

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	10
Предисловие.....	12
Глава 1. Белки и белковые фракции.....	15
1.1. Обмен белков.....	15
1.2. Общий белок.....	19
1.3. Альбумин.....	21
1.4. Белковые фракции.....	22
1.5. Специфические белки.....	26
1.5.1. Кислый α -1-гликопротеин.....	29
1.5.2. α -1-Антитрипсин.....	29
1.5.3. α -2-Макроглобулин.....	31
1.5.4. Белок сывороточного амилоида А.....	32
1.5.5. Витамин-А-связывающий белок.....	33
1.5.6. Ретинол-связывающий протеин 4.....	34
1.5.7. Гаптоглобин.....	36
1.5.8. С-реактивный белок.....	37
1.5.9. С-реактивный белок ультрачувствительный.....	40
1.5.10. Цистатин С.....	41
1.5.11. Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.....	42
1.5.12. Церулоплазмин.....	45
1.5.13. Прокальцитонин.....	48
1.5.14. Пресептин.....	51
1.5.15. Литостатин.....	53
1.6. Маркеры белковой недостаточности.....	54
1.7. Азотистый обмен.....	58
1.7.1. Мочевина и креатинин.....	59
1.7.2. Причины изменения концентрации мочевины.....	62
1.7.3. Причины изменения концентрации креатинина.....	66
1.7.4. Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева).....	70
1.7.5. Мочевая кислота.....	75
1.7.5.1. Метаболизм мочевой кислоты.....	76
1.7.5.2. Гиперурикемия и подагра.....	77
1.7.5.3. Гипоурикемия.....	81

1.7.6. Аммиак	81
1.7.7. Гомоцистеин	82
1.7.8. Азотистый баланс	90
Глава 2. Глюкоза и метаболиты углеводного обмена	93
2.1. Метаболизм глюкозы	93
2.2. Основные механизмы поддержания нормального уровня глюкозы в крови	96
2.3. Причины патологических изменений уровня глюкозы в крови	101
2.3.1. Сахарный диабет	102
2.3.1.1. Диагностика сахарного диабета	103
2.3.1.1.1. Исследование глюкозы в крови	104
2.3.1.1.2. Глюкозотолерантный тест	106
2.3.1.1.3. Исследование мочи на глюкозурию	106
2.3.1.1.4. Гликозилированный гемоглобин	107
2.3.1.1.5. Критерии диагностики сахарного диабета	111
2.3.1.2. Осложнения сахарного диабета и их лабораторный мониторинг	116
2.3.1.2.1. Фруктозамин	118
2.3.1.2.2. Гликемический профиль	119
2.3.1.2.3. Кетоновые тела	119
2.3.1.2.4. D-3-гидроксибутират	120
2.3.1.2.5. Альбумин в моче (микроальбуминурия)	121
2.3.2. Гипогликемия	126
2.4. Глюкоза в спинномозговой жидкости	128
2.5. Молочная кислота (лактат)	128
2.6. Пировиноградная кислота	129
2.7. 2,3-Дифосфолицерат	130
Глава 3. Холестерин, триглицериды и липопротеины	131
3.1. Функции холестерина, триглицеридов и липопротеинов	131
3.2. Классификация липопротеинов	132
3.3. Метаболизм липопротеинов	134
3.4. Рекомендуемые величины уровня холестерина и триглицеридов в крови	137
3.5. Электрофоретический анализ липопротеинов	139
3.6. Типирование дислиппротеинемий	140
3.7. Последствия повышения уровня холестерина и/или триглицеридов в крови	141
3.8. Причины повышения уровня холестерина и/или триглицеридов в крови	143

3.9. Апо-А-1-протеин	145
3.10. Апо-В-протеин	146
3.11. Апо-С-протеин	146
3.12. Апо-Е-протеин	147
3.13. Липопротеин (а)	148
3.14. Свободные жирные кислоты	151
Глава 4. Ферменты и изоферменты	153
4.1. Структура и функции ферментов	153
4.2. Маркеры нарушений функций печени (функциональные пробы печени)	156
4.2.1. Аспаргатаминотрансфераза	160
4.2.2. Аланинаминотрансфераза	161
4.2.3. Лактатдегидрогеназа	165
4.2.4. Сорбитолдегидрогеназа	166
4.2.5. Глутаматдегидрогеназа	167
4.2.6. Щелочная фосфатаза	168
4.2.7. 5-Нуклеотидаза	170
4.2.8. Лейцинаминопептидаза	171
4.2.9. γ -Глютамилтранспептидаза	172
4.2.10. Холинэстераза	174
4.3. Маркеры повреждения поджелудочной железы	175
4.3.1. α -Амилаза в сыворотке и моче	177
4.3.2. Панкреатическая α -амилаза	179
4.3.3. Липаза	180
4.3.4. Трипсин	182
4.3.5. Панкреатическая эластаза-1 в сыворотке	183
4.3.6. Панкреатическая эластаза-1 в кале	184
4.3.7. Фосфолипаза А2	185
4.4. Маркеры повреждения миокарда	187
4.4.1. Общая креатинкиназа	191
4.4.2. МВ-фракция креатинкиназы	193
4.4.3. Массовая концентрация МВ-фракции креатинкиназы	195
4.4.4. Миоглобин	197
4.4.5. Кардиальный белок, связывающий жирные кислоты	197
4.4.6. Изофермент лактатдегидрогеназа 1	198
4.4.7. Тропонин Т	199
4.4.8. Тропонин I	203

