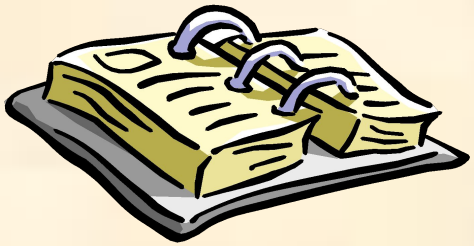


ТЕМА 4. ПАТОХИМИЯ КРОВИ

Кровь

Плазма (55%)

Вода (90-91%)

Сухой остаток (9-10%)

Мин. вещества

Липиды

Углеводы

Белки (6,5-8,5%)

Альбумины (40-50 г/л)

Глобулины (20-30 г/л)

Фибриноген (2,4 г/л)

Форменные элементы

Эритроциты

Лейкоциты

Тромбоциты

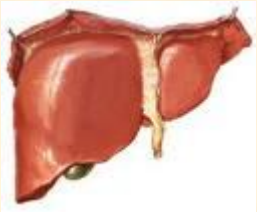
Основная характеристика основных белковых фракций крови

Альбумины (55-60%)

Функции альбуминов:

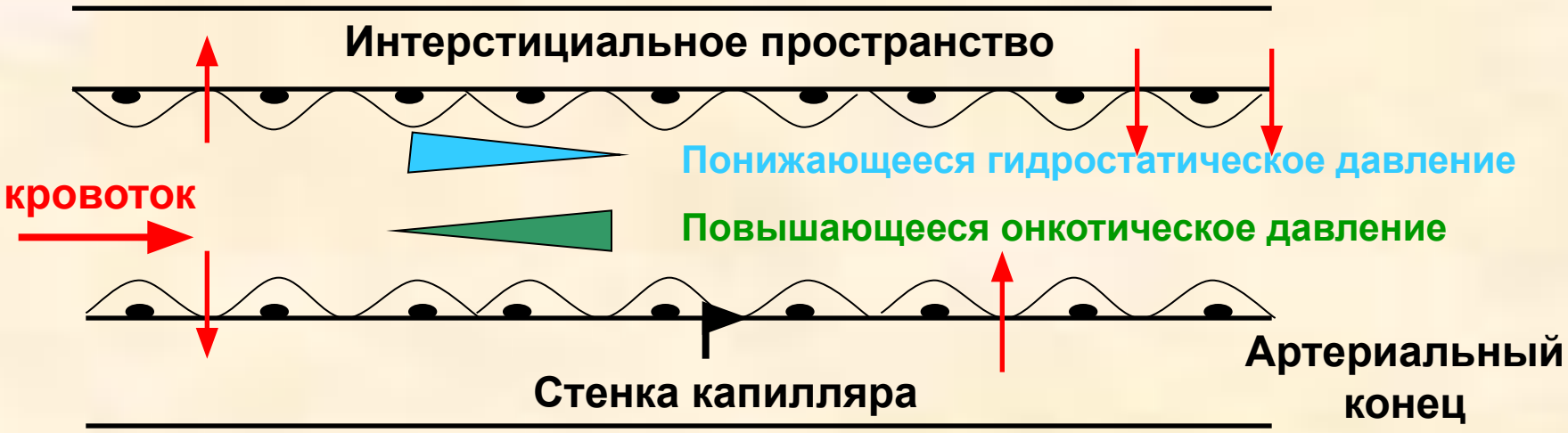
1. Транспортная
2. Поддержание онкотического давления плазмы

Оценка функции печени



Оценка реакции организма на лечебное питание

Патогенез отека при гипоальбуминемии



гипоальбуминемия

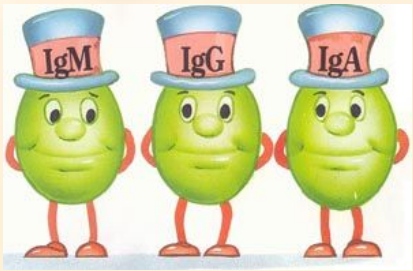
Снижение синтеза альбуминов

Увеличение объема распределения

Увеличение деградации (экскреции)

Глобулины

ФРАКЦИЯ	КЛАСС	ПРЕДСТАВИТЕЛЬ
псевдоглобулины	α1	α1-антитрипсин α1-гликопротеин кислый
	α2	церулоплазмин гаптоглобин α2-макроглобулин
	β	трансферрин система комплемента
эуглобулины	γ	иммуноглобулины G, A, M, D, E



НАРУШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО БЕЛКА В КРОВИ

гиперпротеинемия
- **относительная** (потеря жидкости)
- **абсолютная** (инфекционная и токсическая)

гипопротеинемия (поражение ЖКТ, почек, нарушение характера питания, проницаемости стенок капилляров)

парапротеинемия (макроглобулинемия Вальденстрема)

диспротеинемия

Изменения электрофореграммы белков крови при некоторых заболеваниях

↑	острые инфекции, острые некрозы, нефроз, экссудативный туберкулез	β-миеломы, гепатит, нефроз, застойная желтуха	хронические воспаления, цирроз печени, γ-миеломы
	α2	β	γ-
альбумин ↓ глобулин ↓			
↓	недостаток белков, нефроз, воспаления, инфекции, цирроз печени		приобретенные. конституциональные γ-гипоглобулинемии

Медико-диагностическое значение определения белков крови

Белок	Функция	Диагностический показатель
Гаптоглобин	связывание свободного Hb	Внутрисосудистый гемолиз, сепсис, метастазы, хронические заболевания печени
Ингибиторы трипсина	ингибирование протеаз	Воспалительные процессы
Трансферрин	транспорт Fe	Реакция на спец. питание
Церулоплазмин	пероксидазная и супероксидредуктазная активность	Нефроз, недостаток меди, болезнь Вильсона-Коновалова
С-реактивный белок	связывание фракции С-полисахаридов бактерий	Воспаление и некроз
Криоглобулин	?	Миелома, некроз, цирроз, ревматизм
Интерфероны	противовирусная	Вирусные инфекции

Ферменты крови. Принципы энзимодиагностики.

Ферменты крови

секреторные
(система свертывания крови)

экскреторные
(лейцинаминопептидаза)

индикаторные
1. щелочная фосфатаза
2. креатинкиназа и др.

