

№ ОРД-РЕВМ-23

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по дисциплине «Клиническая биохимия»

основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы
ординатуры по специальности 31.08.46 Ревматология
(ОРД-РЕВМ-232)

Форма обучения: очная

Срок освоения ОПОП ВО: 2 года

г. Владикавказ 2023 г.

СОДЕРЖАНИЕ:

№ П/П	НАЗВАНИЕ ТЕМЫ	СТР.
1.	Биохимические анализы в клинической медицине. Методы клинической биохимии	5-50
2.	Биохимические маркеры костного метаболизма - щелочная фосфатаза, ионизированный кальций и фосфаты. Баланс кальция его регуляция витамином D и паратгормоном	53-70
3.	Дифференциально-диагностическое значение биохимических показателей в ревматологии (АСТ, АЛТ, креатинкиназа, билирубин, креатинин, С-реактивный белок, ревматоидный фактор, мочевая кислота, общий белок, белковые фракции)	71-84
4.	Клиническая биохимия изменений клеток и тканей при системных заболеваниях соединительной ткани	85-111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ - адренкортикотропный гормон
17-КС - 17-кетостероиды
17-ОКС - 17-оксикетостероиды
2,4-ДНФГ - 2,4-динитрофенилгидразин
АДФ – аденозиндифосфат
АТФ – аденозинтрифосфат
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АФП - альфа-1-фетопротеин
АДГ - антидиуретический гормон
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
БОФ - белки острой фазы
БКЗ - бромкрезоловый зеленый
БКФ - бромкрезоловый фиолетовый
БФС - бромфеноловый синий
БО - буферные основания
ВМК - ванилилминдальная кислота
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
ГТП - гамма-глутамилтранспептидаза
ГК – гексокиназа
ГлДГ – глутаматдегидрогеназа
Г-6-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГВК - гомованилиновая кислота
ГРГ - гонадотропин-рилизинг гормон
ГРИГ - гонадотропин-рилизингингибирующий гормон
ИФА - иммуноферментный анализ
ИХЭД - иммунохроматографическая экспресс-диагностика
ИАП - ингибиторы активаторов плазминогена
КОС - кислотно-основное состояние
КРГ - кортикотропин-рилизинг гормон
КК – креатинкиназа
КБГ - кумасси бриллиантового голубого
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛЖСС - латентная (ненасыщенная) железосвязывающая
НЖСС – насыщенная железом способность сыворотки
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
ЛППП - липопротеиды промежуточной плотности
ЛГ - лютеинизирующий гормон
МДГ – малатдегидрогеназа
МНО - международное нормализованное отношение
МЕ - международные единицы
МСГ - меланоцит-стимулирующий гормон
МК - мочевая кислота
НО (ВЕ) - недостаток оснований

НСЕ - нейронспецифическая енолаза
НЭЖК - неэтерифицированные жирные кислоты
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОМ - опухолевые маркеры
ОФ - острая фаза
ПТТГ - пероральный тест на толерантность к глюкозе
п-НФ - п-нитрофенилфосфат
п-НФФ - п-нитрофенилфосфат
ПДФ - продукты деградации фибриногена
ПРГ - пролактин-рилизинг гормон
ПРИГ - пролактин-рилизингингибирующий гормон
ПСА - простатспецифический антиген
ПВ - протромбиновое время
ПО - протромбиновое отношение
РИА - радиоиммунный анализ
РЭА - раково-эмбриональный антиген
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы
РЭС - ретикуло-эндотелиальная система
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СТРГ - соматотропин-рилизинг гормон
СТГ - соматотропный гормон
СРБ - С-реактивный белок
ССК - сульфосалициловая кислота
ТРГ - тиреотропин-рилизинг гормон
ТТГ - тиреотропный гормон
ТПА - тканевой активатор плазминогена
ТГ – триглицериды
ТХУ - трихлоруксусная кислота
ТАГІ - тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
ТВ - тромбиновое время
УПА - урокиназный активатор плазминогена
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХМ – хиломикроны
ХС – холестерин
ХЭ – холинэстераза
ХГЧ - хорионический гонадотропин человека
ДГЭА – дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат
АМСт - антитела к микросомальному антигену тиреоцитов
Е2 – эстрадиол
SHBG - глобулин, связывающий половые гормоны

ТЕМА: БИОХИМИЧЕСКИЕ АНАЛИЗЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ.

Основные вопросы темы.