4.4.9. Высокочувствительный тропонин	204
4.4.10. Растворимый рецептор ST2	210
4.5. Изменения активности ферментов при некоторых формах патологии	211
4.5.1. Костная щелочная фосфатаза	211
4.5.2. Интестинальная (кишечная) щелочная фосфатаза	213
4.5.3. Кислая фосфатаза	213
4.5.4. Простатическая фракция кислой фосфатазы	214
4.5.5. Непростатическая фракция кислой фосфатазы	215
4.5.6. Ангиотензинпревращающий фермент	215
Глава 5. Пигментный обмен, обмен гемма и порфиринов	216
5.1. Пигментный обмен	216
5.1.1. Общий билирубин	219
5.1.2. Прямой билирубин	224
5.1.3. Непрямой билирубин	224
5.1.4. Желчные кислоты	226
5.2. Порфириновый обмен	227
5.2.1. Порфирии	230
5.2.2. Методы диагностики	234
5.2.3. Диагностика порфирий	236
Глава 6. Биохимические маркеры повреждения тканей	244
6.1. Маркеры повреждения мозговой ткани	244
6.1.1. Показатели степени гипоксии головного мозга	245
6.1.2. Ферменты спинномозговой жидкости	246
6.1.3. Белок S-100	248
6.1.4. Основной белок миелина	250
6.2. Маркеры повреждения соединительной ткани	251
6.2.1. Проколлаген III пептид	254
6.2.2. Гиалуроновая кислота	254
6.3. Маркеры повреждения хрящевой ткани	258
6.3.1. Кератансульфат	259
6.3.2. Хрящевой олигомерический матричный белок	259
6.4. Маркеры эндогенной интоксикации	261
6.4.1. Молекулы средней массы	265
6.4.2. Диеновые конъюгаты	267
6.4.3. Малоновый диальдегид	267
6.4.4. 8-Гидрокси-2-дезоксигуанозин	268

6.4.5. Общая антиоксидантная активность плазмы.	269
6.4.6. Глутатионпероксидаза.	270
6.4.7. Глутатион.	271
6.4.8. Супероксиддисмутаза.	272
6.4.9. Коэнзим Q10.	274
6.4.10. Карнозин.	275
Глава 7. Водно-электролитный обмен	276
7.1. Баланс воды в организме	276
7.2. Регуляция водного баланса	277
7.3. Регуляция баланса натрия.	281
7.4. Лабораторные показатели, характеризующие состояние водного баланса	285
7.5. Синдромы нарушений водного баланса.	288
7.5.1. Синдромы дегидратации	291
7.5.2. Синдромы гипергидратации	293
7.6. Гомеостаз натрия	296
7.6.1. Гипонатриемия	296
7.6.2. Гипернатриемия	308
7.6.3. Натрий в эритроцитах.	311
7.6.4. Натрий в спинномозговой жидкости.	312
7.6.5. Натрий в моче	313
7.7. Гомеостаз калия	314
7.7.1. Гипокалиемия	315
7.7.2. Гиперкалиемия	317
7.7.3. Калий в эритроцитах	320
7.7.4. Калий в спинномозговой жидкости.	322
7.7.5. Калий в моче.	322
7.8. Гомеостаз кальция.	323
7.8.1. Гипокальциемия.	328
7.8.2. Гиперкальциемия.	330
7.8.3. Кальций в моче	333
7.8.4. Оксалаты в моче	336
7.9. Гомеостаз неорганического фосфора	337
7.9.1. Гипофосфатемия	339
7.9.2. Гиперфосфатемия.	341
7.9.3. Неорганический фосфор в моче	341
7.10. Гомеостаз магния.	342

7.10.1. Гипомагниемия	343
7.10.2. Гипермагниемия	346
7.11. Гомеостаз хлора	346
7.11.1. Гипохлоремия	348
7.11.2. Гиперхлоремия	349
7.11.3. Хлор в спинномозговой жидкости.	349
7.11.4. Хлор в моче.	349
7.12. Осмотический гомеостаз	351
7.12.1. Типовые нарушения осмотического гомеостаза	353
7.12.1.1. Нарушения, связанные с увеличением содержания основных осмотически активных веществ в плазме.	354
7.12.1.2. Нарушения, не связанные с увеличением содержания основных осмотически активных веществ в плазме.	358
7.12.1.3. Нарушения, связанные с водным дисбалансом	359
7.12.1.4. Смешанные нарушения осмобаланса	360
7.12.2. Клиническое применение осмометрии	360
7.13. Коллоидно-онкотическое состояние	363
7.14. Кислотно-основное состояние	366
7.14.1. Газы крови.	367
7.14.2. Регуляция кислотно-основного состояния	370
7.14.3. Показатели кислотно-основного состояния	379
7.14.4. Формы нарушений кислотно-основного состояния	380
7.14.4.1. Дыхательный (респираторный) ацидоз	382
7.14.4.2. Дыхательный (респираторный) алкалоз	383
7.14.4.3. Метаболический ацидоз	384
7.14.4.4. Метаболический алкалоз	389
7.14.4.5. Смешанные нарушения КОС	391
7.14.5. Формы нарушений обмена газов	393
Глава 8. Обмен железа.	406
8.1. Железо сыворотки	410
8.2. Общая железосвязывающая способность сыворотки	411
8.3. Трансферрин	412
8.4. Ферритин	414
8.5. Растворимый рецептор трансферрина	415
8.6. Состояния, связанные с недостатком и избытком железа в организме	417
8.6.1. Железодефицитная анемия	418
8.6.2. Анемия при хронических заболеваниях	423
8.6.3. Избыточное накопление железа	424