ЩФ
- печень → *холестаз, цирроз, гепатит, опухоли*
- кости → *остеомаляция, рахит, остеомиелит*
- кишечный эпителий → *воспалительные процессы*

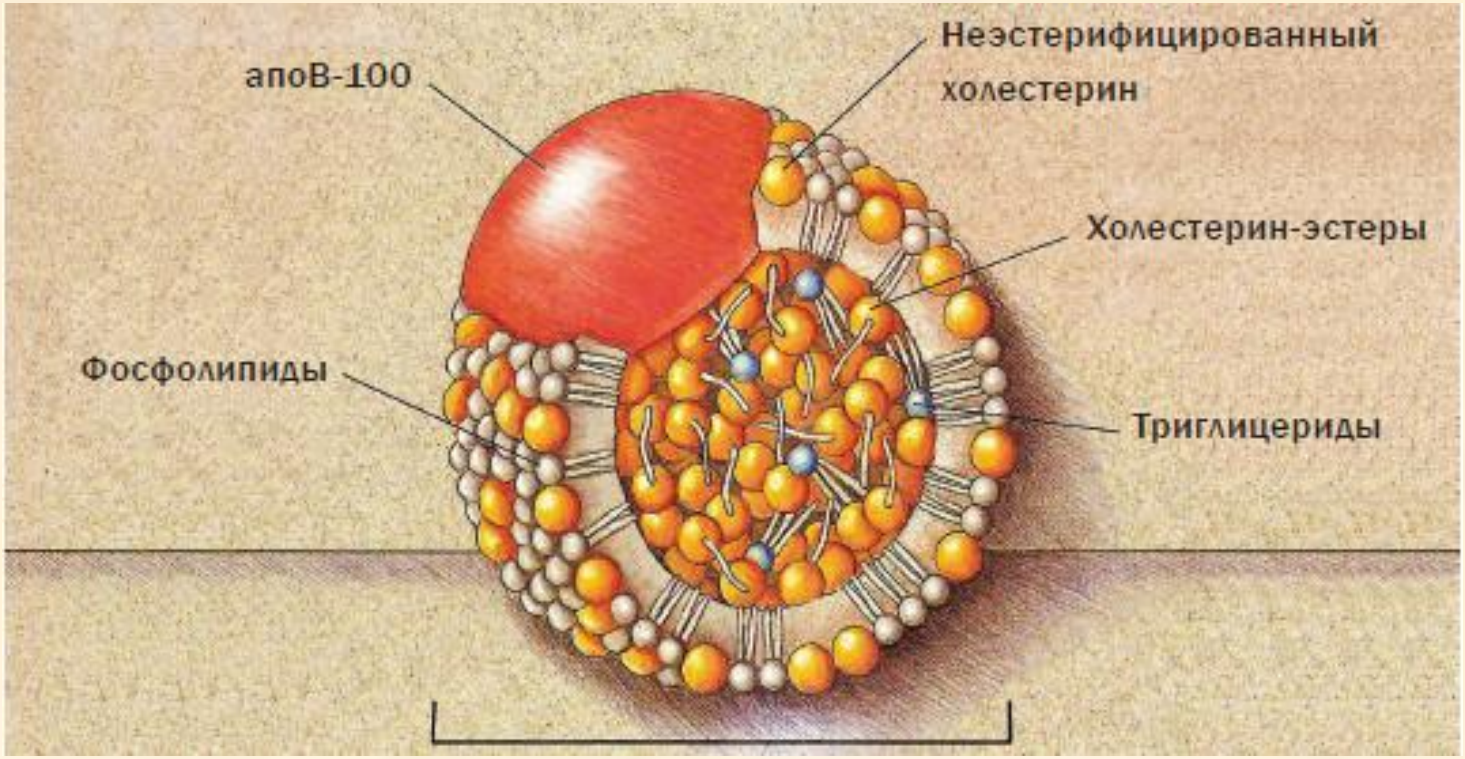
→ **кровь**

КК
- мышцы → *полиомиозит, травмы, дистрофия*
- мозг → *эпилепсия*
- сердце → *инфаркт*

→ **кровь**

ЛИПОПРОТЕИНЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ.

Строение ЛП – частицы (по А. Климову и Н. Никульчевой)



Функции основных апо(липо)протеинов

Апо(липо)протеин	Функция
A-I	Структурная (в ЛПВП), кофактор лецитин-холестерол-ацилтрансферазы
AII	Структурная (в ЛПВП), в высоких концентрациях – ингибитор триглицеринлипазы
B-100	Структурная (в ЛПНП и ЛПОНП), связывание с рецепторами
B-48	Структурная (в хиломикронах)
CII	Активатор липопротеинлипазы
CIII	Ингибитор липопротеинлипазы
E	Связывание ЛПНП с рецепторами

Классификация ЛП

Липопротеин	Плотность (г/мл)	Ср. диаметр (нм)	Источник	Основная функция
ХМ	**≤ 0,95**	500	Кишечник	Транспорт экзогенных триглицеринов, транспорт в печень жирорастворимых vit и холестерола пищи
ЛПОНП	**0,96-1,006**	43	Печень	Транспорт эндогенных триглицеринов
ЛППП	**1,007-1,019**	27	Катаболизм ЛПОНП	Предшественник ЛПНП
ЛПНП	**1,02-1,063**	22	Катаболизм ЛПОНП через ЛППП	Транспорт холестерола
ЛПВП	**1,064-1,21**	8	Печень, кишечник, катаболизм ХМ через ЛПОНП	Обратный транспорт холестерола из стареющих клеток в печень