- 1) Место клинической биохимии среди других прикладных клинических дисциплин
- 2) Применение биохимических анализов (скрининг, мониторинг, диагноз, прогноз)
- 3) Отбор образцов для анализов (запрос на анализ)
- 4) Понятие о биохимических стандартах и контроле качества биохимического материала
- 5) Лабораторные методы оценки белкового обмена (азотометрические, гравиметрические, «преципитационные», спектрофотометрические, рефрактометрические, колориметрические)
- 6) Лабораторные методы оценки ферментативного обмена
- 7) Лабораторные методы оценки пигментного обмена
- 8) Лабораторные методы оценки углеводного обмена
- 9) Методы определения показателей липидного обмена
- 10) Лабораторные методы оценки кислотно-основного состояния

Актуальность темы.

Клиническая биохимия – клинико-диагностическая дисциплина, которая занимается разработкой и использованием стандартных методов диагностики, а также осуществляет контроль за течением заболеваний с позиций биохимии. Клиническая биохимия является важнейшим разделом лабораторной диагностики, наряду с клинической лабораторной гематологией, иммунологией, клинической серологией и микробиологией, клинической токсикологией и др. Данная дисциплина располагает специфическим набором аналитического оборудования, использует множество диагностических методов и позволяет врачу-клиницисту оценить диагностически и прогностически значимые нарушения биохимических процессов в организме человека. Эта область лабораторной диагностики достаточно бурно развивается. Современная клиническая биохимия позволяет существенно облегчить квалифицированную и обоснованную постановку диагноза, выбор лечения и оценку прогноза при многих заболеваниях.

Клинико-биохимические исследования выполняются практически всем пациентам. Их применяют главным образом для подтверждения или уточнения диагноза, характеристики формы, тяжести течения и определения прогноза болезни, выбора этиологической и патогенетической терапии, контроля за результатами лечения, а также для обнаружения патологии при скрининговых исследованиях.

В зависимости от клинических задач биохимические исследования

могут производиться однократно и многократно (в динамике), а также в процессе проведения функциональных или фармакологических тестов со стимуляцией или торможением этапов исследуемого обмена веществ, клеточных или гуморальных реакций либо других функций, выраженность или качество которых отражается в параметрах определяемого лабораторного показателя.

Биохимические технологии регулярно обогащаются новыми методами исследований. Повышение их чувствительности и специфичности способствует расширению объектов биохимического анализа. Помимо традиционного анализа сыворотки крови и мочи все шире в диагностических целях используется конденсат выдыхаемого воздуха, выпотная, слезная жидкость, ликвор, клеточные элементы и др. Широкое внедрение биохимических анализаторов позволяет проводить комплексный анализ с использованием все меньшего объема биологической пробы.

Преаналитический этап биохимических исследований.

Забор биологического материала для выполнения биохимического лабораторного исследования осуществляется до проведения лечебно-диагностических мероприятий или после него, временной промежуток определяется индивидуально.

В случае проведения забора биологического материала у пациентов, подвергнутых хирургическим и другим вмешательствам, для выполнения биохимического лабораторного исследования необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- в послеоперационном периоде, в зависимости от его объема и характера, а также вследствие остаточного влияния самого патологического процесса, изменения различных показателей жизнедеятельности организма могут сохраняться от нескольких дней до трех недель;
- после инфузии внутривенных водных растворов веществ забор образца крови у пациента должен быть отсрочен не менее чем на 1 час;
- после инфузии жировой эмульсии – не менее, чем на 8 часов.

Существенное влияние на результаты биохимического исследования биологического материала оказывают условия периода, предшествующего забору у пациента образца биологического материала. С этой целью в обязательном порядке учитываются следующие факторы:

- лечебно-диагностические процедуры, проводимые пациенту (инъекции, инфузии, трансфузии, введение рентгеноконтрастных средств, иммуносцинтиграфия, диализ, эндоскопическое исследование, оперативные вмешательства, физиопроцедуры, методы функциональной диагностики);
- воздействие ионизирующего излучения в анамнезе пациента;
- назначение пациенту лечебного питания с учетом тяжести состояния и наличия хронического заболевания.

В случае проведения забора биологического материала у пациента, получающего лекарственные средства с учетом имеющегося заболевания, врач

специалист, оказывающий медицинскую помощь пациенту, обязан отменить за 2-3 суток лекарственные средства, назначенные пациенту и способные повлиять на результаты лабораторного исследования, если отмена лекарственного средства не ухудшит состояние пациента. При невозможности отмены пациенту лекарственных средств, используемых в процессе оказания медицинской помощи, при интерпретации лабораторных исследований необходимо учитывать их влияние на достоверность полученных результатов. При этом забор образца крови должен быть произведен до приема очередной дозы лекарственных средств.