Глава 9. Витамины	427
9.1. Витамин А	427
9.2. Витамин В ₁	430
9.3. Витамин В ₂	431
9.4. Витамин В ₆	432
9.5. Витамин В ₁₂	433
9.6. Фолиевая кислота	437
9.7. Витамин Е	439
9.8. Витамин К	441
9.9. Витамин С	442
9.10. Витамин РР	444
Глава 10. Микроэлементы	447
10.1. Медь	447
10.2. Цинк	453
10.3. Кобальт	456
10.4. Марганец	456
10.5. Хром	458
10.6. Молибден	459
10.7. Ванадий	460
10.8. Селен	461
10.9. Кремний	462
10.10. Никель	463
10.11. Алюминий	464
10.12. Йод	465
Приложение	467
Референтные величины лабораторных показателей	467
Референтные величины лабораторных показателей. Спинномозговая жидкость	481
Референтные величины лабораторных показателей. Моча	482
Список литературы	490
Предметный указатель	499

Глава 1

Белки и белковые фракции

Белки представляют собой высокомолекулярные азотсодержащие полипептиды, состоящие из более чем 20 видов α -аминокислот. Условной границей между крупными полипептидами и белками является молекулярная масса 8000–10 000. К белкам относятся соединения, имеющие молекулярную массу более 10 000. Различают простые и сложные белки. Простые белки содержат только аминокислоты, а сложные — еще и неаминокислотные компоненты: гем, производные витаминов, липидные или углеводные компоненты. Белки играют центральную роль в процессах жизнедеятельности клеток (например, ферменты) и в формировании клеточных структур.

1.1. ОБМЕН БЕЛКОВ

Все белки организма непрерывно обновляются. Даже при состоянии внешнего покоя осуществляется два противоположно направленных процесса — синтез и распад белка.

Процессы синтеза и распада белков включают целый ряд сложнейших химических превращений, регулируемых разнообразными нейроэндокринными факторами. Важнейшими из них являются состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем.

Белки в организме человека синтезируются из аминокислот. Они образуются из белков, поступающих с пищей, белка организма (под действием внутриклеточных протеолитических ферментов) путем биосинтеза их друг из друга, а также жирных кислот и других соединений.

Белки плазмы — это белки, которые содержатся в своей наивысшей концентрации в плазме крови и осуществляют свои основные функции именно в плазме, а не в органах-мишенях. Плазма крови человека содержит более 1000 различных видов белков, различающихся по происхождению и функциям. Основными белками плазмы крови являются альбумины, различные фракции глобулинов, фибриноген, липопротеины, гликопротеины и металлопротеины. Вместе с неорганическими ионами, глюкозой и другими низкомолекулярными веществами они образуют специфическую коллоидную систему с особыми физико-химическими свойствами.

Из 9–10% сухого остатка плазмы крови на долю белков приходится 6,5–8,5%.

Многие белки крови синтезируются в печени, плазматические клетки и лимфоциты синтезируют иммуноглобулины, макрофаги — белки системы комплемента. Пассивная потеря белков с низкой молекулярной массой происходит через почечные клубочки и стенку кишечника. Часть из этих белков подвергается реабсорбции либо непосредственно через клетки почечных канальцев, либо после переваривания в кишечнике. Большинство белков плазмы после их захвата путем пиноцитоза (поглощения) катаболизируется в клетках эндотелия капилляров или мононуклеарных фагоцитах. На скорость синтеза белков в организме человека оказывают влияние количество белка, поступающего с пищей, его усвоение в желудочно-кишечном тракте, потери в результате кровотечений, с раневым отделяемым, при диареях и протеинуриях.

Концентрация белков в плазме крови зависит от соотношения между скоростью их синтеза и выведения из организма, а также объема распределения (то есть объема циркулирующей крови).

Обычно в лабораторию для исследования доставляют кровь, взятую без антикоагулянта. После ее центрифугирования получают сыворотку, которую подвергают анализу. Отличие сыворотки от плазмы состоит в том, что первая не содержит фибриноген, так как в отсутствие антикоагулянта в пробирке кровь сворачивается, при этом фибриноген превращается в фибрин, который служит основой сгустка.

Сыворотка крови содержит альбумин, α -, β - и γ -глобулины. Альбумин составляет более половины белковых компонентов сыворотки крови. Он обладает значительным сродством к воде и более, чем остальные белки, участвует в поддержании коллоидно-онкотического давления. Альбумин регулирует водно-электролитный обмен также путем фиксации примерно 50% кальция сыворотки крови, что способствует установлению динамического равновесия между связанной формой кальция и его ионизированной (свободной) формой. К α - и β -глобулинам относятся:

- 1) белки с ферментными свойствами;
- 2) белки, принимающие участие в свертывании крови (антигемофильный глобулин, протромбин);
- 3) белки, связывающие металлы, — церулоплазмин, трансферрин;
- 4) белки, связанные с липидами;
- 5) белки, связанные с углеводами.

Белки, относящиеся к γ -глобулинам, являются по своей сущности антителами (агглютинины, антистрептолизины, криоглобулины и др.), которые составляют основу гуморального иммунитета. В связи с этим снижение уровня γ -глобулинов в сыворотке крови свидетельствует о понижении устойчивости организма к различным инфекциям. Синтез γ -глобулинов осуществляется в лимфоцитах лимфатических узлов и плазматических клетках.

