЖК, металлов с вал. +2 (40% Ca^{2+}), билирубина, гормонов: Т3, Т4, кортизола, альдостерона)

ПРОБЫ

Сыворотка без гемолиза.

Стабильность альбумина в сыворотке: при 18-30°C до 1 недели, при 2-8°C до 1 месяца.

ПРИНЦИП

Альбумин взаимодействует с бромкрезоловым зеленым при рН 4,2.

Оптическая плотность образующегося желто-зеленого комплекса, измеряемая при 630 нм, прямо пропорционально концентрации альбумина в пробе

Референтные значения в сыворотке и плазме: 35 - 50 г/л

Диагностическое значение альбумина

Гиперальбунемия

1. Относительная при дегидратации

Гипоальбунемия

1. Снижение синтеза при патологии печени, белковое голодание
2. Повышенный катаболизм белков при повреждении тканей, воспалении
3. Потеря белка при патологии почек, кишечника
4. Переход альбумина во внесосудистое русло (в норме в крови 40% альбумина)
5. Незрелость печени у детей
6. У женщин при беременности (особенно 3 триместр) и лактации.

Определение отдельных белков проводят методом ИФА

ИФА – метод, который позволяет определять любые вещества, на которые могут образовываться антитела

Основой метода является реакция: антиген-антитело

- Как правило это продолжительные и дорогостоящие методы
- В связи с большим количеством белков в крови (>200), выбор белков, необходимых для исследования сложен.

Диагностика патологии почек

Наименование	Объем	Производство	Метод	Кат. Номер
Белок плотных контактов 2 (TJP1, Белок Zonula occludens 2 (ZO-2)), 96	96	BCM Diagnostics	ELISA	SEF167Hu
α-Глутатион S-трансфераза (сыворотка, плазма, моча), 96	96	BCM	ELISA	BIO91
ANCA-3 иммуноблот (PR3, MPO, GBM), 16	16	Orgentec	ELISA	416-7890/16
ANCA-3 иммуноблот (PR3, MPO, GBM), 8	8	Orgentec	ELISA	416-7890/8
β-2-Микроглобулин	96	Orgentec	ELISA	416-5005
Gq/фактор некроза опухоли белок 5 (CTRP5), 96	96	BCM	ELISA	45A-0031EK
IP-10 (Интерферон γ индуцибельный белок 10), 96	96	Bender Medsystems	ELISA	BMS284
KIM-1 (в биологических жидкостях),96	96	BCM	ELISA	E90785Hu
N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза (NAGase), 96	96	BCM	ELISA	SEA069
ρ-Глутатион S-трансфераза (ρ-GST), 96 (в плазме и моче)	96 (в плазме и моче)	BCM	ELISA	BIO85
TIM-1/KIM-1 Молекула повреждения почек-1 экспресс-тест, 25	25	BCM	ELISA	H-RENA-25
TIM-1/KIM-1 Молекула повреждения почек-1 экспресс-тест, 50	50	BCM	ELISA	H-RENA-50
TIM-1/KIM-1 Молекула повреждения почек-1, 96	96	BCM	ELISA	DKM-100
TIM-1/KIM-1 Молекула повреждения почек-1, 96	96	BCM	ELISA	DKM100
α-Глутатион S-трансфераза в моче (α-GST), 96	96	BCM	ELISA	BIO66NEPHA
Активный ренин, 96	96	IBL	ELISA	RE53321
Альбумин (определение в кале, моче), 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K 6330
Альбумин (определение в кале, моче), 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K6330
Альфа-1-микроглобулин, 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K 6710
Альфа-2-макроглобулин (α2-МГ) в моче и сыворотке/плазме, 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K 6610

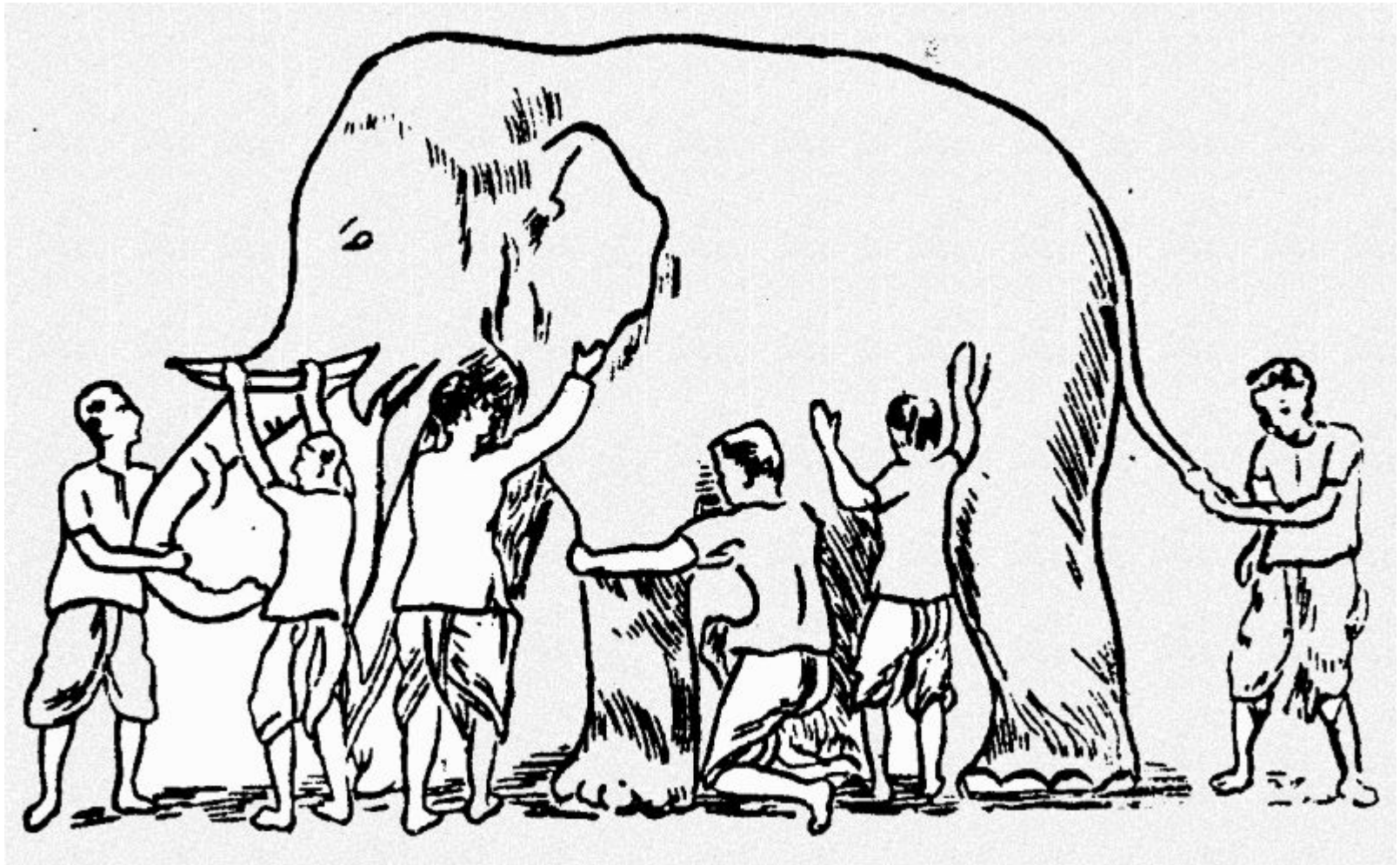
Наименование	Объем	Производство	Метод	Кат. Номер
Альфа-актинин-4 (ACTN4). 96	96	BCM Diagnostics	ELISA	SEC223Hu
Анти-ANCA скрининг (антигены PR3, MPO)	96	Orgentec	ELISA	416-5890
Антитела к Gq-компоненту комплемента. 96	96	Orgentec	ELISA	416-5490
Антитела к базальной мембране клубочков (Anti GBM)	96	Orgentec	ELISA	416-5500
Антитела к миелопероксидазе. 96	96	Orgentec	ELISA	416-5190
Антитела к протеиназе 3 (PR3) высокочувствительный. 96	96	Orgentec	ELISA	416-6180
Антитела к протеиназе 3 (PR3). 96	96	Orgentec	ELISA	416-5180
Антитела к фактору комплемента H. 96	96	VIDIA	ELISA	ODZ-166
Белок Клото. 96	96	BCM	ELISA	E97757Hu
Белок опухоли Вильмса (WT1). 96		BCM	ELISA	SEF116Hu
Белок опухоли Вильмса (WT1). 96		BCM	ELISA	SEF116Hu
Белок плотных контактов 1 (TJP1, Белок Zonula occludens 1 (ZO-1)). 96	96	BCM	ELISA	SEC262Hu
Белок, связывающий жирные кислоты, печёночная форма (Liver-FABP, FABP1). 192	192	HBT	ELISA	HK404-02
Белок, связывающий жирные кислоты, печёночная форма (Liver-FABP, FABP1). 96	96	HBT	ELISA	HK404-01
Васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF). 96	96	BCM	ELISA	KHG0111
Интерлейкин-18	96	Bender Medsystems	ELISA	BMS267
ИФА набор Human alpha-1-microglobulin/bikunin precursor.AMBP ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E11316h
ИФА набор Human angiotensin II receptor 1.ANG II R-1 ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E11239h
ИФА набор Human Calbindin(CALB1) ELISA kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-EL00443 2HU

Наименование	Объем	Производство	Метод	Кат. Номер
ИФА набор Human clusterin,CLU ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E09121h
ИФА набор Human Cystatin C,Cys-C ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08384h
ИФА набор Human Glutathione S-transferase theta-1(GSTT1) ELISA kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-EL00999 1HU
ИФА набор Human glutathione S-transferases,GSTpi ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E09032h
ИФА набор Human Interleukin 18,IL-18 ELISA KIT	96	Cusabio	ELISA	CSB-E07450h
ИФА набор Human Kidney injury molecule 1,Kim-1 ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08807h
ИФА набор Human Liver Type Fatty Acid Binding Protein(L-FABP) ELISA KIT	96	Cusabio	ELISA	CSB-E13455h
ИФА набор Human myeloperoxidase.MPO ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08721h
ИФА набор Human myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody IgG (MPO-ANCA IgG) ELISA kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E04923h
ИФА набор Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E09408h
ИФА набор Human Osteopontin,OPN ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08392h
ИФА набор Human Stem cell factor/mast cell growth factor,SCF/MGF ELISA kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E04718h
ИФА набор Human T-H glycoprotein,THP ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E09451h
ИФА набор Human Tissue Inhibitor Of Matrix Metalloprotease-1 (TIMP-1) ELISA KIT	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08003h
ИФА набор Human Vascular Endothelial cell Growth Factor(VEGF) ELISA KIT	96	Cusabio	ELISA	CSB-E11718h