В бланке-направлении, сопровождающем доставку биологического материала в клиничко-диагностическую лабораторию, в обязательном порядке указываются лекарственные средства, принимаемые пациентом, которые могут повлиять на результаты исследований.

Забор крови у пациента, которому произведено внутривенное введение лекарственного средства, проводится после завершения фазы его распределения, через 1–2 часа, с обязательным указанием в бланке-направлении на биохимическое лабораторное исследование времени после приема последней дозы лекарственного средства. В случае внутривенного введения лекарственных средств из группы сердечных гликозидов, забор крови проводится через 6-8 часов после него.

Если нет специальных указаний, для плановых биохимических исследований кровь забирают из вены утром (между 7 и 9 часами) натощак (через 8-12 часов после последнего приема пищи). В случае проведения клинических лабораторных исследований крови в иное время суток, в бланке-направлении указывается период времени, прошедший после последнего приема пищи (после еды в крови повышается содержание глюкозы, холестерина, триглицеридов, железа, неорганических фосфатов, аминокислот). Во внимание должны приниматься колебания содержания ряда аналогов аналитов в организме пациента в течение суток.

Суточные колебания значений концентрации некоторых аналитов.

Аналиты	Максимум содержания (время суток, часы)	Минимум содержания (время суток, часы)	Диапазон колебаний (% от среднеустойчивой величины)
АКТГ	6-10	0-4	150-200%
Альдостерон	2-4	12-14	60-80%
Гемоглобин	6-18	22-24	8-15%
Железо	14-18	2-4	50-70%
Калий	14-16	23-1	5-10%
Кортизол	5-8	21-3	18-200%
Пролактин	5-7	10-12	80-100%
Ренин	0-6	10-12	120-140%
Соматотропин	21-23	1-21	300-400%

T ₄	8-12	23-3	10-20%
Тестостерон	2-4	20-24	30-50%
ТСГ	20-2	7-13	5-15%
Фосфор неорганический	2-4	8-12	60-80%
Эозинофилы	4-6	18-20	30-40%

Биохимические лабораторные тесты.

Биохимические лабораторные исследования широко используются в клинической практике в тех случаях, когда в основе заболевания лежат метаболические нарушения (например, сахарный диабет), повреждения тканей (например, инфаркт миокарда), воспалительные процессы (например, ревматические заболевания) или нарушения функций органов и тканей (например, почечная недостаточность). В практической медицине биохимические тесты используются для решения следующих задач:

1. скрининга – выявления болезни на доклинической стадии;
2. диагностики – подтверждения или исключения диагноза;
3. прогноза – определения величины риска развития заболевания, особенностей течения заболевания и его исхода;
4. мониторинга – наблюдения за течением заболевания или реакцией на лечение.

Биохимический анализ крови предполагает исследование различных химических аналитов – белков, липидов, углеводов, различных продуктов их превращений, активности ферментов индивидуальных белков и др, имеющих клиническое значение.

Материал для исследования: сыворотка венозной крови.

Взятие крови производится натошак из локтевой вены в специальную вакуумную систему активатором свертывания.

Виды пробирок для взятия крови:

- Вакуумная система (белая/красная крышка) с активатором свертывания;
- Вакуумная система (коричневая/желтая крышка) с активатором свертывания и разделительным гелем.

Полученная из крови сыворотка остается стабильной в течение 7 дней при 2–8 °С. Архивированная сыворотка может храниться в замороженном виде при -20 °С.

- Для исследования уровня гликированного гемоглобина необходима цельная венозная кровь, взятие которой производится в вакуумную систему с антикоагулянтом К2ЭДТА или К3ЭДТА (сиреневая крышка при использовании пробирок типа Vacutainer, красная крышка для пробирок типа Monovette). Полученная кровь может храниться при комнатной температуре – до 6 часов, при температуре 2–8 °С – не более 24 часа.

Исследование активности ферментов.

Активность ферментов определяется с диагностическими целями преимущественно в сыворотке крови. Большая часть ферментов в крови – это тканевые ферменты, попадающие в кровь в результате разрушения клеток, где их концентрация в 1000-10 000 выше, чем в крови. В норме в сыворотке крови регистрируется только очень незначительная активность ферментов. Причинами повышения активности ферментов при патологии являются:

- прямое повреждение клеточных мембран (вирусами и химическими соединениями);
- гипоксия, аноксия и ишемия тканей;
- повышенный синтез в тканях (рост злокачественной опухоли).