Физиологическая роль белков крови многогранна. Классификация белков плазмы крови приведена в табл. 1.1. В целом белки выполняют следующие функции:

- поддерживают коллоидно-онкотическое давление, сохраняя нужный объем крови, связывая воду и задерживая ее, не позволяя ей выходить из кровеносного русла;
- принимают участие в процессах свертывания крови;
- поддерживают постоянство рН крови, являясь одной из буферных систем крови;
- соединяясь с рядом веществ (холестерин, билирубин и др.), а также с лекарственными средствами, доставляют эти вещества к клеткам тканей;
- поддерживают нормальный уровень катионов в крови путем образования с ними недиализируемых соединений; например, значительная часть железа, меди, магния и других микроэлементов связана с белками;
- играют важнейшую роль в иммунных процессах;
- служат резервом аминокислот;
- выполняют регулирующую функцию, входя в состав гормонов, ферментов и других биологически активных веществ.

Распад сывороточных белков осуществляется в самых различных тканях и органах. Например, через желудочно-кишечный тракт теряется в среднем 4 г альбумина в сутки. Потеря белка через кишечник является физиологическим процессом. У больных с патологией кишечника теряемое таким путем количество белка увеличивается во много раз.

Знание вопросов распределения белков в организме, их обмене имеет очень важное значение для обеспечения правильного ухода за больным, в частности, при применении парентерального питания (дозирование вводимых белковых препаратов и др.), а также использовании ряда лекарственных препаратов, влияющих на транспортную функцию белков.

Белки входят в состав всех биологических жидкостей организма человека, но именно белки плазмы крови исследуют наиболее часто. Поскольку при многих заболеваниях наблюдаются изменения в содержании отдельных белков, исследование их уровня в крови широко используется в диагностических целях.

Подходы, используемые в КДЛ для оценки состояния белкового обмена, делят на 5 групп:

- 1) определение суммарного (общего) количества белка в сыворотке крови;
- 2) определение белковых фракций — ориентировочное представление о характере (избытке или недостатке) определенных белков в крови;
- 3) определение специфических (индивидуальных) белков в сыворотке крови;
- 4) определение начальных (аминокислот), промежуточных и конечных продуктов метаболизма белков в сыворотке крови;
- 5) исследование структуры генов, кодирующих синтез индивидуальных белков.

Таблица 1.1. Классификация и функции основных белков плазмы

Функция	Белок плазмы
Транспорт/связывание	Альбумин, аполипопротеин А-1 (апо-А-1), аполипопротеин В (апо-В), трансферрин, гаптоглобин, гемопексин, ретинол-связывающий белок, тироксин-связывающий белок, преальбумин, транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны, α -2-гликопротеин, церулоплазмин, транскобаламин
Онкотическое давление	Альбумин 80–90%
Контроль/сигнальная	Гормоны: плацентарный лактоген. Ингибиторы: α -1-антитрипсин, α -1-антихимотрипсин, антитромбин, α -2-макроглобулин, ингибитор с1-эстеразы, цистатин С
Иммунная защита	Иммуноглобулины, компоненты комплемента, С-реактивный белок, трансферрин, кислый α -гликопротеин
Реакция острой фазы	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, кислый α -1-гликопротеин, фибриноген, α -1-антитрипсин, гаптоглобин, церулоплазмин, α -1-антихимотрипсин, С3 комплемент, С4 комплемент
Свертывание/фибринолиз	Фибриноген, антитромбин III, факторы свертывания, белки плазминовой системы
Ферментативная активность	Компоненты комплемента, церулоплазмин, лизоцим, фактор D
Тканевые и онкофетальные белки	α -Фетопротеин, раково-эмбриональный антиген и др.
Другие функции: • структурная; • резервная; • адгезия	α -2-Богатый гистидино гликопротеин (матрикс кости); альбумин, преальбумин; фибронектин

Биохимические методы исследования позволяют решать задачи оценки состояния белкового обмена в рамках первых четырех групп подходов. К биохимическим показателям, имеющим значение в диагностике многих заболеваний, относятся определение в сыворотке крови общего белка, альбумина, белковых фракций, индивидуальных белков и показателей азотистого обмена.

Исследования белковой картины крови являются одним из наиболее распространенных биохимических анализов, позволяющих оценить состояние пациента. Это во многом обусловлено тем, что белковые компоненты крови выполняют многообразные ферментативные, гормональные, иммунологические и другие функции в организме человека. Практически нет ни одного заболевания, которое бы не находило своего отражения в сдвигах белкового обмена как количественного, так и качественного характера. В то же время необходимо заметить, что наблюдаемые сдвиги стандартны (неспецифичны для определенного заболевания) и однотипны, что затрудняет их клиническую оценку. Однако анализ белков крови позволяет следить за динамикой патологического процесса у больного и эффективностью лечения, а также судить о степени выраженности нарушений белкового обмена.

1.2. ОБЩИЙ БЕЛОК

Синтез белков плазмы крови осуществляется, в основном, в клетках печени и ретикулоэндотелиальной системы. Концентрация общего белка в сыворотке зависит главным образом от синтеза и распада двух основных белковых фракций — альбумина и глобулинов. На скорость синтеза белка в организме человека оказывают влияние многие факторы: характер питания, усвоение пищи, интоксикации, потери белка в результате кровотечений, с раневым отделяемым, с мочой.

Определение общего белка в сыворотке крови в клинической практике часто используется как важный диагностический тест. Он характеризует содержание всех видов белков в сыворотке крови. В норме у здорового человека концентрация общего белка в сыворотке составляет 65–85 г/л. Снижение содержания белка в крови по сравнению с нормальными показателями принято обозначать термином «гипопротеинемия», а превышение — термином «гиперпротеинемия».

Гипопротеинемический синдром свидетельствует либо о белковом голодании вследствие недостаточного поступления аминокислот с пищей, либо о значительных потерях белка организмом (например, через почки при развитии нефротического синдрома), либо об угнетении процессов биосинтеза белков крови в результате развития хронических заболеваний (например, при заболеваниях печени), воспалительных процессов, злокачественных новообразований, интоксикаций.