Наименование	Объем	Производство	Метод	Кат. Номер
ИФА набор Human vimentin.VIM ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08982h
ИФА набор Human α-glutathione S-transferases.α-GST ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E08906h
ИФА набор human β2-microglobulin.BMG/β2-MG ELISA Kit	96	Cusabio	ELISA	CSB-E04883h
Кальпротектин - лактоферрин в кале, 30	30	Vegal	ELISA	306CL
Кальпротектин (MRP 8/14) (кровь/моча/сыворотка)	96	DRG	ELISA	EIA5111
Кальпротектин (MRP 8/14) (стул) 2 часа	96	DRG	ELISA	EIA5190
Кальпротектин (S100A8/A9), 96	96	Buhlmann	ELISA	EK-MRP8/14
Кальпротектин (в плазме, моче), 192	192	HBT	ELISA	HK325-02
Кальпротектин (в плазме, моче), 96	96	HBT	ELISA	HK325-01
Кальпротектин в кале, 30	30	Vegal	ELISA	306CP
Кальпротектин, 10	10	BCM	ELISA	KST11005
Карбоангидраза2,96	96	BCM	ELISA	E90782Hu
Кластерин, 96	96	BCM	ELISA	194-0342
Кластерин-МАК (растворимый мембраноатакующий комплекс, содержащий кластерин), 96	96	BCM	ELISA	CR-002
Кластерин-ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы, содержащие кластерин), 96 1062	96 1062	BCM	ELISA	CR-001
Коллаген IV типа в моче, 96	96	BCM	ELISA	BIO83
Липокалин 2/NGAL, 192	192	HBT	ELISA	HK330-02
Липокалин 2/NGAL, 96	96	BCM	color	191-1022
Липокалин 2/NGAL, 96	96	HBT	ELISA	HK330-01
Микроальбумин (определение в моче), 96	96	Orgentec	ELISA	416-4044
Миоподин (синаптоподин 2), 96	96	BCM Diagnostics	ELISA	SEH088Hu

Наименование	Объем	Производство	Метод	Кат. Номер
Набор для определения липокалина-2/NGAL методом ИФА	96	BCM	ELISA	191-1022
Набор для определения цистатина С человека	96	BioVendor	ELISA	191-0091
Нефрин, 96	96	BCM	ELISA	E0937h
Нефрин, 96	96	BCM	ELISA	E90937Hu
Подокаликсин, 96	96	BCM	ELISA	E90768Hu
Подоцин, 96	96	BCM	ELISA	E90938Hu
Пробирки для сбора мочи, 100 шт. (для набора BI083), 45	45	BCM	ELISA	BI084
Проренин, 96	96	BioVendor	ELISA	RMI001R
Простагландин D-синтаза (липокалинового типа), 96	96	BioVendor	ELISA	RD19111310 OR
Релаксин, 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K 9210
Релаксин-2, 96	96	BCM	ELISA	DRL200
Ретинол-связывающий белок (маркер уровня витамина А), 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K 6110
Свободные каппа и лямбда цепи иммуноглобулинов человека, 2x96	2x96	BCM	ELISA	194-0881
Симметричный диметиларгинин, 96	96	BioVendor	ELISA	REA203
Симметричный диметиларгинин, 96	96	Immundiagnostik	ELISA	K7780
Синаптоподин (pp44), 96	96	BCM Diagnostics	ELISA	SEC885Hu
Транзиторный рецепторный потенциалный канал 6 (TRPC6), 96	96	BCM Diagnostics	ELISA	SEF846Hu
Уромодулин (белок Тамма-Хорсвалла), 96	96	BioVendor	ELISA	RD19116320 OR
Уротензин II-родственный пептид, 96	96	BCM	ELISA	S-1269
Фетуин-А (Alpha2-HS Glycoprotein, AHSG), 96	96	BioVendor	ELISA	191-0371
Цистатин С методом имуннотурбидиметрии для автоматических биохимических анализаторов, >200 тестов	>200 тестов	Buhlmann	ELISA	KK-CYC
Цистатин С методом имуннотурбидиметрии для анализаторов Olympus и Vitros 5.1, >200 тестов	>200 тестов	Buhlmann	ELISA	KK-CYC-6

«Слепые и слон» — название древнеиндийской притчи



Притча о слоне и слепцах иллюстрирует понятия истины и заблуждения.

Определение фракций белков

- **Особенность:** Белки имеющие общее строение имеют и общие функции
- Под действие различных факторов белки крови могут разделяться на фракции, в которых преобладают белки с общим строением и выполняемыми функциями
- В связи с этим, определение отдельных фракций белков имеет диагностическое значение

методы: высаливание, тепловую денатурацию, осаждение Для этого применяют разнообразные методы: высаливание, тепловую денатурацию, осаждение органическими растворителями Для этого применяют разнообразные методы: высаливание, тепловую денатурацию, осаждение органическими растворителями, хроматографию Для этого применяют разнообразные методы: высаливание,

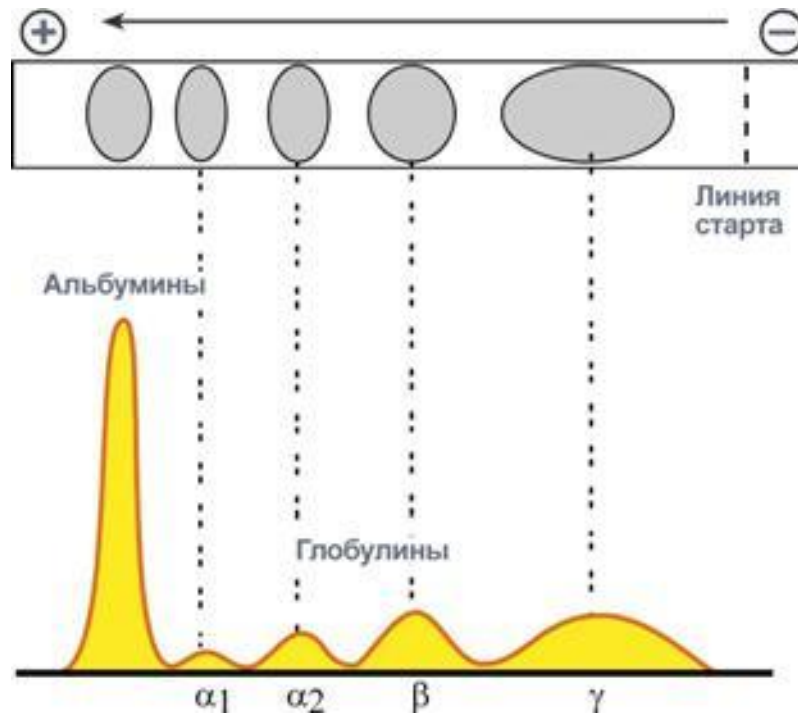
Электрофорез – разделение веществ имеющих разную массу и заряд в постоянном электрическом поле

- тепловую денатурацию, осаждение органическими растворителями, хроматографию, электрофорез, распределение в двухфазных системах, кристаллизацию и др.;
- на целлюлозе выделяют 5 белковых фракций,
- в агаровом геле — 7—8,
- в крахмальном геле — 16—18,
- методом иммуноэлектрофореза — около 30

Высаливание - разделение белков в растворах солей щелочноземельных металлов разной концентрации (3 фракции: альбумины, глобулины и фибриноген)

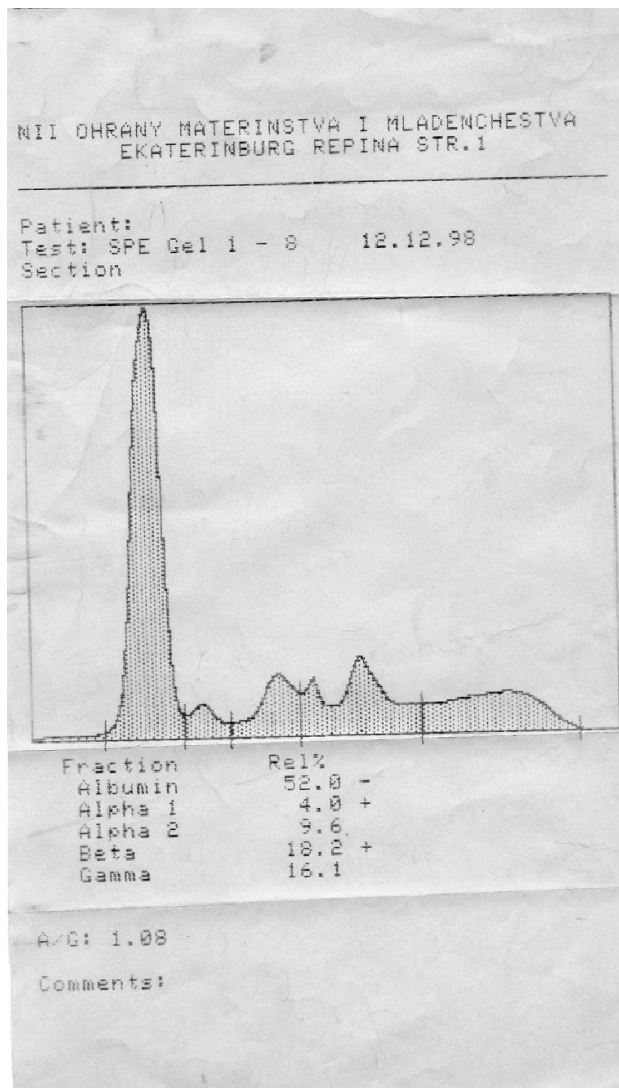
Осаждение в спиртовом растворе - разделение белков в спиртовых растворах разной концентрации

Электрофорез

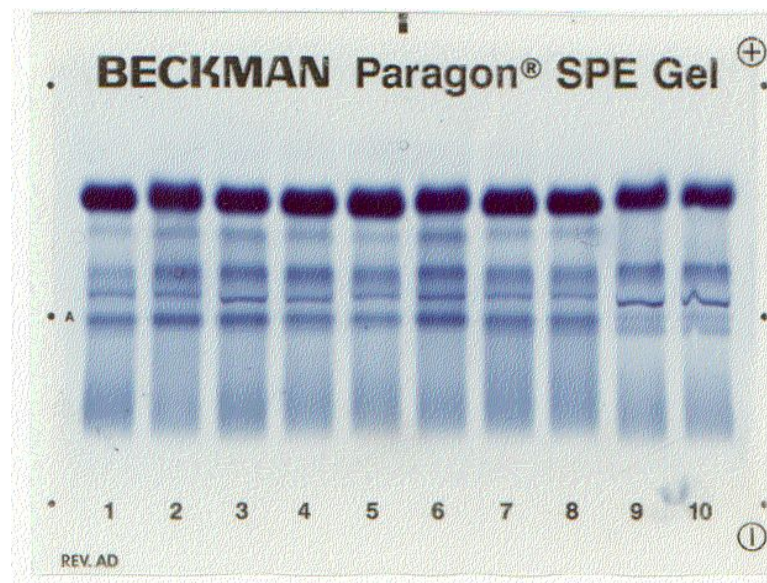


Денситограмма белков сыворотки крови

Электрофореграмма белков сыворотки крови (10 пациентов)

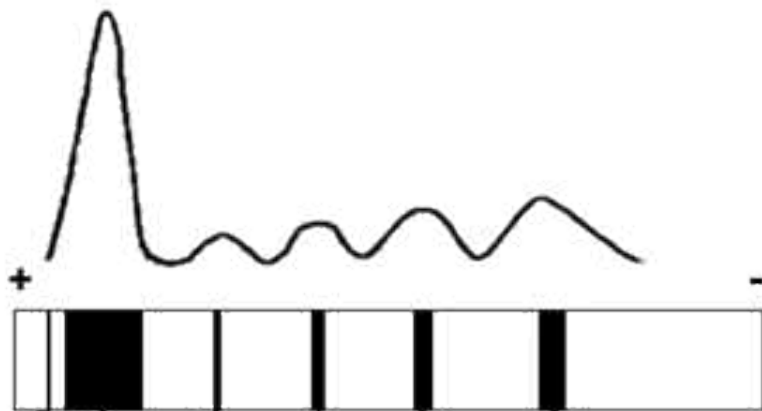


альбумин
γ
глобулины α₁
глобулины α₂
глобулины β
глобулины γ



Фракции белков на целлюлозе

Общий белок	65-85 г/л
<i>Белковые фракции</i>	
Альбумины (+преальбумин)	35-50 г/л (50-60%)
глобулины	
α1-глобулины	1-4 г/л (3-6 %)
α2-глобулины	4-12 г/л (7-13%)
β-глобулины	5-11 г/л (8-14%)
γ-глобулины	5-16 г/л (15-22%)