В сыворотке крови определяют три основные группы ферментов: внутриклеточные, секреторные и экскреторные. Большинство ферментов являются внутриклеточными, в зависимости от локализации они разделяются на:

- неспецифические ферменты, которые катализируют общие для всех тканей реакции обмена и находятся в большинстве органов и тканей например, АСТ, АЛТ, ЛДГ, амилаза, липаза и др.);
- органоспецифические, присутствуют только в определенном типе тканей или органе в высокой концентрации. Повышение в крови уровня органоспецифического фермента указывает прежде всего на повреждение клеток той ткани, в которой этот фермент представлен в наибольшем количестве.

Специфичность ферментов для диагностики патологии.

Фермент	Орган	Диагностическое значение
α-амилаза	Поджелудочная железа	Острый панкреатит, отит
АЛТ	Печень	Заболевания паренхимы печени
АСТ	Миокард, печень	Инфаркт миокарда, заболевания паренхимы печени, поражения скелетных мышц
ГГТ	Печень	Патология жёлчевыводящих путей, алкоголизм
КК	Скелетные мышцы, сердце, гладкие мышцы	Инфаркт миокарда, поражения скелетных мышц
КФ	Простата, костная ткань	Аденома, рак простаты, метаболические заболевания костной ткани
ЛДГ	Печень, сердце, скелетные мышцы, эритроциты, тромбоциты, лимфатические узлы	Заболевания паренхимы печени, инфаркт миокарда, гемолиз, неэффективный эритропоэз, лимфомы

Липаза	Поджелудочная железа	Острый панкреатит
Холинэстераза	Печень	Отравления фосфорорганическими соединениями, заболевания паренхимы печени
ЩФ	Печень, костная ткань, кишечник, почки	Метаболические заболевания костной ткани, гепатобилиарная патология

Секреторные ферменты (псевдохолинэстераза) синтезируются в печени и постоянно высвобождаются в плазму. Их активность в сыворотке крови выше, чем в клетках или тканях. В клинической практике они представляют интерес, когда их активность в сыворотке крови становится ниже нормы за счет нарушения функции печени.

Экскреторные ферменты образуются органами пищеварительной системы (поджелудочной железой, слизистой оболочкой кишечника, печенью, эпителием желчных путей). К ним относятся α -амилаза, липаза, щелочная фосфатаза (ЩФ) и др. В норме их активность в сыворотке крови низка и постоянна. Однако при патологии, когда блокирован любой из обычных путей их экскреции, активность этих ферментов в сыворотке крови значительно увеличивается.

Единицы активности ферментов.

За единицу активности любого фермента в лабораторной диагностике принимают то количество, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 субстрата в 1 (мкмоль/мин) при $t^0=37^{\circ}\text{C}$. При этом объемная активность фермента выражается как МЕ/л (или Ед/л), удельная активность – как МЕ/мг белка.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ).

Референтные величины активности АСТ в сыворотке: 0–5–40 Ед/л.
 Определение активности АСТ используют для выявления и оценки выраженности цитолитического синдрома при диагностике и мониторинге заболеваний печени, сердца. Тест используют вместе с определением активности АЛТ.