Гипопротеинемия возникает вследствие:

- недостаточного поступления белка (при длительном голодании или при продолжительном соблюдении безбелковой диеты);
- повышенной потери белка (при различных заболеваниях почек, кровопотерях, ожогах, новообразованиях, сахарном диабете, асците);
- нарушения образования белка в организме, недостаточности функции печени (гепатиты, циррозы, токсические повреждения), длительного лечения кортикостероидами, обладающими катаболическим действием, нарушения всасывания (при энтеритах, энтероколитах, панкреатитах);
- усиления процессов распада белка при лихорадочных состояниях и интоксикациях;
- сочетания различных из перечисленных выше факторов.

Снижение уровня общего белка в сыворотке крови ниже 50 г/л часто сопровождается гипопротеинемическими отеками тканей.

Гиперпротеинемия встречается сравнительно редко. Кратковременное повышение концентрации общего белка в сыворотке крови нередко развивается как следствие дегидратации в результате потери части внутрисосудистой жидкости. Это происходит при тяжелых травмах, обширных ожогах, холере. При острых инфекциях содержание общего белка часто повышается вследствие дегидратации и одновременного возрастания синтеза белков острой фазы. При хронических инфекциях содержание общего белка в крови может нарастать в результате активации иммунологического процесса и повышенного образования иммуноглобулинов. Стойкая ярко выраженная гиперпротеинемия наблюдается при появлении в крови парапротеинов — патологических белков, вырабатываемых в большом количестве при миеломной болезни и при болезни Вальденстрема. Концентрация общего белка в сыворотке при данных заболеваниях может достигать значений 120 г/л и выше. Умеренная гиперпротеинемия встречается иногда в стадии выздоровления от острых вирусных гепатитов.

Врач-клиницист должен знать и учитывать при взятии проб крови для исследования общего белка то, что на величину общей концентрации белка могут оказывать влияние положение тела, длительность наложения жгута при взятии крови и физическая активность. Активная физическая работа и смена положения тела с горизонтального на вертикальное повышает содержание белка в сыворотке крови на 10%.

При оценке результатов определения общего белка в сыворотке важно понимать, что степень выраженности гипо- и гиперпротеинемии должна служить не только в качестве диагностического признака при определении природы болезни, но, прежде всего, показателем тяжести заболевания, позволяющим следить за динамикой патологического процесса, определяющим в ряде случаев тактику лечения и, в частности, способы снабжения организма больного необходимыми количествами белка.

1.3. АЛЬБУМИН

Альбумин, находящийся в плазме крови, синтезируется в печени из аминокислот (примерно 12–15 г/сут). Содержание альбумина в сыворотке крови составляет около 60% общего белка. Референтные величины концентрации альбумина в сыворотке крови составляют 35–50 г/л (3,5–5,0 г/дл). В плазме крови альбумин выполняет следующие основные функции:

- 1) транспортную;
- 2) регулятора онкотического давления плазмы крови;
- 3) белкового резерва организма.

Альбумин осуществляет транспорт различных нерастворимых в воде веществ. В частности, альбумин транспортирует тиреоидные гормоны, билирубин, свободные жирные кислоты и многие лекарственные препараты. Примерно половина кальция, находящегося в плазме крови, связана с альбумином и переносится им в физиологически неактивной форме.

Альбумин вносит основной вклад в поддержание объема циркулирующей крови. Поддержание постоянства объема циркулирующей крови зависит от удержания в сосудистом русле воды. При этом артериальное давление способствует перемещению жидкости во внесосудистое (межклеточное) пространство. В отсутствие эффективного противодействия этому процессу произошла бы быстрая потеря воды из сосудистого русла. В отличие от клеточных мембран, стенки капилляров проницаемы для небольших молекул, поэтому натрий почти не оказывает осмотического эффекта в кровеносных капиллярах. Наименьшей из молекул, концентрация которых значительна в кровотоке, но вне кровеносных сосудов низкая, является молекула альбумина. В норме стенка капилляров малопроницаема для него, поэтому концентрация альбумина в крови является наиболее важным фактором, противостоящим общему артериальному (гидростатическому) давлению. Альбумин присутствует в плазме в больших количествах и вносит самый значительный вклад в поддержание ее онкотического давления. Онкотическое давление препятствует вытеканию жидкости из капилляров в окружающее интерстициальное (межклеточное) пространство под действием давления внутри сосудов. На 65–80% онкотическое давление плазмы обусловлено альбумином.

При патологии динамическое равновесие и обмен жидкости между внутри- и внесосудистыми пространствами нарушается. При уменьшении содержания альбумина в крови (острая кровопотеря, высокий уровень катаболизма, печеночная недостаточность, потери белка с мочой и др.) онкотическое давление плазмы снижается, жидкость усиленно покидает сосудистое русло, в связи с чем происходит сгущение крови, замедление кровотока, а в межклеточном пространстве образуется избыток жидкости и развивается отек. Отек, который внешне выглядит как припухлость, — клинический симптом накопления жидкости в интерстициальном пространстве.

Своевременное внутривенное введение раствора альбумина позволяет восстановить объем плазмы крови у пациентов с обширной травмой, ожогами или шоком различного происхождения.

В отношении альбуминов лабораторные исследования обнаруживают в основном количественные нарушения их содержания в плазме крови. Эти количественные изменения проявляются гипер- (концентрация выше 50 г/л) и гипопальбуминемией (концентрация в сыворотке крови ниже 35 г/л).