Относительное содержание липидов и апо(липо)протеинов в ЛП

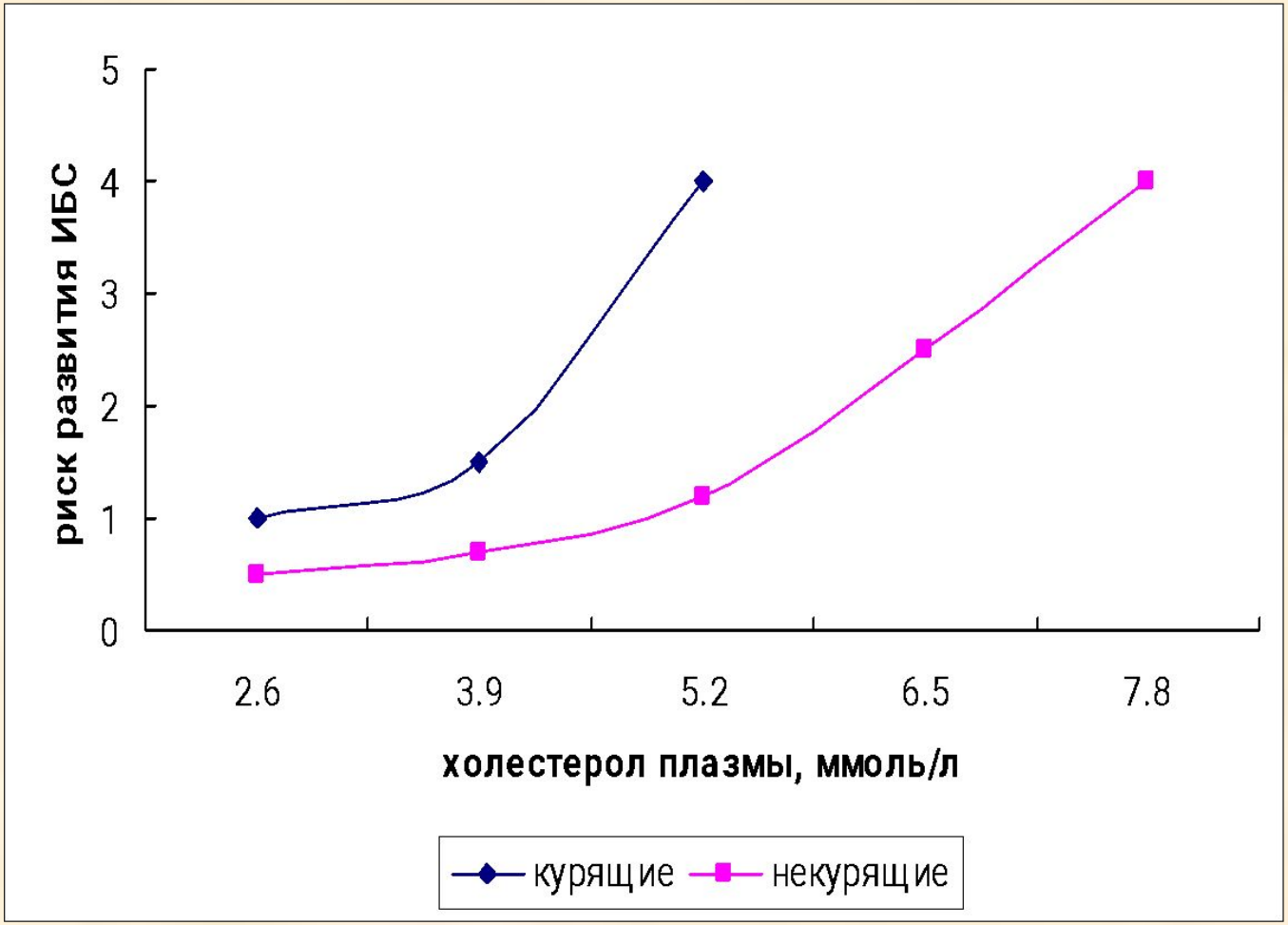
ЛП	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Триглицерины	90%	65%	20%	5%	5%
Холестерол	5%	15%	25%	50%	20%
Фосфолипиды	4%	10%	35%	25%	25%
Белок	1%	10%	20%	20%	50%
Основные апо(липо)-протеины	E, A, C, B-48	B-100, C,E	B-100, E	B-100	A,C,E

Классификация типов гиперлипопротеинемии (по ВОЗ)

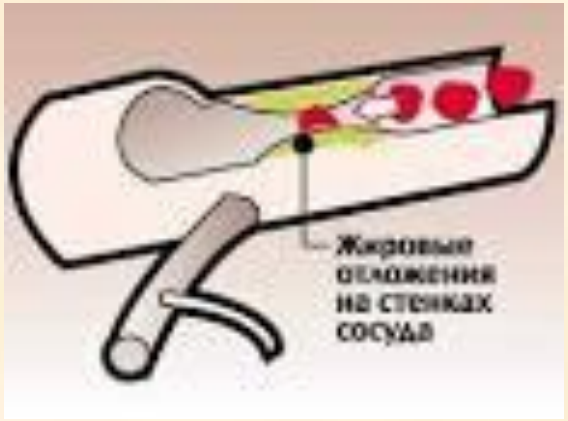
Название	Характеристика	Проявление
I. Гиперхиломикронемия	Высокое содержание ХМ и ТГ	Ксантоматоз
IIa. Гипер-β-липопротеинемия с высоким содержанием ЛПНП	Высокое содержание холестерола в плазме крови	Атеросклероз, ИБС
IIb. Гипер-β-липопротеинемия с высоким содержанием ЛПНП и ЛПОНП	Высокое содержание холестерола и ТГ в плазме крови	Атеросклероз, ИБС
III. Дис-β-липопротеинемия	Появление “флотирующих” β-липопротеинов	Атеросклероз
IV. Гиперпре-β-липопротеинемия	Высокое содержание ЛПОНП, повышенный уровень холестерола	Диабет, ИБС, ожирение
V. Гиперпре-β-липопротеинемия и гиперхиломикронемия	Высокое содержание ЛПОНП и ХМ	Ксантоматоз, диабет

Атеросклероз

Повышенная концентрация холестерола в крови – главный фактор риска развития атеросклероза:



ОДНАКО …



Коэффициент атерогенности:

К= (холестерол ЛПНП + холестерол ЛПОНП) / холестерол ЛПВП

В клинической практике:

К = (общий холестерол – холестерол ЛПВП) / холестерол ЛПВП

Некоторые физиологические и внешние влияния на уровень липопротеинов плазмы

Фактор	холестерол ЛПВП	холестерол ЛПНП	ТГ
Пол	Ж>М	Ж=М	Ж<М
Возраст	немного ↑ у Ж	↑	↑
Высокое содержание ПНЖК в рационе	0 или ↓	↓	0 или ↓
Физ. нагрузка	↑	↓	↓
Ожирение	↓	0	↑
Алкоголь	↑	0	↑
Экзогеные эстрогены	↑	↓	↑