Преальбумины
0,2 - 0,4 г/л

Альбумины
35 - 45 г/л (51 - 61%)

α_1 - Глобулины
1 - 4 г/л (3 - 6%)

Кислый α_1 -гликопротеин
 α_1 - Антитрипсин
 α_1 - Фетоглобулин
 α - Липопротеин
 Ретинолсвязывающий белок
 Тироксинсвязывающий белок
 Транскортин

α_2 - Глобулины
4 - 12 г/л (7 - 13%)

Церулоплазмин
 Гаптоглобин
 α_2 - Макроглобулин
 Интер- α -трипсиновый ингибитор

γ - Глобулины
5 - 16 г/л (15 - 22%)

IgG IgA IgM
 IgD IgE

β - Глобулины
5 - 11 г/л (8 - 14%)

Трансферрин
 Гемопексин
 С-реактивный белок
 β_2 - Микроглобулин
 β - Липопротеин

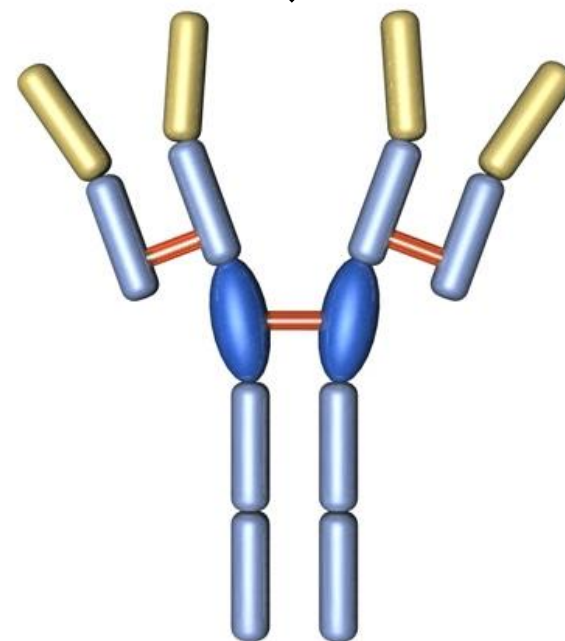
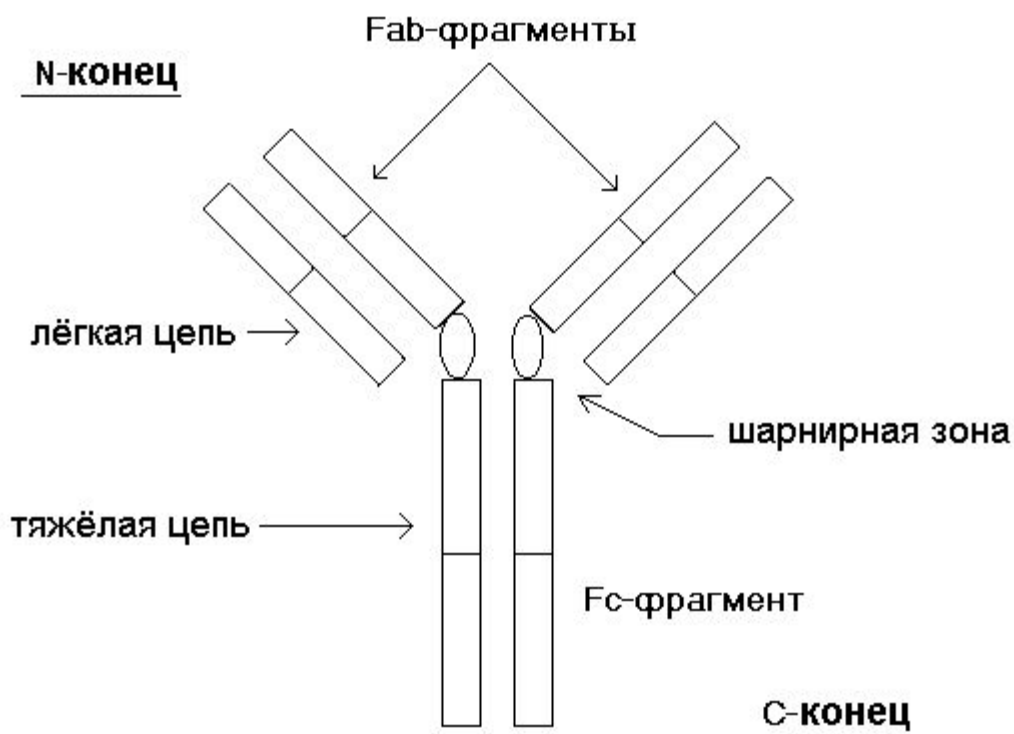
Диспротеинемия – нарушение соотношения белков в плазме крови

Диагностика нарушений по белковому спектру и другим показателям азотистого обмена крови

Нарушения	Общий белок	Изменение фракций белков крови					мочевина	Мочевая кислота	Креатинин
		Альбумины	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ			
Острое воспаление	-	↓	↑	↑	-	-	-	-	-
Хроническое воспаление	-	↓	-	↑	-	↑	-	-	-
Нефротический синдром	↓	↓	-	↑	↑	↓	-	-	-
Острая почечная недостаточность	-	-	-	-	-	-	↑	↑	↑
Печеночно-клеточная недостаточность	↓	↓	-	-	↑	↑	↓	↓	↓

Парапротеинемия – повышение в плазме крови моноклонального иммуноглобулина или его цепей.

Плазмоциты



Строение иммуноглобулина

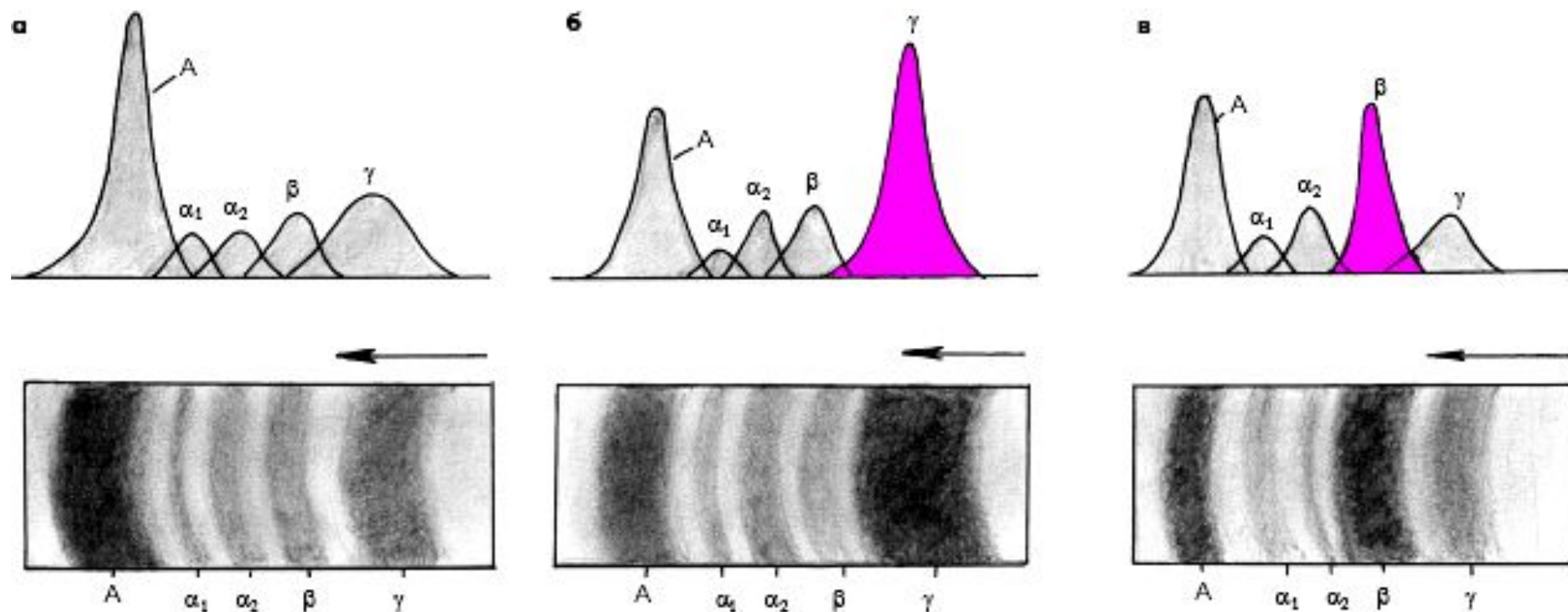
Термин "парапротеин" (ПП) был впервые использован Aritz в 1940г. для обозначения моноклональных белков в крови, моче и тканях, которые производятся миеломными клетками.

Этиология парапротеинемии - пролиферации клона плазматических клеток увеличивающая синтез иммуноглобулина одного класса, подкласса и изотипа, или отдельно его тяжелых или легких цепей.

Синтез свободных легких цепей иммуноглобулинов является частым явлением

Изолированный синтез тяжелой цепи наблюдается крайне редко и отмечается при группе заболеваний, объединяемых под названием "болезни тяжелых цепей"

На электрофореграмме при парапротеинемии видна отдельная полоса



Продукция ПП прирастает пропорционально объему опухоли, а концентрация в крови отражает общую опухолевую массу.

При моноклональных гаммапатиях концентрация ПП обычно превышает 30 г/л, а синтез других классов иммуноглобулинов, не связанных с ПП, подавлен.

Основные заболевания и состояния, связанные с ПП, и их встречаемость

Характеристика процесса	Нозологическая форма	Характеристика парапротеинемии	Встречаемость при выявлении ПП, %
Неонкологические заболевания	Парапротеинемическая полинейропатия	IgM IgA=IgG	20
	Моноклональный ревматоидный фактор криоглобулинемия	I тип - Моноклональный II тип - Эссенциальный (смешанная) III тип - Поликлональный	
	Холодовая гемолитическая анемия (моноклональная)	Холодовые агглютинины IgM каппа	
	Амилоидоз	AL-амилоидоз Болезнь отложения легких цепей	
	Миседематозный лишай (склеромикседема)	IgG/каппа	
	POEMS-синдром	болезнь Кастелмана	Редко
POEMS - полинейропатия, органомегалия, полиэндокринопатия, моноклональный компонент, кожные изменения.			

Характеристика процесса	Нозологическая форма	Характеристика парапротеинемии	Встречаемость при выявлении ПП, %
Онкологические заболевания	Множественная миелома	IgG	50
		IgA	20
		Миелома Бенс-Джонса (болезнь легких цепей)	15
		Биклональная	2-4
		Несекретирующая	Редко
		Редкие формы: IgD - IgM - IgE	Редко
	Макроглобулинемия Вальденстрема	IgM	4
	Солитарная плазмацитома		1
	Лимфопролиферативные заболевания	Лимфома ХЛЛ	5
	Болезнь тяжелых цепей	Альфа/гамма/мю	Редко

Диспротеинемии кроме методов разделения определяются осадочными диспротеинемическими тестами:

1. Проба Вельтмана (0,4-0,5 мл раствор Ca^{2+})
2. Сулемовая проба (1,6-2,2 мл HgCl_2)
3. Тимоловая проба (тимоловый буфер)

Тимоловая проба (тимоловероналовая проба)

После прибавления к сыворотке насыщенного раствора тимола фотоколориметрически определяется помутнение сыворотки: в норме мутность сыворотки равна 0—4 МЕ. Увеличение мутности при наличии свидетельствует о диспротеинемии.