Гипоальбуминемии бывают первичные (у новорожденных детей в результате незрелости печеночных клеток) и вторичные, обусловленные различными патологическими состояниями. Так как альбумин синтезируется в печени, можно ожидать, что ее заболевания всегда связаны со снижением уровня этого белка в плазме крови. В действительности это не совсем так. Уровень альбумина снижается только при хронических заболеваниях печени (цирроз печени) и печеночной недостаточности, но обычно остается нормальным, если заболевание протекает остро и быстро разрешается (острый гепатит).

Уровень альбумина может быть низким при заболеваниях и состояниях, не относящихся к патологии печени. Они практически аналогичны тем, которые вызывают гипопроотеинемия (см. раздел «Общий белок»).

В понижении концентрации альбуминов может также играть роль гемодилюция (разведение крови), например, при беременности. Снижение содержания альбуминов ниже 22–24 г/л сопровождается развитием отека легких.

Гиперальбуминемия наблюдается при дегидратации в случаях тяжелых травм, при обширных ожогах, холере.

1.4. БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ

Важное диагностическое значение имеют количественные взаимоотношения между отдельными белками сыворотки крови. Для разделения всех белков сыворотки крови на их составляющие обычно используют метод электрофореза, основанный на различной подвижности белков сыворотки в электрическом поле. В сыворотке крови здорового человека при электрофорезе (фореграмма) можно обнаружить 6 белковых фракций: преальбумины, альбумины α -1-глобулины, α -2-глобулины, β -глобулины и γ -глобулины (табл. 1.2). Это исследование в диагностическом отношении более информативно, чем определение только общего белка или альбумина. При многих заболеваниях часто изменяется процентное соотношение белковых фракций, хотя общее содержание белка в сыворотке крови остается в пределах нормы. Анализ фореграмм белков позволяет установить, за счет какой фракции у больного имеется увеличение или дефицит белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии. Однако исследование белковых фракций позволяет судить о характерном для какого-либо заболевания избытке или дефиците белка только в самой общей форме.

Таблица 1.2. Белковые фракции сыворотки крови в норме

Фракции	Содержание, %
Преальбумины	2–7
Альбумины	52–65
α -1-Глобулины	2,5–5
α -2-Глобулины	7–13
β -Глобулины	8–14
γ -Глобулины	12–22

При анализе результатов исследования сыворотки крови на белковые фракции можно выявить три типа нарушений:

- 1) диспротеинемии — изменения в соотношении белковых фракций по сравнению с нормальными значениями;
- 2) генетические дефекты синтеза белков;
- 3) парапротеинемии — появление в крови аномальных белков (например, при миеломной болезни).

Диспротеинемия может проявляться различными изменениями в соотношении основных белков сыворотки крови. Рассмотрим их в порядке расположения белковых фракций на фореграмме.

Изменения фракции преальбуминов

Преальбумин или транстретин — белок с молекулярной массой 54 980 и периодом полураспада 1–2 дня; синтезируется в печени. Одна из важнейших функций преальбумина — транспорт гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина в организме человека.

Изменения фракции преальбуминов практически всегда проявляются их снижением, вплоть до полного отсутствия на фореграмме.

Преальбумин — очень чувствительный негативный (отрицательный) острофазовый белок и при воспалительных процессах может снижаться до уровней менее 20% от средней величины нормы. Его уровень снижается при недостаточном белково-калорийном питании, циррозе печени, печеночной недостаточности и хронических заболеваниях печени. Снижение уровня преальбуминов — ранний и чувствительный тест белковой недостаточности в организме больного. При сочетании воспалительного процесса и недостаточности питания уровень преальбумина в сыворотке крови снижается быстро и значительно.

Изменения фракции альбуминов

При исследовании сыворотки крови на белковые фракции обычно удается выявить количественные изменения содержания альбуминов. Увеличения абсолютного содержания альбуминов, как правило, не наблюдается.

Гипоальбуминемия — одно из наиболее частых отклонений белкового спектра крови.

Изменения фракции α -1-глобулинов

Основными компонентами данной фракции являются α -1-антитрипсин, α -1-липопротеид, кислый α -1-гликопротеид.

Увеличение фракции α -1-глобулинов наблюдается при острых, подострых, обострении хронических воспалительных процессов; поражении печени; всех процессах тканевого распада или клеточной пролиферации.

Снижение фракции α -1-глобулинов наблюдается при дефиците α -1-антитрипсина, гипо- α -1-липопротеидемии.

Изменения фракции α -2-глобулинов

α -2-Фракция содержит α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеины А, В, С, церулоплазмин.

Увеличение фракции α -2-глобулинов наблюдается при всех видах острых воспалительных процессов, особенно с выраженным экссудативным и гнойным характером (пневмонии, эмпиема плевры, другие виды гнойных процессов); заболеваниях, связанных с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани (коллагенозы, аутоиммунные заболевания, ревматические заболевания); злокачественных опухолей; в стадии восстановления после термических ожогов; нефротическом синдроме; гемолизе крови в пробирке.

Снижение фракции α -2-глобулинов наблюдается при сахарном диабете, панкреатитах (иногда), врожденной механической желтухе у новорожденных, токсических гепатитах.

К α -глобулинам относится основная масса белков острой фазы. Увеличение их содержания отражает интенсивность стрессорной реакции и воспалительных процессов при перечисленных видах патологии.

Изменения фракции β -глобулинов

β -Фракция содержит трансферрин, гемопексин, компоненты комплемента, иммуноглобулины и липопротеины.

Увеличение фракции β -глобулинов выявляют при первичных и вторичных гиперлипопротеинемиях, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, кровоточащей язве желудка, гипотиреозе.

Пониженные величины содержания β -глобулинов выявляются при гипо- β -липопротеинемии.