Содержание и особенности обмена железа в организме

Железо
(около 4 г)

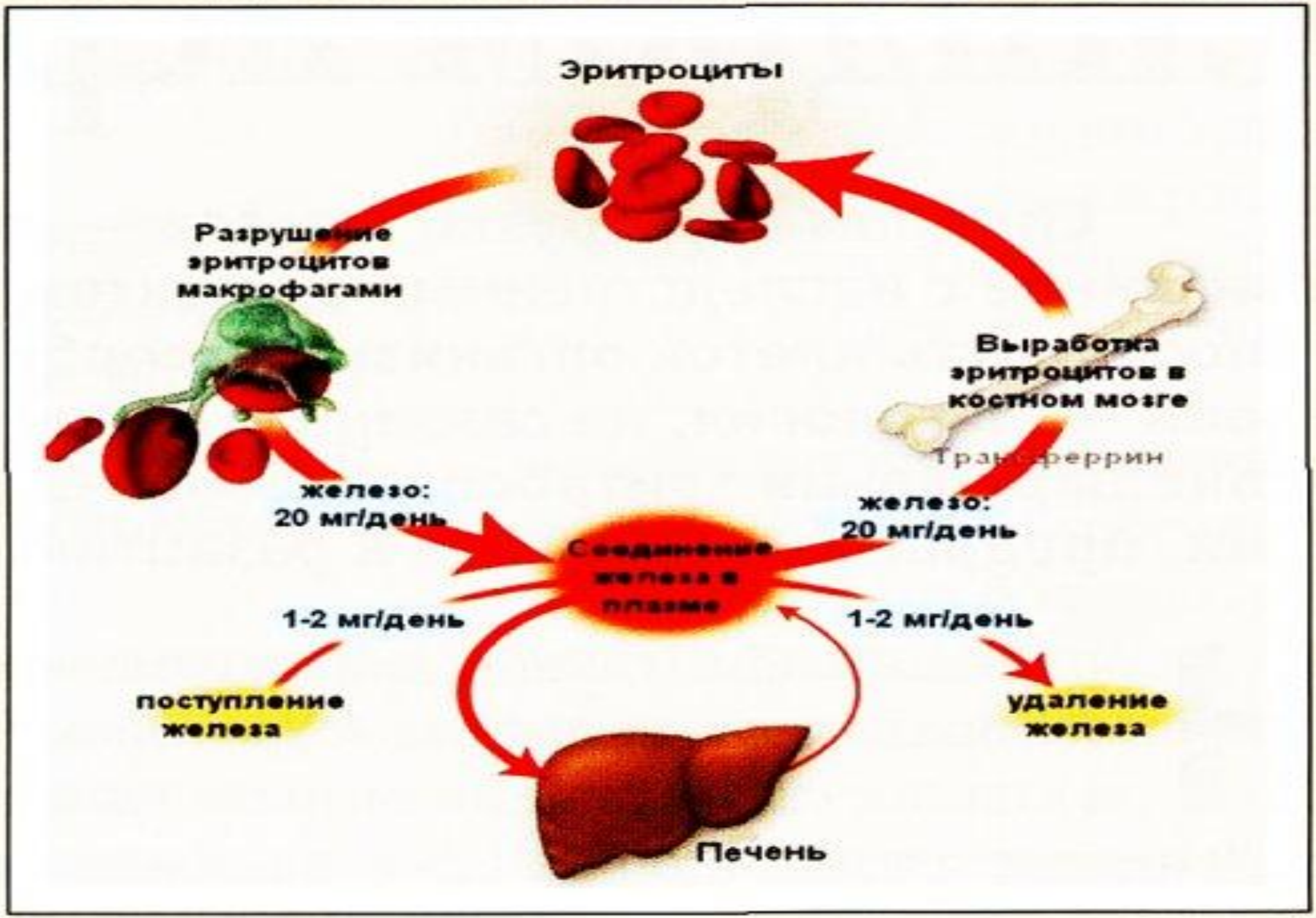
Трансферрин
(около 4 мг)

Селезенка, печень, костный мозг
(около 1 г)

Гемоглобин крови
(около 2 г)

Миоглобин, гемопротеины
(около 1 г)

Рисунок 1. Нормальный обмен железа в организме



Всасывание и транспорт железа в организме

Пища
(20 мг/сутки)