- «+» у 70—80% больных острым вирусным гепатитом уже в первые 5 дней желтушного периода.
- «-» У больных с обтурационной желтухой в такие же сроки.
- «+» у 60—70% больных с циррозом печени
- «+» у 70—80% больных хроническим активным гепатитом.
- Тимоловая проба является одним из наиболее чувствительных и надежных показателей активности патологического процесса в печени.
- Однако проба может быть положительной при нефрозах, нефритах, коллагенозах, пневмониях, многих инфекциях, при малярии, сепсисе, бактериальном эндокардите.

Патологии связанные с
нарушением обмена
небелкового азота крови

Небелковый азот крови (15-25 ммоль/л)

Гипоазотемия

Азотемия (гиперазотемия)

Ретенционная

Продукционная

Ретенционная азотемия наступает в результате недостаточного выделения с мочой азотсодержащих продуктов при нормальном поступлении их в кровяное русло

Почечная – происходит за счет ослабления выделительной функции почек.

В основном за счет мочевины (90%)

Гломерулонефрит,
амилоидоз почки...

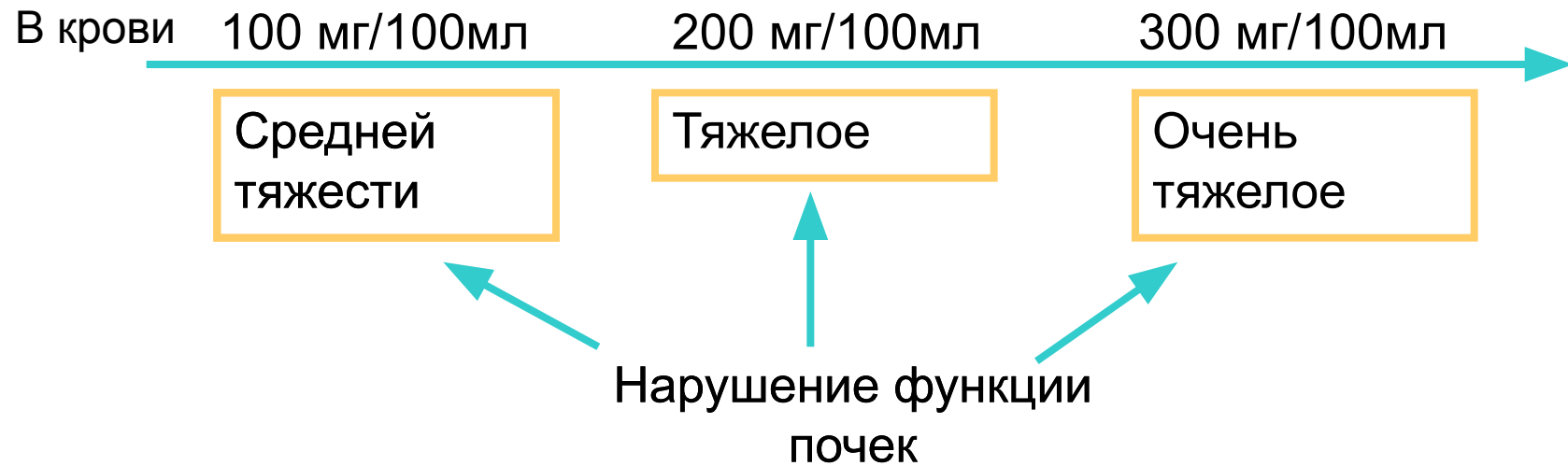
Внепочечная – в результате тяжелых нарушений кровообращения, снижения артериального давления, почечного кровотока.

Профузные кровотечения,
травматический шок

Ретенционная почечная азотемия

Острая почечная недостаточность:

- резко снижается выделение мочевины с мочой
- ↑мочевина в крови = 300 – 500 мг/100мл



Отношение азота мочевины к остаточному азоту крови = $\frac{N \text{ мочевины}}{\text{остаточный N}} \times 100$

В норме = 48 %

Определение мочевины в крови и моче

Уреазный метод – мочевина под действием уреазы разлагается на углекислый газ и аммиак.



NH_3 реагируют с салицилатом и гипохлоритом с образованием зеленого хромофора (индофенола).

Интенсивность окраски пропорциональна концентрации мочевины в пробе. Длина волны: 580 (580-630) нм .

Референтные нормы

Концентрация мочевины в крови = 3,3-6,6 ммоль/л

За сутки с мочой выделяется – 20-35 г мочевины.

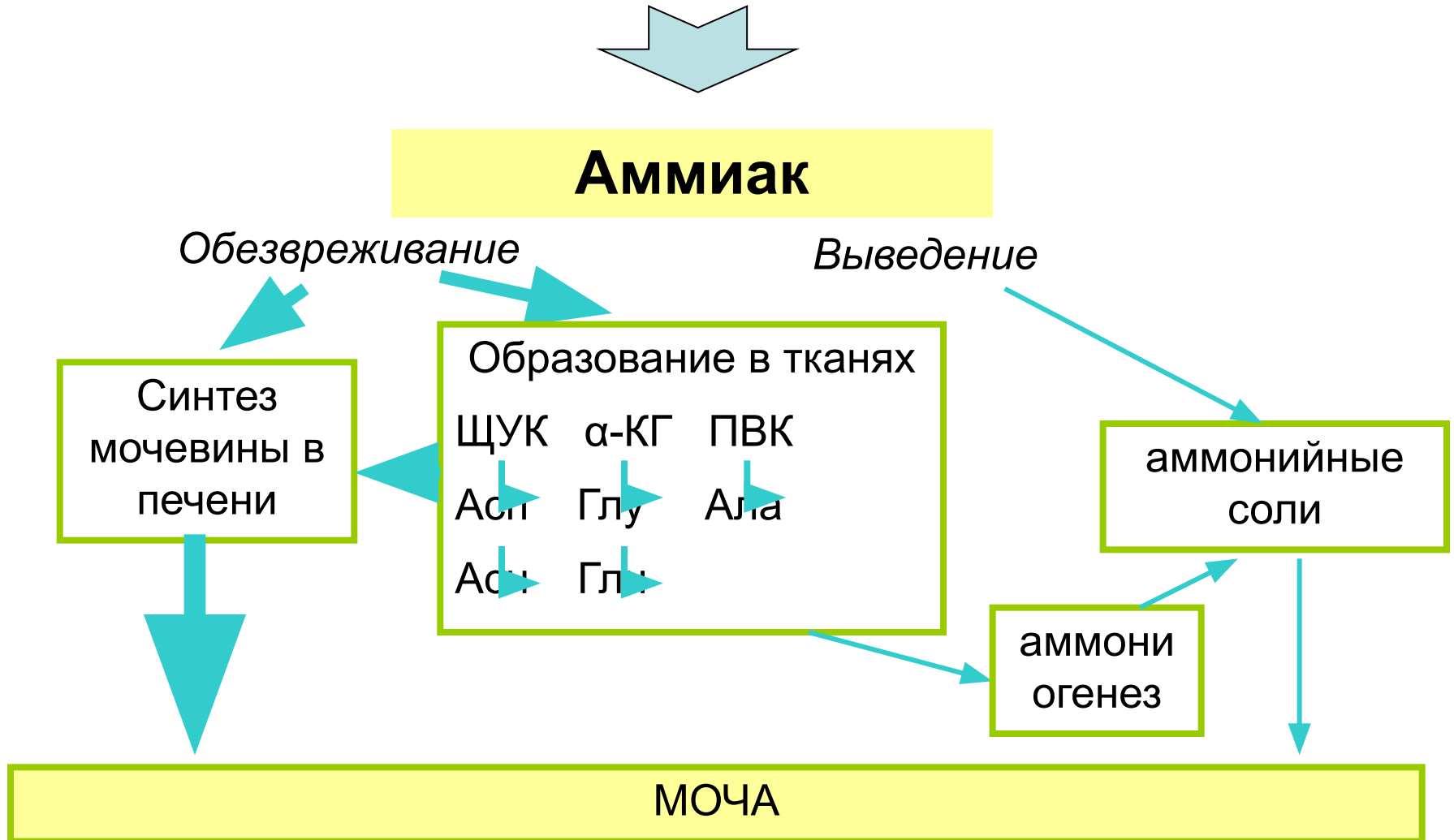
Продукционная азотемия – избыточное поступлении небелковых азотсодержащих веществ в кровь

Причины:

- 1. Заболевания печени** (снижение синтеза мочевины и накопление аммиака, АК)
- 2. Наследственные патологии орнитинового цикла**
- 3. Наследственные болезни аминокислот (Аминоацидопатии)**
- 4. Воспаление**
- 5. Инфекционные заболевания**
- 6. Травмы, ожоги, оперативные вмешательства**
- 7. Кишечная непроходимость**
- 8. Онкология**

Обмен остаточного азота

Деаминация азотистых соединений, в основном АК, пуриновых, пиримидиновых нуклеотидов и др.