Изменения фракции γ -глобулинов

γ -Фракция содержит иммуноглобулины G, A, M, D, E. Поэтому повышение содержания γ -глобулинов отмечается при реакции системы иммунитета, когда происходит выработка антител и аутоантител: при вирусных и бактериальных инфекциях, воспалении, коллагенозе, деструкции тканей и ожогах. Значительная гипергаммаглобулинемия, отражая активность воспалительного процесса, характерна для хронических активных гепатитов и циррозов печени. Повышение фракции γ -глобулинов наблюдается у 88–92% больных хроническим активным гепатитом, причем значительное повышение (до 26 г/л и выше) — у 60–65% больных. Почти такие же изменения отмеча-

ются у больных при высокоактивном циррозе печени, при далеко зашедшем циррозе, при этом нередко содержание γ -глобулинов превышает содержание альбуминов, что является плохим прогностическим признаком.

Повышение содержания в крови γ -глобулинов, кроме уже названных причин, может сопровождать следующие заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, хронический лимфолейкоз, эндотелиомы, остеосаркомы, кандидомикоз.

Уменьшение содержания γ -глобулинов бывает первичным и вторичным. Различают три основных вида первичных гипогаммаглобулинемий: физиологическую (у детей в возрасте 3–5 мес), врожденную (генетический дефект синтеза антител) и идиопатическую (когда установить причину не удастся). Причинами вторичных гипогаммаглобулинемий могут быть многочисленные заболевания и состояния, приводящие к истощению иммунной системы.

Сопоставление направленности изменений содержания альбуминов и глобулинов с изменениями общего содержания белка дает основание для заключения, что гиперпротеинемия чаще связана с гиперглобулинемиями, в то время как гипопропротеинемия чаще связана с гипоальбуминемией.

Нередко для оценки выраженности диспротеинемии рассчитывают альбумин-глобулиновый коэффициент, то есть отношение величины фракции альбуминов к величине фракции глобулинов. В норме этот показатель составляет от 2,5 до 3,5. У больных хроническими гепатитами и циррозами печени этот коэффициент понижается до 1,5 и даже до 1 за счет снижения содержания альбумина и повышения фракции глобулинов.

Генетические дефекты синтеза белков. Исследование сыворотки крови на белковые фракции позволяет выявить генетические заболевания, передаваемые по наследству. Одним из проявлений наследственных дефектов является нарушение синтеза некоторых белков. К этому типу нарушений белкового спектра относятся:

- отсутствие альбумина при нормальном содержании других фракций белка; клинически этот вид наследственной патологии характеризуется незначительными отеками в связи со снижением онкотического давления плазмы крови;
- агаммаглобулинемия — патология, заключающаяся во врожденном дефиците синтеза антител, входящих в γ -глобулиновую фракцию; общее количество белка при этом не изменено. Больные с такой аномалией обладают повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям (рецидивирующие пневмонии, ангины, отиты и др.), при сохраненной сопротивляемости к вирусным инфекциям;
- гипоглобулинемия — общий недостаток глобулинов в сыворотке крови, при этом концентрация общего белка в сыворотке снижается до 40 г/л, а уровень альбумина остается в норме;
- абетаглобулинемия — отсутствие β -фракции на фореграмме; одновременно имеет место недостаток белка трансферрина, осуществляющего транспорт железа в организме человека.

Парапротеинемия. Парапротеинемией называется появление в крови белков, отличающихся в физическом, химическом и иммунологическом отношении от обычных белков сыворотки крови. Такие патологические белки представляют собой иммуноглобулины или их фрагменты, однородные по всем физико-химическим и биологическим параметрам. Поэтому их называют еще моноклональными иммуноглобулинами (парапротеины, М-протеины). Они являются продуктом секреции одного клона В-лимфоцитов или плазматических клеток, поэтому представляют собой пул структурно гомогенных молекул. При проведении электрофореза белков сыворотки крови о наличии парапротеинов свидетельствует появление на электрофореграмме дополнительной (у здоровых людей отсутствует) узкой и резко ограниченной фракции белков (ее еще называют М-компонент) в области γ -глобулинов.

Обнаружение парапротеинов наиболее характерно для парапротеинемических гемобластозов (хронических лейкозов) — особой группы опухолей лимфоидной ткани. К парапротеинемическим гемобластозам относятся миеломная болезнь, макроглобулинемия Вальденстрема и болезнь тяжелых цепей. Заболевания представляют собой костномозговую опухоль. Клиническая картина в начале болезни не имеет типичных черт. По мере прогрессирования процесса появляются боли в позвонках, ребрах, обусловленных разрушением костей растущей опухолью. Проведение исследования на белковые фракции является лучшим методом ранней диагностики заболеваний. Наряду с обнаружением парапротеинов у больных резко повышена концентрация общего белка в сыворотке крови (до 140–170 г/л) за счет увеличения концентрации аномальных белков. Уровень альбумина в крови при этом не изменен. В ряде случаев парапротеины, проходя через почечный фильтр, попадают в мочу, где могут быть обнаружены, они получили название «белок Бенс-Джонса». Однако патологические белки могут быть выявлены также при остром плазмобластном лейкозе, лимфосаркомах, других онкологических заболеваниях, например, при раке толстой кишки, раке молочной железы, раке предстательной железы и др.

1.5. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

Специфические белки крови выполняют разнообразные функции: осуществляют транспорт различных веществ, участвуют в свертывании крови, ингибируют протеолитические ферменты, активно участвуют в иммунологических реакциях. Помимо выполнения специфических функций, белки крови участвуют в общих реакциях организма при различных патологических процессах, отражая при этом, в определенной степени, состояние органов и тканей.