Тонкий кишечник

Fe^{3+} → Fe^{2+}

Vit C +

фосфаты,
оксалаты,
фитиковая кислота -

Кровь

Трансферрин

Ферритин

Гемосидерин

Абсолютный и относительный дефицит железа

Снижение поступления

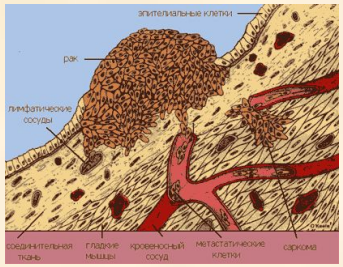
Нарушение всасывания

Увеличение потерь

Абсолютный дефицит

Инфекции

Онкология



Хронические воспалительные заболевания

Относительный дефицит

Отравление железом

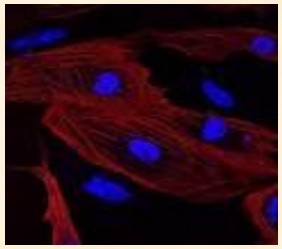
Железная посуда

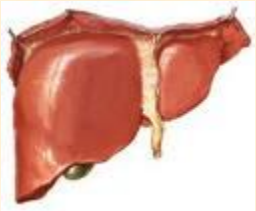
Парентеральное введение

Избыточное содержание железа

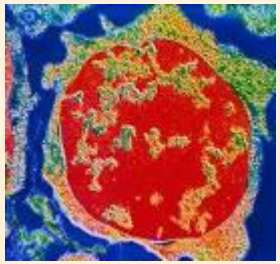
Фиброз печени

Повреждение миокарда





ГЕМОГЛОБИН



глобин

гем

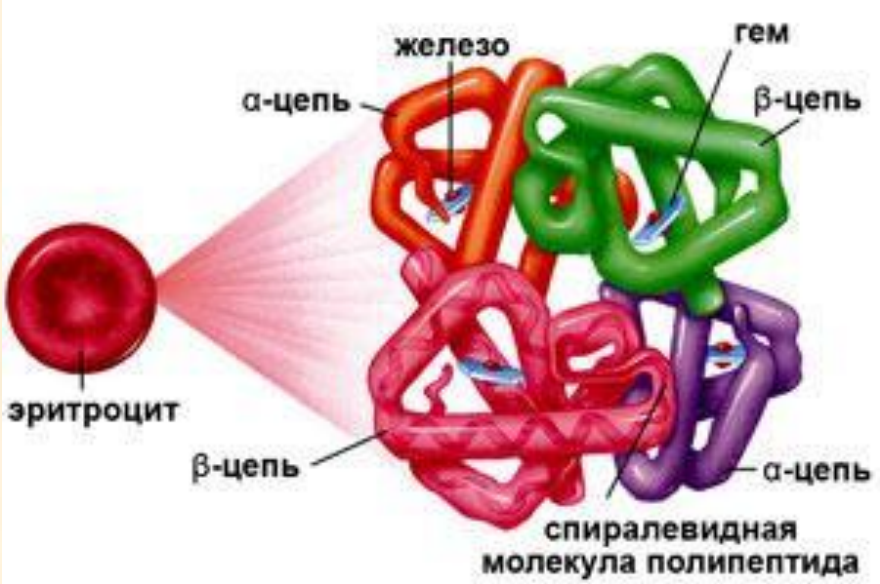
железо

протопорфирин IX

HbA_1 (2α+2β)

HbA_2 (2α+2δ)

HbF (2α+2γ)



ЖЕЛЕЗО- ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ (ЖДА)

Неполноценная диета

Повышенная потребность в железе

Нарушение всасывания железа

Внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией

Хроническая потеря крови

Распространенность ЖДА

Дети (0-4 лет)	20,1-39,0%
Дети (5-14 лет)	5,9-48,1%
Беременные женщины	22,7-52,0%
Женщины	10,3-42,3%
Мужчины (15-59 лет)	4,3-30,0%
Мужчины (старше 60 лет)	12,0-45,2%

“Вода, в которой заржавели железные мечи, обладает целебными свойствами”

Т. Сиденам
17 в.

“Минеральная вода с повышенным содержанием железа весьма эффективна при лечении больных хлорозом”

К. Лимери,
1813 г.

“Железо входит в состав крови. Его дефицит является наиболее частой причиной хлороза”

Т. Блауд
1832 г.

“Сульфат железа – весьма действенное средство от хлороза”

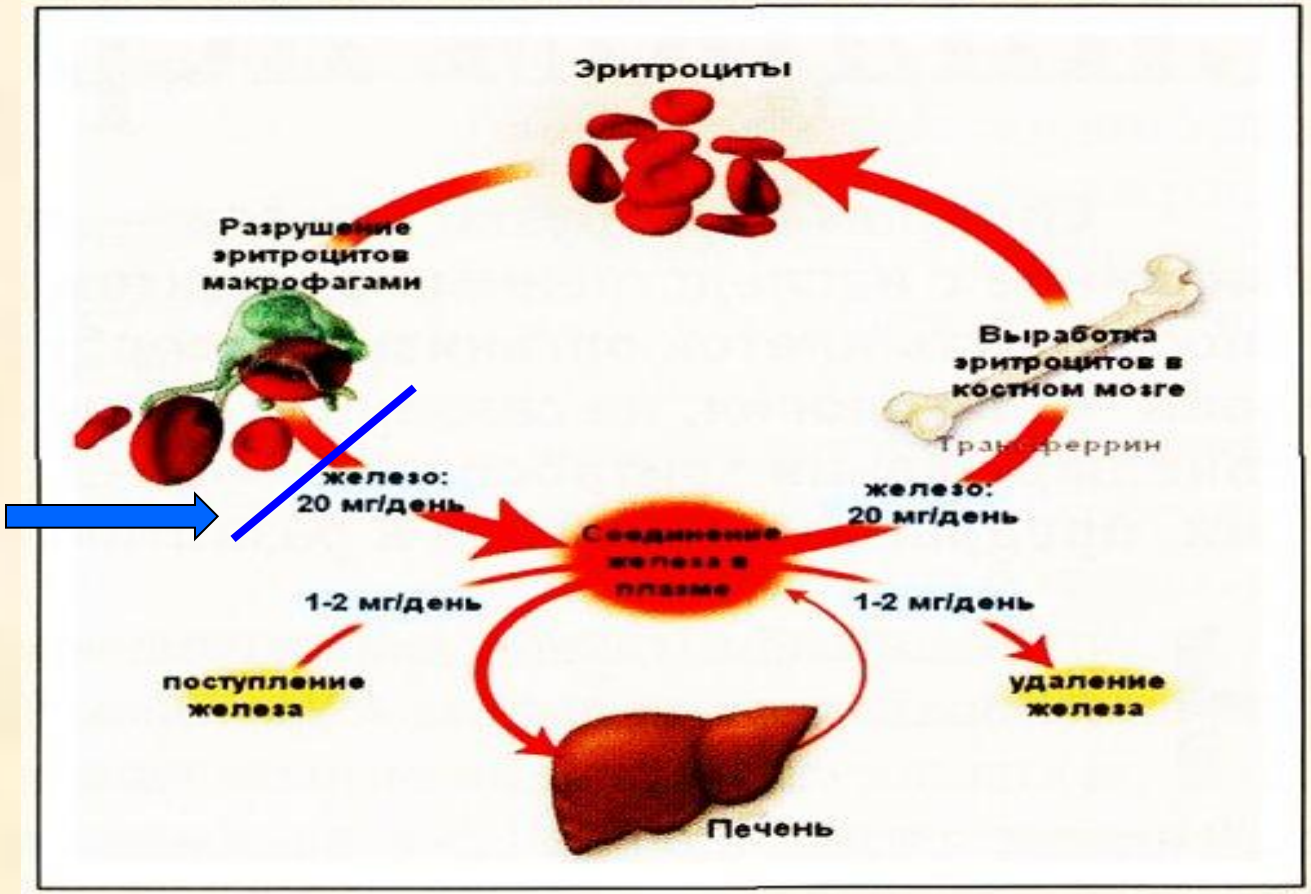
Дж. Уипл, Дж. Майнот,
У. Мерфи, 1934 г.