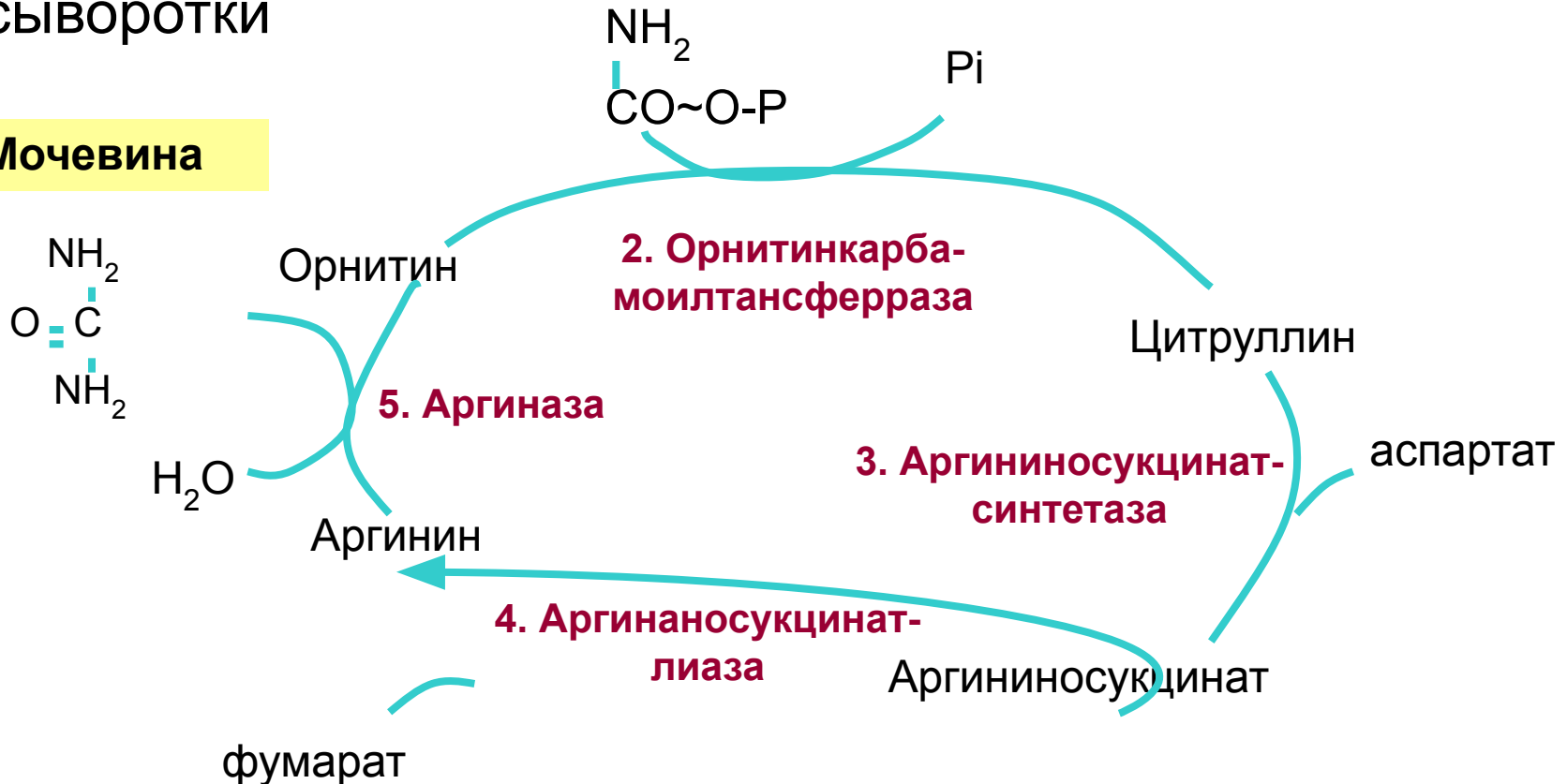


МОЧЕВИНА

Образуется в печени из аммиака и аспартата в орнитиновом цикле

В 18 раз менее токсична, чем остальные азотистые в-ва сыворотки

Мочевина



Уровень мочевины

Повышен

1. заболевания почек (гломерулонефрит, пиелонефрит, туберкулез почек)
2. нарушение оттока мочи (опухоль мочевого пузыря, аденома простаты, камни в мочевом пузыре)
3. сердечная недостаточность (острый инфаркт миокарда).
4. Дегидротация
5. сильные кровотечения
6. лейкоз, злокачественные опухоли
7. кишечная непроходимость
8. шок, лихорадочное состояние
9. Ожоги
10. физической нагрузки,
11. прием андрогенов, глюкокортикоидов
12. Белковая диета, голодание

Понижен

1. Патология орнитинового цикла
2. беременность
3. Нарушениях работы печени (гепатит, цирроз, печеночная кома)
4. отравлении фосфором или мышьяком
5. Безбелковая диета
6. Мальабсорбция

Уровень аммиака

Повышен

1. сброс крови мимо печени – шунтирование печени;
2. цирроз печени;
3. вирусные гепатиты;
4. рак печени;
5. выраженная жировая дистрофия печени;
6. врожденные и приобретенные ферментопатии печени;
7. прием некоторых лекарственных средств: фуросемид, наркотические анальгетики, барбитураты.

Наследственные нарушения орнитинового цикла и их основные проявления

Заболевание	Дефект фермента	Тип наследования	Клинические проявления	Метаболиты	
				кровь	моча
Гипераммониемия, тип I	1. Карбамоилфосфатсинтетазы I	Аутосомнорецессивный	В течение 24-48 ч после рождения кома, смерть	Глн Ала NH₃	Оротат
Гипераммониемия, тип II	2. Орнитинкарбамоилтрансфераза	Сцепленный с X-хромосомой	Гипотония, снижение толерантности к белкам	Глн Ала NH₃	Оротат

Цитруллинемия

3. Аргининосукцинатсинтетаза

- Аутосомнорецессивный
- Гипераммониемия тяжёлая у новорождённых. У взрослых — после белковой нагрузки
- Кровь: ↑Цитруллин, ↑NH₃
- Моча: ↑Цитруллин

Аргининосукцинурия

4. Аргининосукцинатлиаза

- Аутосомнорецессивный
- Гипераммониемия, атаксия, судороги, выпадение волос
- Кровь: ↑Аргининосукцинат NH_3
- Моча: ↑Аргининосукцинат, Глн, Ала, Лиз

Гипераргининемия

5. Аргиназа

- Аутосомнорецессивный
- Гипераргининемия
- Кровь: ↑Арг, NH_3
- Моча: ↑Арг, Лиз, Орнитин

Клинические проявления дефектов орнитинового цикла

- Дебют – рвота после кормления
- Нарушение сознания
- Судороги (инфантильные спазмы)
- Респираторный дистресс-синдром
- Гипотермия
- Синдром «внезапной смерти младенца»
- Респираторный алкалоз
- Гипераммониемия
- Снижение азота мочевины в сыворотке крови
- Гипогликемия

Клиническое значение определения содержания аммиака

- Тяжелые паренхиматозные поражения печени
- печеночно-портальная недостаточность

Генетические дефекты орнитинового цикла

торможение орнитинового цикла

↑ Аммиак крови

Печеночная кома

↑ Аммиак мочи

Респираторный, метаболический ацидоз

↑ Ацидо-, Аммонигенез

↑ Гиперфункция коры надпочечников

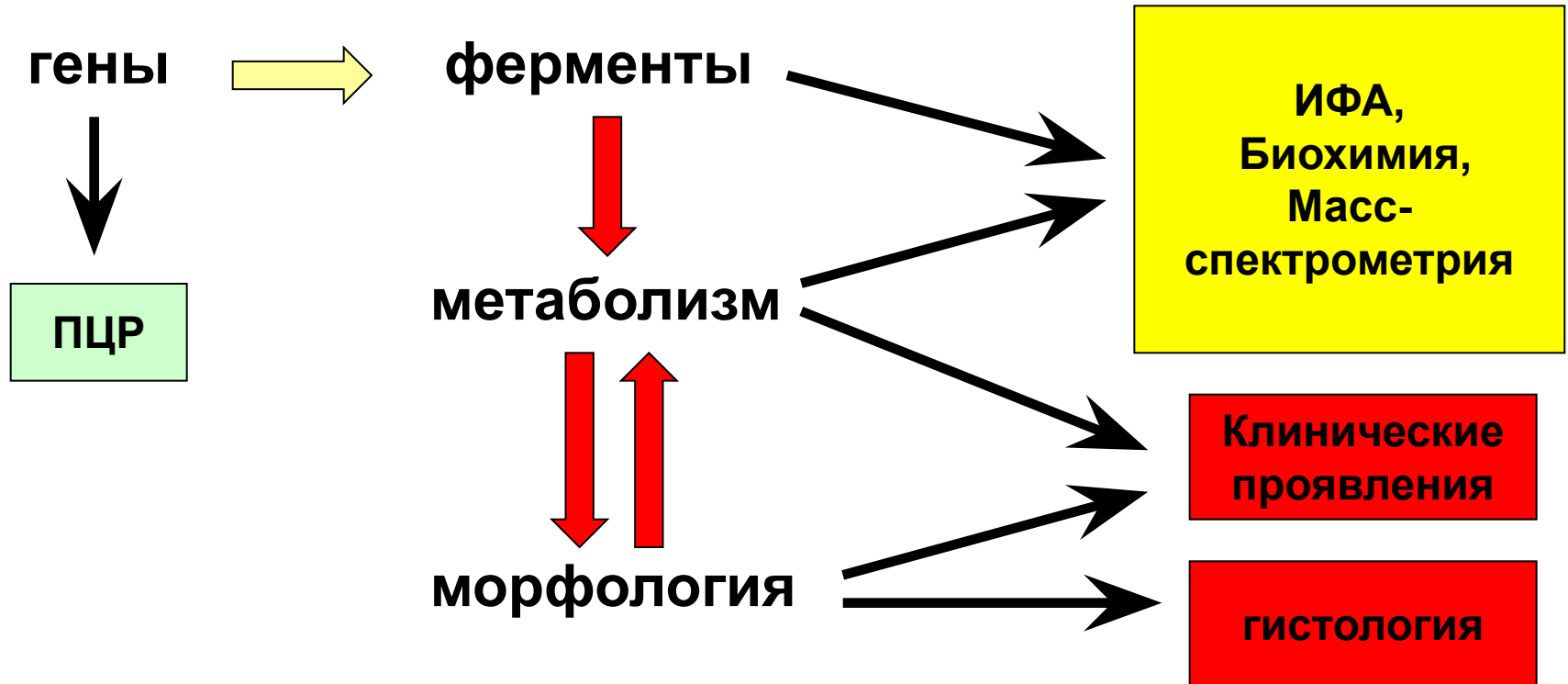
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ АМИНОКИСЛОТНОГО ОБМЕНА (Аминоацидопатии)

1. АЛКАПТОНУРИЯ
2. АЛЬБИНИЗМ
3. ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА
4. ТИРОЗИНЕМИЯ II ТИПА
5. ПРОПИОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ
6. МЕТИЛМАЛОНОВАЯ АЦИДЕМИЯ
7. БОЛЕЗНЬ С ЗАПАХОМ МОЧИ КЛЕНОВОГО СИРОПА
(MSUD)
8. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ (ФКУ)

Методы диагностики наследственных заболеваний

- ПЦР
- Масс-спектрометрия
- Хроматография
- Иммунологический анализ
- Биохимический анализ
- Люминесцентный анализ

Схема диагностики наследственных патологий



1. Диагностика на уровне мутантного гена

- Если биохимический дефект неизвестен
- Б/х диагностика затруднена, недостаточно достоверна или требует инвазивных методик взятия материала
- Для пренатальной диагностики
- Для идентификация гетерозиготных носителей

2. Биохимическая диагностика

На уровне метаболитов

- Материал – биологические жидкости, пятна сухой крови
- Метод – Хроматография, тандемная масс-спектрометрия

Ферментодиагностика

- Материал – клетки
- Метод – нагрузка субстратом

Этапы биохимической диагностики

- Массовый скрининг (неонатальный скрининг)
- Селективный скрининг
- Уточняющая диагностика

А. Неонатальный скрининг

- В СО с 1991 года – ФКУ
- В настоящее время в РФ – ФКУ,
муковисцидоз, адреногенитальный
синдром, галактоземия, врожденный
гипотиреоз

Спектр скринируемых заболеваний

- **Фенилкетонурия (ПЦР)**
- **врожденный гипотиреоз (ПЦР, ТТГ, Т4)**
- **Муковисцидоз (ПЦР, натрий, хлор в поте)**
- **адреногениальный синдром (ПЦР, 17-ОНП)**
- **Галактоземия (галактоза)**
- лейциноз
- множественная карбоксилазная недостаточность
- глутаровая ацидурия I типа
- изовалериановая ацидемия
- тирозинемия I типа
- метилмалоновая ацидемия
- пропионовая ацидемия
- цитруллинемия
- недостаточность среднецепочечной ацил-коэнзимА-дегидрогеназы
- недостаточность трифункционального белка
- недостаточность очень длинноцепочечной ацил-коэнзимА-дегидрогеназы

РФ

Свердловская
область

Б. Селективный скрининг

- Сходные случаи заболевания в семье
- Синдром «внезапной смерти младенца»
- Развитие метаболических кризов после периода нормального развития
- Необычный запах мочи и тела
- Неврологические симптомы – потеря навыков нервно-психического развития, судороги, комы
- Поражение внутренних органов
- Лабораторные сдвиги

Дифференциальные признаки ГИПЕРАМИНОАЦИДЕМИЙ

Специфический запах мочи и тела

- **«Сладкий»** – Лейциноз
- **«Вареной капусты»** – Тирозинемия I
- **«Потных ног», «сыра»** – Изовалериановая ацидурия
- **«Кошачьей мочи»** –
3- гидроксизовалериановая ацидурия
- **«Мышиный»** – Фенилкетонурия
- **«Рыбный»** – тирозинемия II
- **Изменение цвета на воздухе** - алкаптонурия

Наследственные нарушения глицина:

1. **Глицинурия** – характеризуется повышенным выделением глицина с мочой (до 1 г/сут). Причина – нарушение реабсорбции глицина в почках.
2. **Гиперглицинемия** – характеризуется повышенной концентрацией глицина в крови в следствии дефекта глицинрасщепляющей ферментной системой (глицинсинтазы).