В настоящее время описано более 1000 специфических белков плазмы крови. Однако вследствие дороговизны и сложности технологий их идентификации, а также недостаточных знаний о функциях многих из этих белков и об их связи с определенными патологическими процессами, лишь около 40 различных белков используются в клинической лабораторной практике:

- 1) оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: ультрачувствительный С-реактивный белок (СРБ), аполипопротеины;
- 2) раннее выявление воспалительного процесса, оценка тяжести состояния больного и прогноза течения заболевания: СРБ, прокальцитонин;
- 3) диагностика острого коронарного синдрома: миоглобин, тропонины Т или I;
- 4) диагностика железодефицитных состояний и железодефицитной анемии: трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина;
- 5) ранняя диагностика нарушений статуса питания больных: преальбумин, трансферрин, альбумин;
- 6) диагностика повреждения головного мозга: белок S100;
- 7) раннее выявление диабетической и артериальной нефропатии: альбумин в моче;
- 8) диагностика заболеваний костной ткани: остеокальцин, коллагена I типа, α -2-богатый гистидинол гликопротеин;
- 9) диагностика клубочковой и канальцевой нефропатий: α -1-микроглобулин, β -2-микроглобулин, альбумин и IgG в моче, цистатин С в сыворотке;
- 10) диагностика, определение прогноза, мониторинг течения и оценка эффективности лечения онкологических заболеваний: α -фетопротейн, раково-эмбриональный антиген, β -2-микроглобулин и др.;
- 11) диагностика, определение прогноза, мониторинг течения и оценка эффективности лечения иммунодефицитов, иммуноглобулинопатий, аллергии — иммуноглобулины А, М, специфические иммуноглобулины Е, G, компоненты комплемента (С3, С4) и др.

Наиболее широко определение специфических белков в клинической практике используется для диагностики и оценки повреждений тканей организма человека.

Повреждение ткани любого происхождения вызывает биологический ответ в виде системной воспалительной реакции, которая сопровождается местными и общими клиническими симптомами, включающими жар, припухлость, красноту, лихорадку и боль. Эту системную реакцию называют «реакция острой фазы». На течение воспалительной реакции оказывают влияние многие органы и ткани, главным образом, с помощью промежуточных метаболитов. Основным из этих органов является печень. С началом воспалительного процесса любого характера и локализации в печени изменяется скорость синтеза, а, следовательно, и состав, и количество определенных видов белков в крови. Белки, синтез которых неспецифически увеличивается в ответ на патологические процессы разного характера (воспаление, повреждение, злокачественные новообразования, а также при беременности), называются «белки (реактанты) острой фазы воспаления».

«Белки острой фазы» — это примерно 30 белков плазмы крови, участвующих в воспалительном ответе организма на различные повреждения. Эти белки синтезируются преимущественно в печени, а их концентрации в плазме крови зависят от стадии заболевания и/или степени повреждений. Регуляция

синтеза белков острой фазы — сложный многофакторный процесс, индивидуальный для каждого из белков. Ведущее значение в регуляции синтеза белков острой фазы принадлежит цитокинам (белки с небольшой молекулярной массой, продуцируемые ядродержащими клетками) и глюкокортикоидам.

Особенность большинства белков острой фазы — неспецифичность повышения их уровня в плазме крови по отношению к первопричине воспаления и высокая корреляция их концентрации в плазме крови с тяжестью заболевания и его стадией. Благодаря этому белки острой фазы используются в клинической практике в качестве маркеров воспаления и повреждения, а также для мониторинга течения заболеваний и контроля эффективности лечения. Уровень белков острой фазы в плазме крови отражает наличие:

- 1) повреждения тканей;
- 2) инфекционного заболевания;
- 3) воспалительного процесса;
- 4) онкологического заболевания.

Чем выше уровень белков острой фазы в крови, тем выше вероятность наличия у больного одного из этих патологических процессов. Однако дифференциально-диагностическая значимость этих тестов в силу их неспецифичности ограничена.

В зависимости от степени увеличения уровня белков острой фазы в плазме крови при физической травме их делят на 5 групп.

Первая группа — «главные» белки острой фазы, к которым относятся СРБ и амилоидный А-белок сыворотки крови. Концентрация этих белков в сыворотке крови здорового человека меньше 0,005 г/л, но при повреждениях они увеличиваются быстро (в первые 6–8 ч) и значительно (в 20–100 раз и более).

Вторая группа — белки, концентрация которых в сыворотке крови увеличивается существенно (в 2–5 раз). К таким белкам относятся кислый α -1-гликопротеин (орозомукоид), α -1-антитрипсин, гаптоглобин и фибриноген.

Третья группа — белки, концентрация которых в сыворотке крови возрастает незначительно (на 20–60%). К данной группе относятся церулоплазмин, ферритин, С3 и С4 компоненты комплемента. В ряде клинических ситуаций уровни этих белков могут не превышать пределов референтных величин.

Четвертая группа — это так называемые нейтральные реактанты острой фазы, концентрация которых в сыворотке крови остается в пределах нормы. Однако эти белки принимают участие в реакциях острой фазы воспаления. Данная группа объединяет α -2-макроглобулин, гемопексин и иммуноглобулины.

Пятая группа — «негативные» (отрицательные) реактанты острой фазы воспаления. Их уровень в сыворотке крови может снижаться на 30–60%. Наиболее диагностически значимые из них — альбумин, трансферрин и преальбумин. Уменьшение концентрации негативных белков острой фазы воспаления может быть вызвано как снижением их синтеза, так и увеличением их потребления, либо изменением их распределения в организме.