Нобелевская премия за “открытия, связанные с лечением печенью при заболевании анемией”

Анемии при хронических заболеваниях

- Хронические инфекции легких, почек, грибковые заболевания
- Опухоли
- ИБС
- Хронические невоспалительные заболевания

Рисунок 1. Нормальный обмен железа в организме



Анемии, связанные с нарушением синтеза порфиринов (порфирии)

глицин

сукцинил-КоА

АЛК-синтаза

АЛК

ПБК-синтаза

ПБК

гидроксиметилбилан

неферм.

уропорфириноген I

УПГ-декарбоксилаза

копропорфириноген I

Наследственная эритропоэтическая

уропорфириноген III косинтаза

уропорфириноген III

УПГ-декарбоксилаза

копропорфириноген III

КПГ III-оксидаза

протопорфириноген IX

ППГ-оксидаза

протопорфирин IX

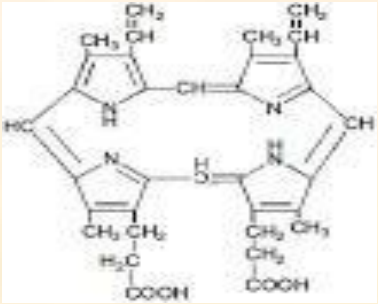
Феррохелаза + Fe^{2+}

гем

Наследственная пиридоксин-дефицитная

Вторичная пиридоксин-дефицитная

Анемия, вызванная дефицитом Cu



Общая характеристика факторов свертывания крови

Факторы плазмы крови:

Фактор I - фибриноген
Фактор II – протромбин
Фактор III – тканевой фактор (тканевой тромбопластин)
Фактор IV – ионы кальция
Фактор V – проакцелерин ← парагемофилия
Фактор VII – проконвертин
Фактор VIII – антигемофильный глобулин А ← гемофилия А
Фактор IX - антигемофильный глобулин В ← гемофилия В
Фактор X – фактор Стюарта-Прауэра
Фактор XI – фактор Розенталя
Фактор XII – фактор Хагемана
Фактор XIII – фибрин-стабилизирующий фактор

Факторы тромбоцитов:

Фактор 1 – проакцелерин
Фактор 3 – фактор, способствующий образованию тромбина из протромбина
Фактор 4 – антигепариновый фактор (фактор агрегации тромбоцитов)
Фактор 8 – тромбостенин (фактор ретракции фибрина)

“Внешний” путь свертывания крови

Повреждение тканей → Ф III

Ф VII → Ф VII a

[Ф VII a, Ca, ф.3, ф. III]

Ф X → Ф Xa

Ф Va ← Ф V

[Ф X a, Ca^{2+}, ф.3, ф. Va]

протромбин → тромбин

фибриноген → фибрин-мономер

Ca^{2+} ↓ ← Ф VIII a ← Ф VIII

фибрин-полимер

Ф 8 ↓ АТФ

ретрагированный фибрин

“Внутренний” путь свертывания крови

контакт крови с поврежденной поверхностью сосуда → Ф XII → Ф XIIa → агрегация, нарушение целостности мембран тромбоцитов → Ф 3

Ф XIIa → Ф XI → Ф XI a → Ф IX → Ф IXa

Ф IXa → Ф VIII → Ф VIIIa → [Ф VIII a, Ca^{2+}, ф.3, ф. XIIIa]

[Ф VIII a, Ca^{2+}, ф.3, ф. XIIIa] → Ф X → Ф Xa

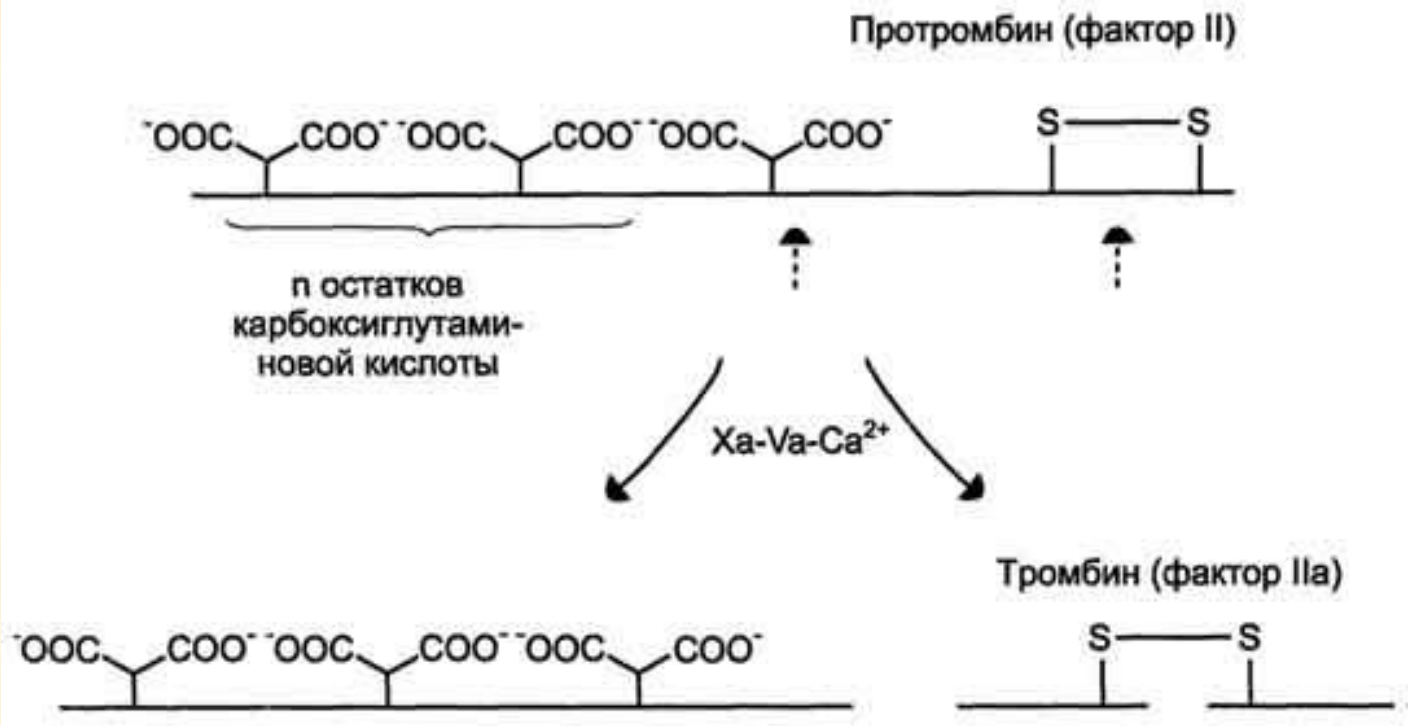
Ф Xa → Ф V → Ф Va → [Ф X a, Ca^{2+}, ф.3, ф. Va]