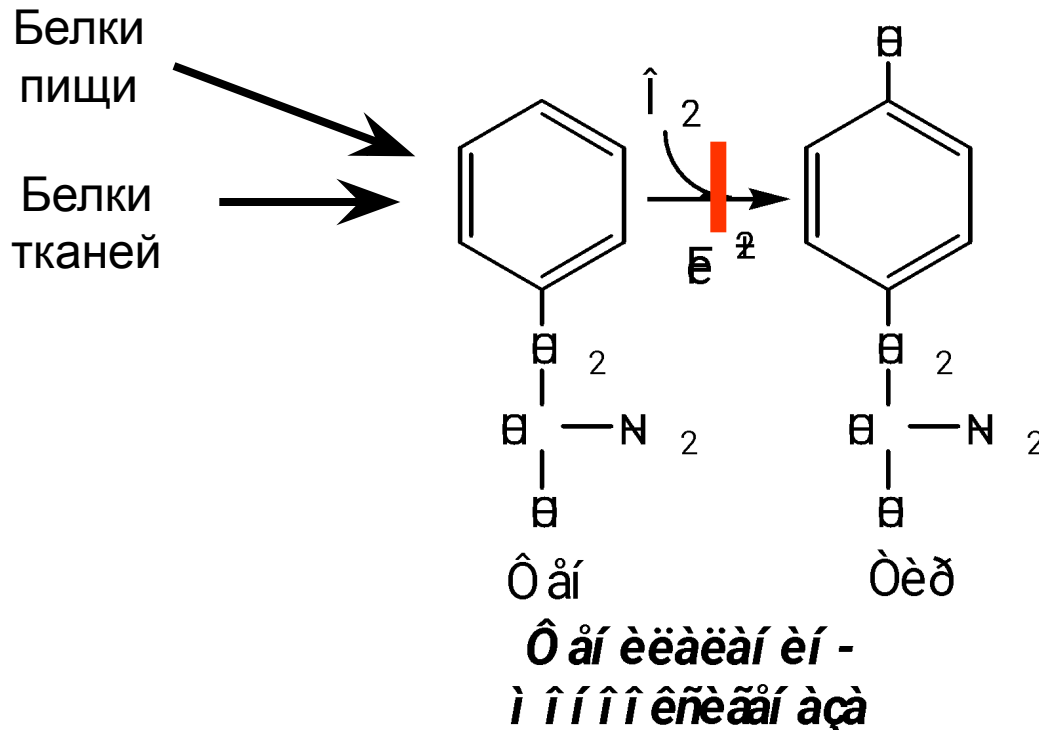


Нарушения обмена метионина

- **Цистотионинурия** – характеризуется выделением цистатионина с мочой. Этот процесс вызывается блокированием реакции распада цистотионина на гомосерин и цистеин.
- **Гомоцитинурия** – является следствием наследственной недостаточности цистатионин- β -синтетазы, гиповитаминозов В₉, В₆ и В₁₂;

Классическая Фенилкетонурия

- Наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене **фенилаланинмонооксигеназы** (частота 1:10000 новорожденных), которые приводят к снижению активности фермента или полной его инактивации.



Реакция необходима для удаления избытка фенилаланина, так как высокие концентрации его токсичны для клеток.

Фенилкетонурия проявляется на первом году жизни. Основными симптомами в этом возрасте являются:

1. вялость ребенка;
2. отсутствие интереса к окружающему;
3. иногда повышенная раздражительность;
4. беспокойство;
5. срыгивания;
6. нарушения мышечного тонуса (чаще мышечная гипотония);
7. судороги;
8. признаки аллергического дерматита;
9. появляется характерный «мышинный» запах мочи.

Далее наблюдается отставанием в физическом развитии и прогрессирующим слабоумием, расстройствами движений и мышечного тонуса.

Фенилкетонурия – клинико-диагностическая панель

- возможный родственный брак родителей больного ребенка;
- аналогичная патология у родных или двоюродных сибсов (братьев или сестер);
- судороги, нарушение мышечного тонуса;
- экзематозные изменения кожи;
- гипопигментация волос, кожи, радужной оболочки глаз;
- «мышиный» запах мочи;

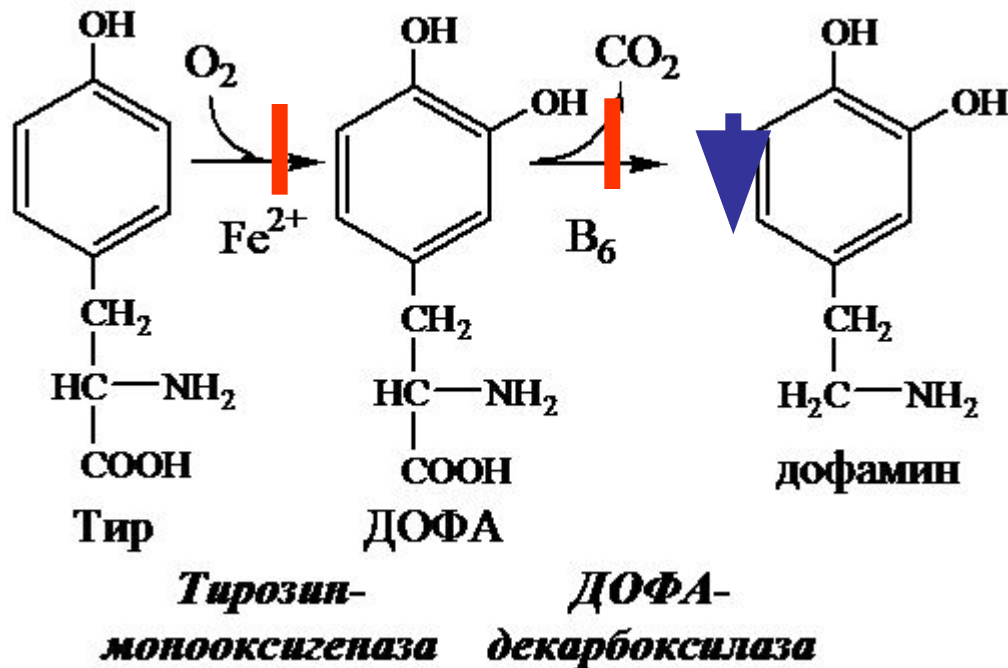
Биохимическая диагностическая панель

- повышенный уровень фенилаланина в крови > 900 мкМоль/л;
- присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот;
- положительная проба Феллинга.
- анализ наиболее частых мутаций в гене PAH (ФАГ) методом ПЦР
- генах других ферментов – PTS и QDPR и др.

Нарушения обмена тирозина

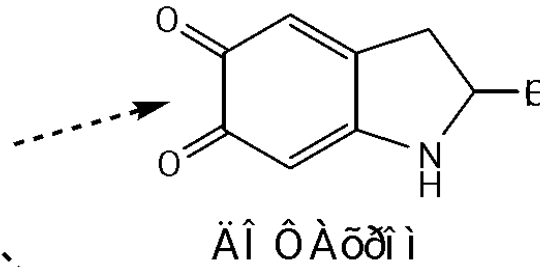
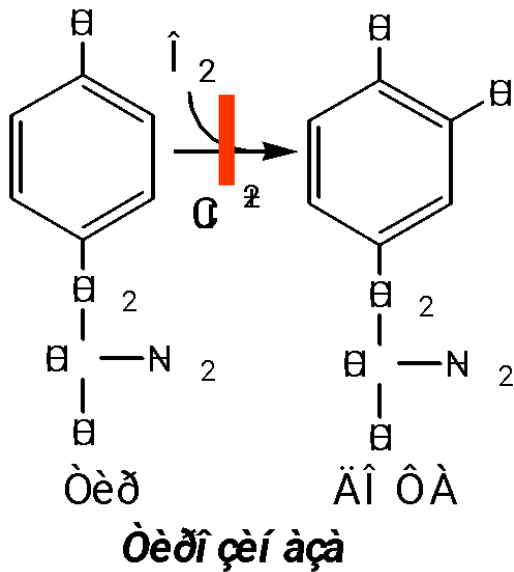
1. **Болезнь Паркинсона** – развивается при гибели дофаминергических нейронов в чёрном веществе и др. дофаминсодержащих областях мозга и уменьшении содержания дофамина в хвостатом ядре и скорлупе. Частота 1:200 среди людей старше 60 лет.

Сопровождается акинезией, ригидностью и тремором;

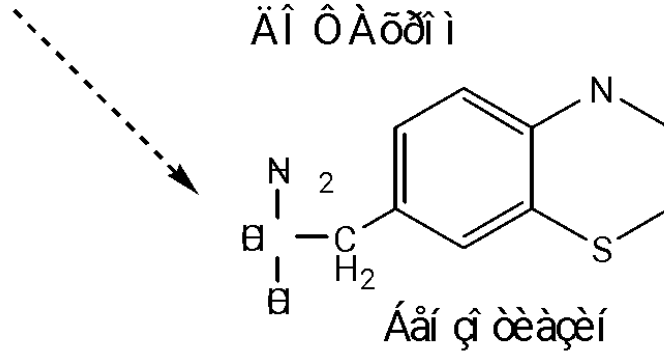


2. Альбинизм – развивается при наследственном отсутствии или блокаде тирозиназы (1:20000). Проявляется отсутствием пигментации кожи, сетчатки глаз и волос

Существуют много разновидностей альбинизма



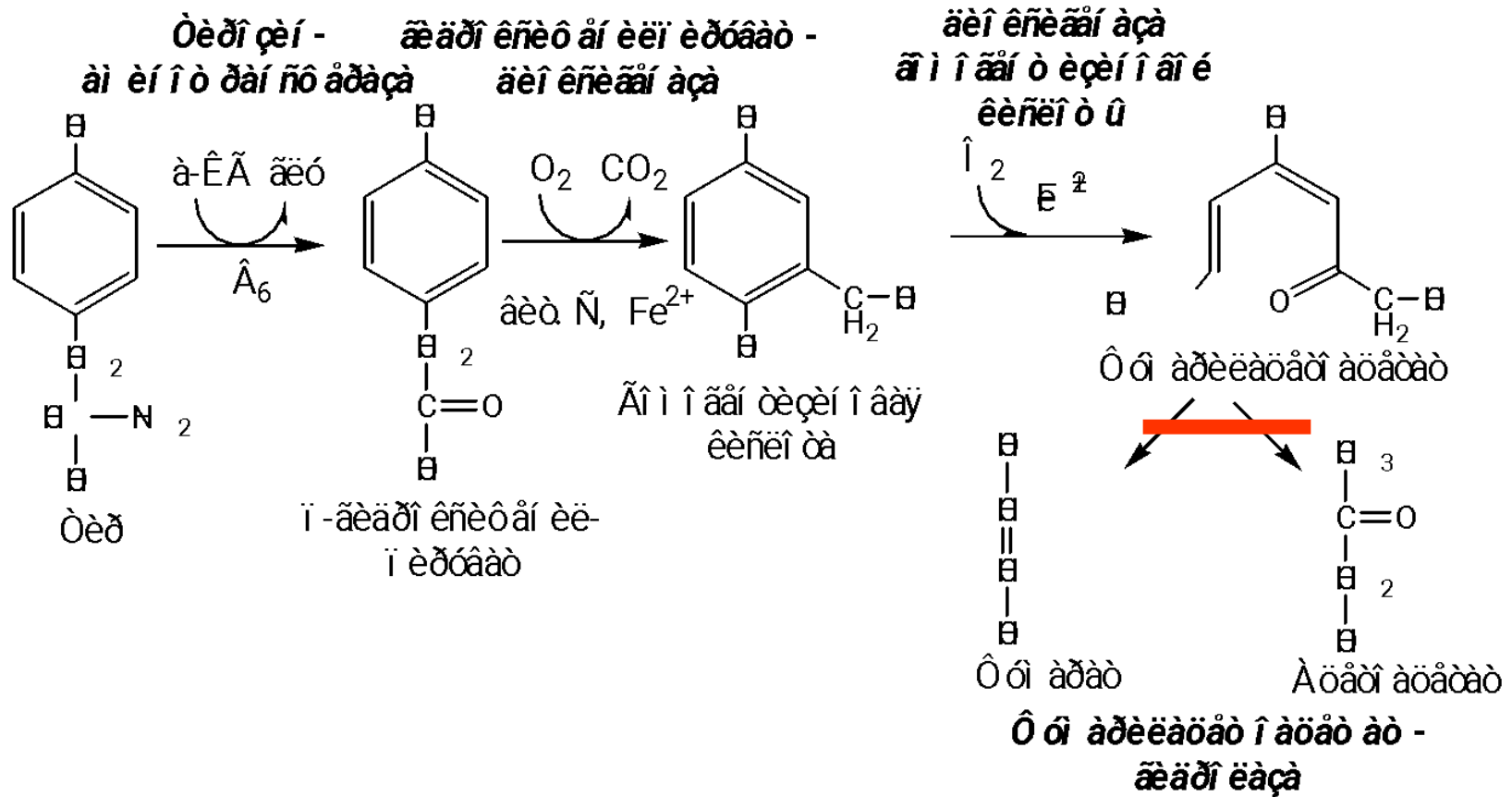
Ýòì àèàí èí ù
(÷ãđí ùã è êî ðè÷í àâù à)



Ôáí ì àèàí èí ù
(ææèòù à, êðãñí ì -èî ðè÷í àâù à)

4. Тирозинемии:

I-типа (тирозиноз) – развивается при дефекте фермента фумарилацетоацетатгидролазы



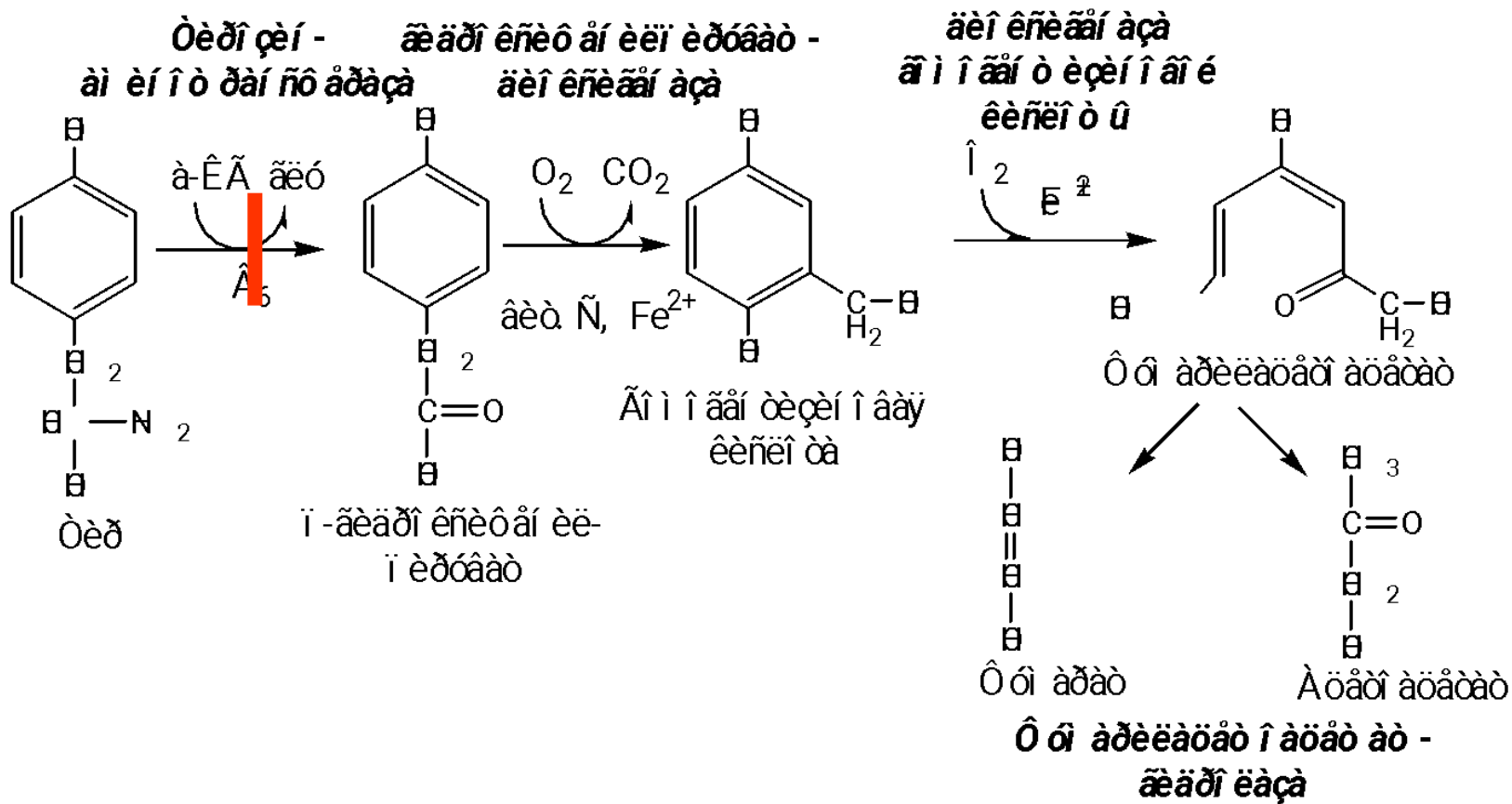
Клинически: желтуха, рвота, диарея,

мелена, гематурия, периферические невропатии и параличи, кровоточивость, анемия, кардиомиопатия, слабость мышц

Лабораторно: тирозинемия, тирозилурия, аминоцидурия, метионинемия и метионинурия, гипогликемия, гипофосфатемия, гипопротеинемия.

4. Тирозинемии:

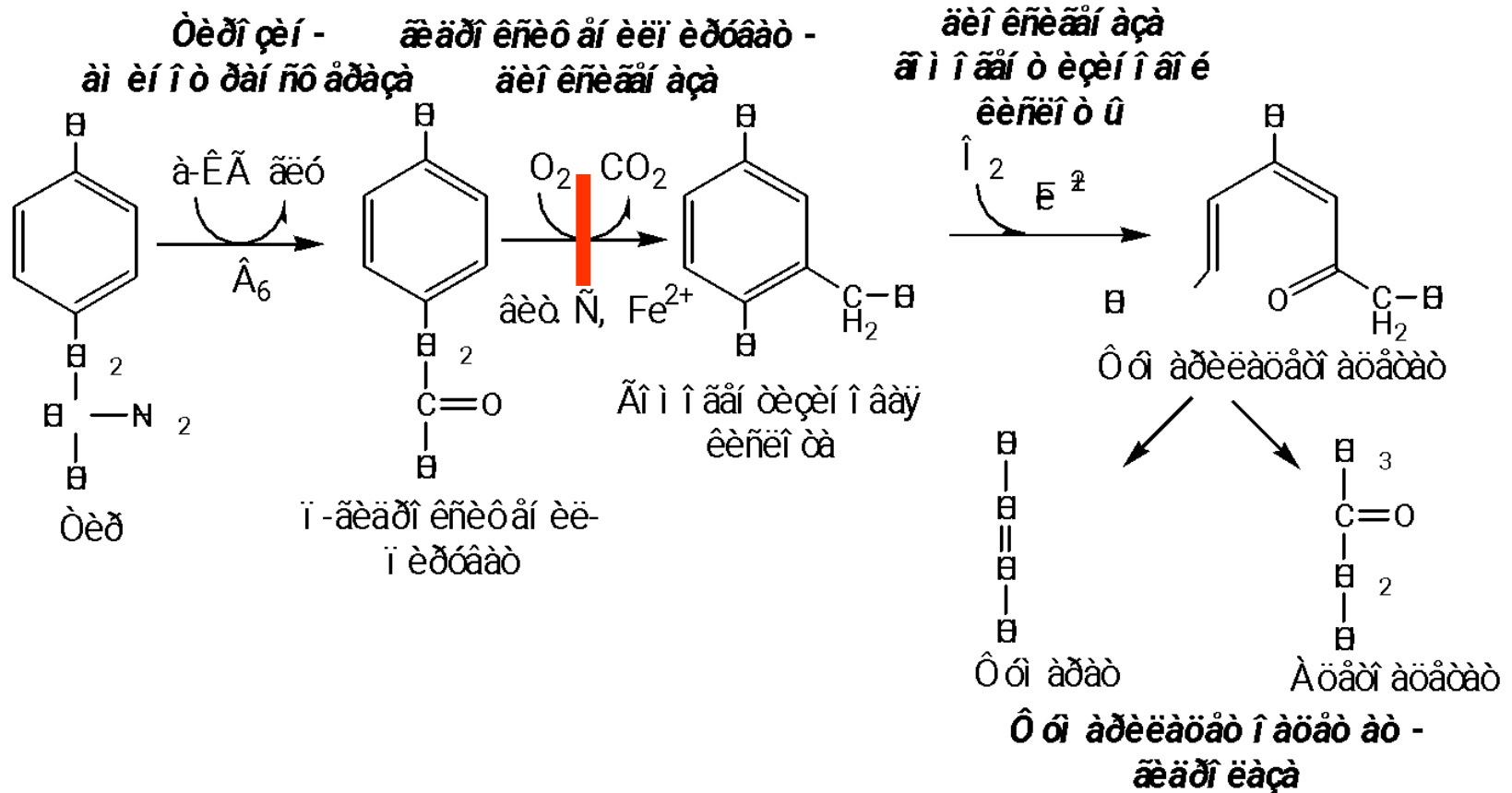
II-типа (синдром Рихнера- Ханхорта) – развивается при дефекте фермента тирозинаминотрансферазы;



Клинически: язвенный кератит, явления кератоза, отставание в умственном и физическом развитии.

4. Тирозинемии:

III-типа тирозинемия - возникает в результате недостаточности гидроксифенилпируватдиоксигеназы



Характерны отставание в развитии, эпизоды атаксии, метаболический ацидоз, экскреция хаукинсина, тирозина, 4-гидроксифенилпирувата, 4-гидроксифениллактата, анизоцитоз, сфероцитоз.

Болезнь Кленового Сиропа

врожденный дефект метаболизма аминокислот, приводящий к появлению в моче большого количества валина, лейцина, изолейцина и аллоизолейцина, вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа.

- Наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Встречается с частотой 1 на 120-300 тыс. новорождённых
- Первичный биохимический дефект заключается в отсутствии или резком снижении активности ферментной системы, обеспечивающей окислительное декарбоксилирование трёх аминокислот - лейцина, изолейцина и валина.
- В результате в организме накапливаются эти аминокислоты и их предшественники. Наиболее патогенно накопление лейцина.