[Ф X a, Ca^{2+}, ф.3, ф. Va] → протромбин → тромбин → фибриноген → фибрин-мономер

Ф VIII → Ф VIII a → Ca^{2+} → фибрин-полимер

фибрин-полимер → Ф 8, АТФ → ретрагированный фибрин

Механизм образования тромбина



Проферменты II, VII, IX, X содержат остатки γ-карбоксиглутаминовой кислоты, образующиеся в результате посттрансляционой модификации в ЭР гепатоцитов в присутствии карбоксилазы и ее кофермента – дигидрохинона витамина К.

Фибринолиз. Фибринолитическая система.

плазминовое звено

тканевые лизокиназы,
стрептокиназы

↓

проактиватор плазмина
крови

↓

активатор плазмина

урокиназа,
трипсин,
тканевой
активатор

Плазминоген
(фибринолизиноген,
профибринолизин)

↓

плазмин

неплазминовое звено

фибринолитические
компоненты
лейкоцитов,
тромбоцитов,
эритроцитов

фибрин

↓

продукты распада фибрина

Ингибиторы фибринолиза

(по Г. В. Андреенко, 1979 с модификациями)

тканевые лизокиназы, стрептокиназы

↓ ← антистрептокиназа

проактиватор плазмина крови

↓

активатор плазмина

урокиназа, трипсин, тканевой активатор

↘ ↙

Плазминоген (фибринолизиноген, профибринолизин)

антиурокиназа, высокомолекулярный ингибитор активатора плазминогена

↓ ← ингибитор активации

α_2-антиплазмин
α_2-макроглобулин
α_2-антитрипсин
антитромбин III
C_1-инактиватор
интер-α-антитрипсин

плазмин

↓ ← кислотолабильный ингибитор фибринолиза

фибрин

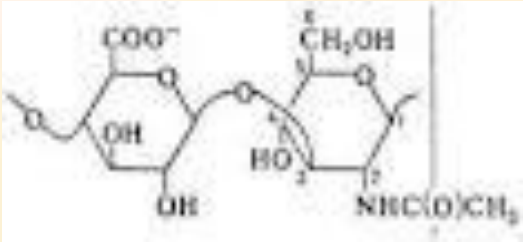
↓

продукты распада фибрина (антиполимеразное, антитромбиновое и антитромбопластиновое действие)

ДВС-синдром

Влияние гепарина на процесс свертывания крови. Антикоагулянтная терапия.