Болезнь «кленового сиропа» мочи

- Кома
- Рвота
- Отсутствие интереса к окружающему
- Альтернирующее нарушение мышечного тонуса
- Запах кленового сиропа
- Кетоацидоз
- Гипогликемия
- Гипераммониемия

Нарушения обмена триптофана

- **Болезнь Хартнапа:** Впервые описана Varon с соавт. в 1956 году. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Наблюдается генетическое изменение транспортной функции клеток слизистой оболочки кишечника и проксимальных отделов почечных канальцев. Это ведет к изолированному дефекту транспорта моноаминокарбоновых кислот. Нарушение кишечной абсорбции триптофана приводит к его бактериальному расщеплению в кишечнике до индола и индоксила. Генерализованная аминоацидурия обусловлена нарушением канальцевой реабсорбции.
- дефицит триптофана в крови, эндогенный дефицит никотиновой кислоты. Гипераминацидурия без повышения концентрации аминокислот в крови, повышенное выделение с мочой индольных соединений.
- Одним из типичных признаков синдрома является повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам — появление гиперемии, шелушения, пузырей, изменения кожи могут напоминать пеллагру.
Со стороны нервной системы отмечаются атаксия, хореоформный гиперкинез, интенционный тремор, повышение периостальных рефлексов, нистагм, нарушение конвергенции. Изменения психики проявляются депрессией, фобиями, галлюцинациями, а также умственной отсталостью. Имеется склонность к коллаптоидным состояниям, сильным головным болям.
- Могут отмечаться боли в животе, диарея. Описывают

Индиканурия

Впервые описана в 1965 году Vickel.

В основе заболевания лежит нарушение всасывания триптофана в кишечнике с образованием избыточного количества индола, который всасывается, окисляется, сульфатируется и выделяется в виде индикана. Последний окисляется под влиянием воздуха до голубого индикана, окрашивающего пеленки в синий цвет (болезнь "голубых пеленок"). При индиканурии наблюдается гиперкальциемия, нефрокальциноз, периодическая гипертермия.

Синдром Тада

Данный синдром впервые описан в 1963 году Tada с соавт. под названием "триптофанурия с нанизмом". Аутосомно- рецессивный тип наследования. При синдроме Тада наблюдается недостаток фермента триптофанпирролазы, катализирующего превращение триптофана в кинуренин. Нарушения связаны с эндогенным дефицитом никотиновой кислоты и избытком индольных соединений. При синдроме Тада отмечается глубокая умственная отсталость, нанизм, мозжечковая атаксия.

Синдром Прайса

Впервые описан в 1967 г. Price с соавторами. Генетический дефект кинуренингидроксилазы. Наблюдается избыточное выделение с мочой кинуренина за счет блока фермента. Основное проявление синдрома Прайса - склеродермия.

Нарушения обмена глутамата

- **Эпилепсия** - хроническое заболевание головного мозга человека. Характеризуется повторными припадками;
- **Расстройства вестибулярной системы;**
- **Ишемии** – заболевание, характеризующееся уменьшением кровоснабжения участка тела, органа или ткани вследствие ослабления или прекращения притока к нему артериальной крови;

Креатин и креатинин

ЭНДОГЕННЫЙ –
синтез в тканях

↑
ЭКЗОГЕННЫЙ –
пищевые продукты

печень и почки
Синтез креатина:

↓
Мышечная, нервная ткань
креатин → креатинфосфат → креатинин

↓
Кровь
креатинин

↓
Моча

Креатин в крови = 3-4 мг/мл, в плазме = 1-1,5 мг/100мл

Креатинин в крови = в плазме = 1-2 мг/100мл

Креатиновый показатель мочи

N = 1,1

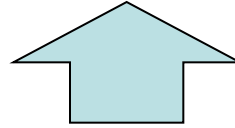
=

$$\frac{\text{Креатин + креатинин}}{\text{креатин}}$$

Клиническое значение определения креатина и креатинина

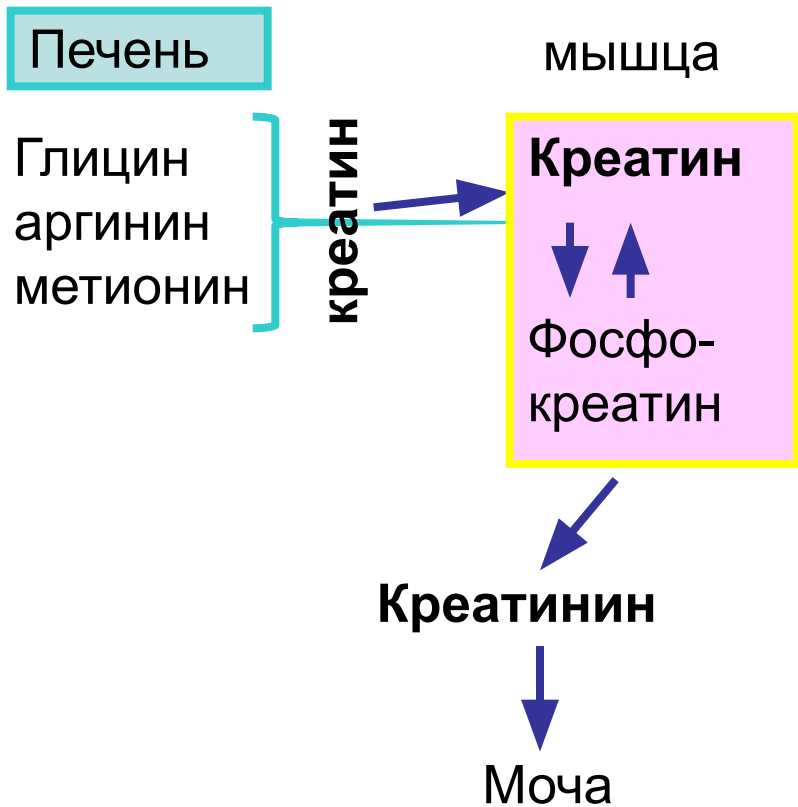
КРЕАТИН

КРЕАТИНУРИЯ

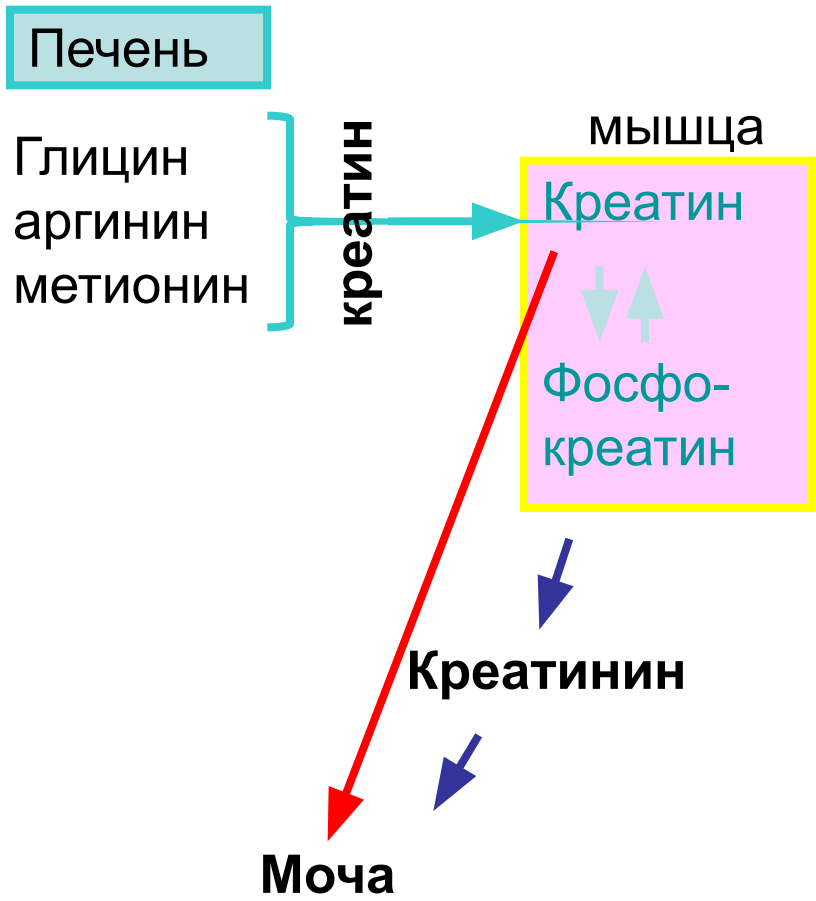


1. Физиологическая у детей в первые годы жизни
2. Патологические состояния мышечной ткани (миопатия, прогрессирующая мышечная дистрофия, миастения, миозит) причина: нарушения процесса фиксации и фосфорилирования креатина.
3. Поражения печени
4. Сахарный диабет
5. Эндокринные расстройства (гипертиреоз, аддисонова болезнь)
6. Инфекционные заболевания.

Норма



Дистрофия



Уровень креатинина

Зависит от объема мышечной массы, возраста

Повышение

1. Нарушение функции почек (острое, хроническое)
2. Патологии мочевыводящих путей
3. Акромегалия, гигантизм
4. Гипертиреоз
5. Мясная диета

Понижение

1. Низкая масса тела
2. Беременность (до -40%)

Спасибо за внимание!

№	Тип протеинограммы, соответствующий	Альбумин	Глобулины			
			$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ
1	Острым воспалительным процессам	↓	↑	↑	-	-
2	Хроническому воспалению	↘	↗	↑	-	↑
3	Нефротическому симптомокомплексу (патология почек)	↓	-	↑	↑	↘
4	Злокачественным новообразованиям	↓	↑	↑	↑	↑
5	Гепатитам	↘	-	-	↗	↑
6	Циррозам печени	↓	-	↓	↑	↑
7	Обтурационной желтухе	↘	-	↗	↗	↗
8	β -глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↓	↑	↓
9	γ -глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↓	↓	↑
10	$\alpha 2$ - глобулиновым плазмоцитомам	↓	↓	↑	↓	↓

«↓» значительное снижение

«↘» умеренное снижение

«↑» значительное повышение

«↗» умеренное повышение

«-» нормальное значение

В клинической практике для удобства выделяют 10 типов электрофорезграмм (протограмм), соответствующих различным патологическим состояниям.

Тип протеинограммы	Альбумины	Фракции глобулинов				Примеры заболеваний
		α_1	α_2	β	γ	
Острые воспаления	↓↓	↑	↑	—	↑	Начальные стадии пневмоний, острые полиартриты, экссудативный туберкулез легких, острые инфекционные заболевания, сепсис, инфаркт миокарда
Хронические воспаления	↓	—	↑↑	—	↑↑	Поздние стадии пневмоний, хронический туберкулез легких, хронический эндокардит, холецистит, цистит и пиелит
Нарушения почечного фильтра	↓↓	—	↑	↑	↓	Генуинный, липоидный или амилоидный нефроз, нефрит, нефросклероз, токсикоз беременности, терминальные стадии туберкулеза легких, кахексии
Злокачественные опухоли	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	Метастатические новообразования с различной локализацией первичной опухоли
Гепатиты	↓	—	—	↑	↑↑	Последствия токсического повреждения печени, гепатиты, гемолитические процессы, лейкемии, злокачественные новообразования кроветворного и лимфатического аппарата, некоторые формы полиартрита, дерматозы
Некроз печени	↓↓	—	↓	↑	↑↑	Цирроз печени, тяжелые формы индуративного туберкулеза легких, некоторые формы хронического полиартрита и коллагенозов
Механические желтухи	↓	—	↑	↑	↑	Обтурационная желтуха, желтухи, вызванные развитием рака желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы
α_2 -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↑↑	↓	↓	α_2 -Плазмоцитомы
β -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↓	↑↑	↓	β_1 -Плазмоцитомы, β_1 -плазмноклеточная лейкемия и макроглобулинемия Вальденштрема
γ -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↓	↓	↑↑	γ -Плазмоцитомы, макроглобулинемия и некоторые ретикулезы