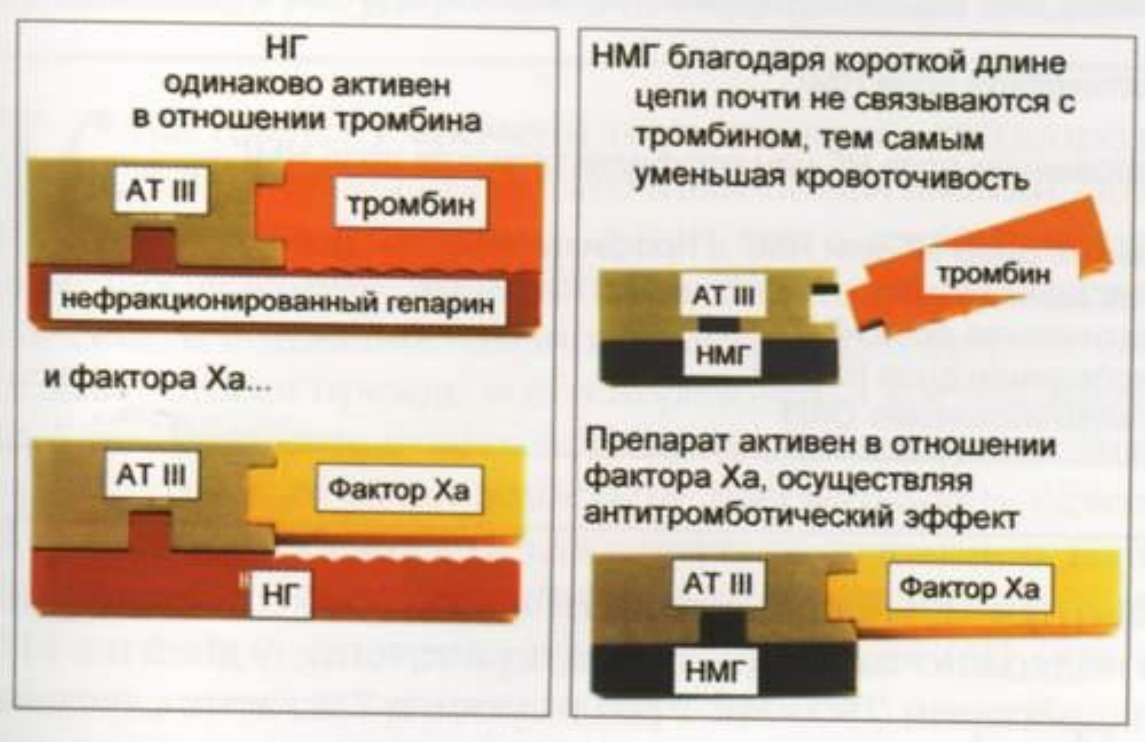
1. Антикоагулянты прямого действия



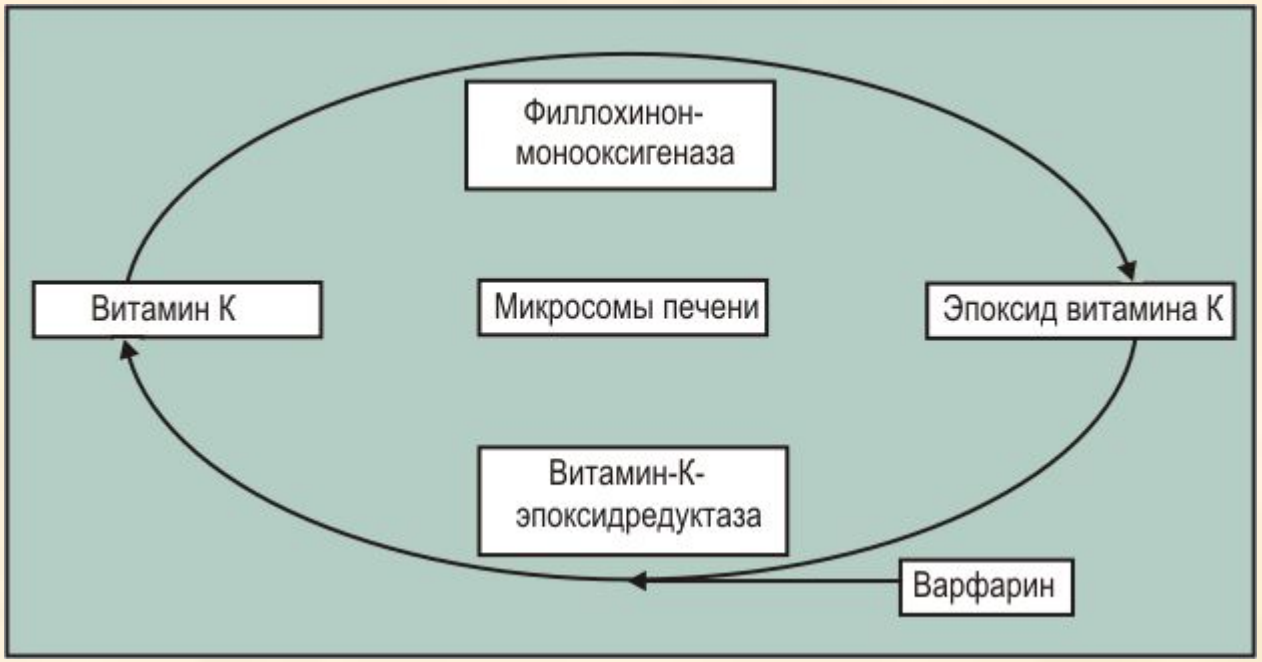
гепарин

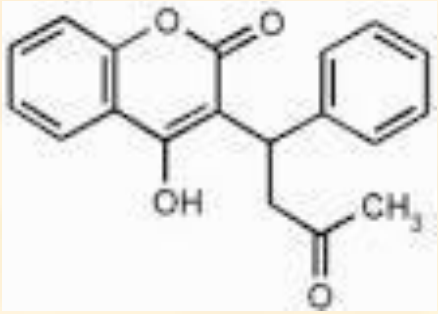
1. Ингибирование образования тромбина, усиление его распада
2. Блокировка активности факторов IIa, Xa, IXa, XIIa
3. Активация образования ингибитора тканевого фактора

Низкомолекулярные гепарины: “фрагмин”, “надропарин”, “эноксипарин”



2. Антикоагулянты непрямого действия





варфарин

Нарушение vit K-зависимого карбоксилирования факторов II, VII, IX, X

⇓

Падение Ca^{2+}-связывающей способности, невозможность конформационных изменений

⇓

Отсутствие активности

Препараты дефибринирующего действия

Анкрод

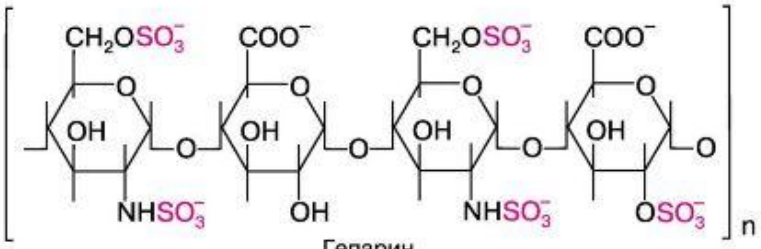
фибриноген → **фибрин-мономеры**

пептид А

лизис

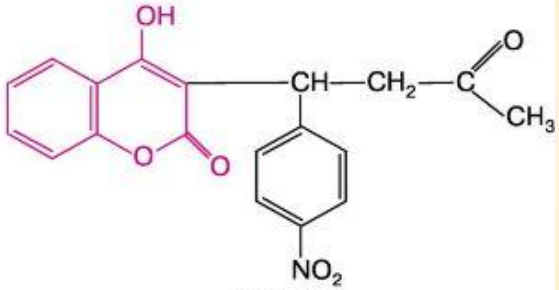
Химические структуры некоторых веществ, влияющих на свертываемость крови и фибринолиз

Антикоагулянты

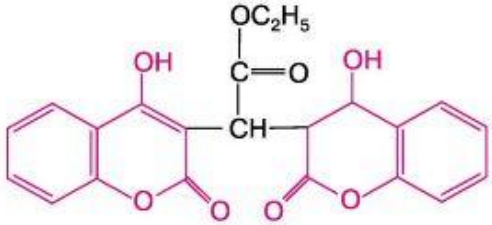


Гепарин

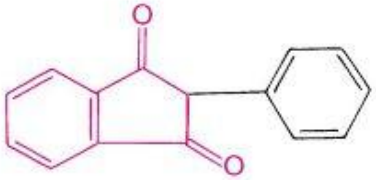
Варфарин



Синкумар



Неодикумарин



Фенилин

Антифибринолитическое средство

$H_2N—(CH_2)_5—COOH$

Кислота аминокапроновая