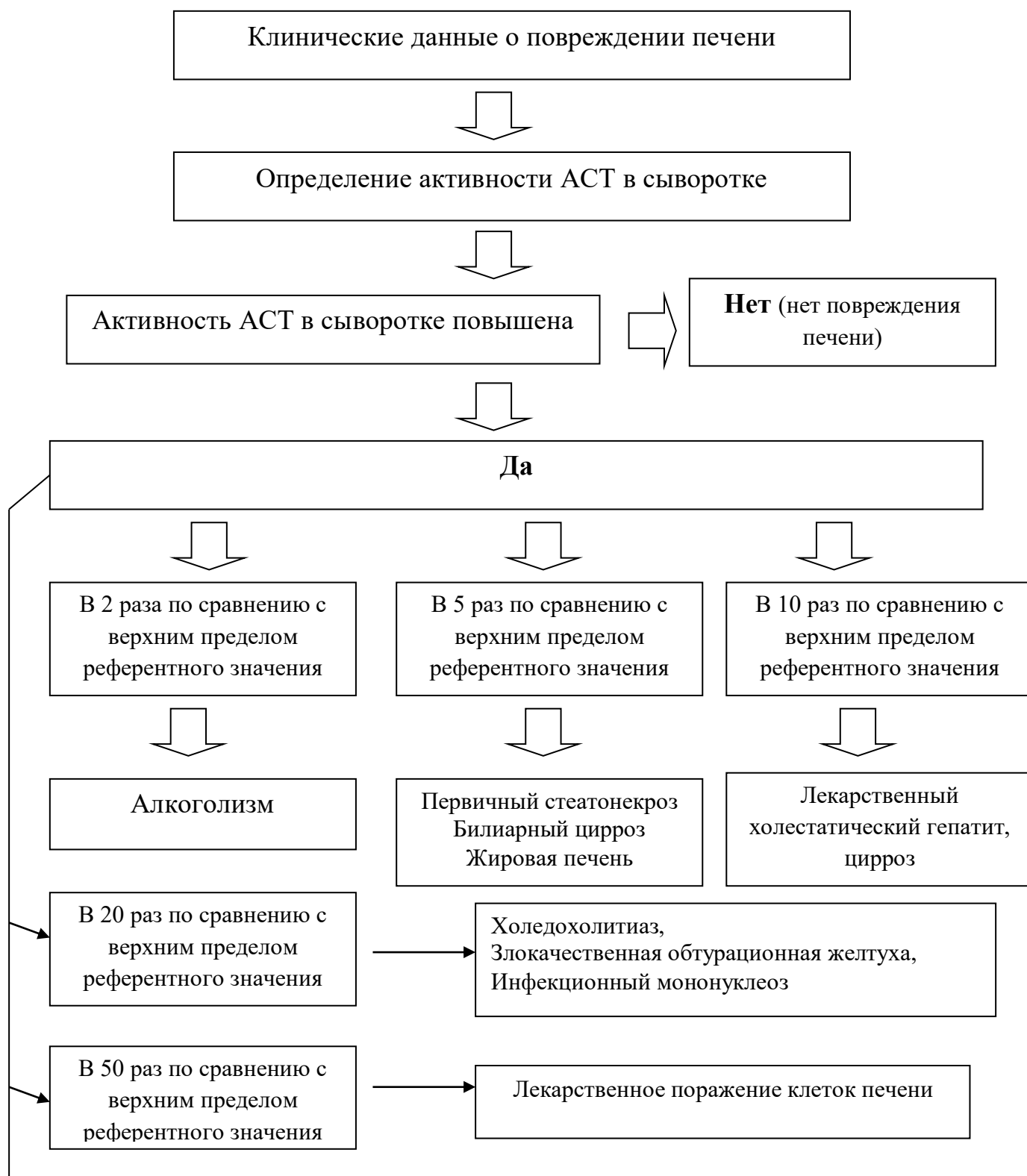
Активность АСТ повышена у 93–98% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в 2–20 раз. При ИМ АСТ повышается в сыворотке через 6–8 ч, максимальной активности она достигает через 24–36 ч и снижается до нормального уровня к 5–6-му дню. Расширение зоны инфаркта приводит ко второму циклу повышения активности. Степень повышения активности АСТ является мерой массы миокарда, вовлеченной в патологический процесс. Иногда активность АСТ повышается еще до возникновения электрокардиографических признаков ИМ, а отсутствие снижения ее уровня после 3–4-го дня заболевания прогностически неблагоприятно.

При стенокардии активность АСТ, как правило, остается в пределах нормы. Однако повышение АСТ обнаруживают при тяжелой форме коронар

ной недостаточности в первые 24 ч после приступа (нормализация происходит на 2-й, реже 3-й день после приступа), а также при длительных приступах пароксизмальной тахикардии.

АСТ повышается также при остром гепатите и других тяжелых поражениях гепатоцитов. Умеренное увеличение наблюдается при механической желтухе, у пациентов с метастазами в печень и циррозом. Коэффициент Де Ритиса, т.е. отношение АСТ/АЛТ, в норме равно 1,33, при заболеваниях печени ниже этой величины, а при заболеваниях сердца – выше.

Алгоритм для принятия клинических решений при установлении этиологии поражения печени по значению активности уровня АСТ.



В клинической практике нашло широкое применение одновременное определение в крови активности АСТ и АЛТ; поскольку оно намного информативнее с клинической точки зрения (позволяет судить о локализации и глубине поражения, активности процесса и прогнозировать исход болезни).

Аланинаминотрансфераза (АЛТ).

Референтные величины активности АЛТ в сыворотке: 0–7–40 Ед/л. АЛТ содержится в скелетной мускулатуре, печени, сердце. В сердечной мышце ее значительно меньше, чем АСТ. Самых больших концентраций АЛТ достигает в печени. Повышение активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в 1,5–5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривают как умеренную гиперферментемию, в 6–10 раз – как гиперферментемию средней степени, более чем в 10 раз – как высокую. Степень подъема активности аминотрансфераз говорит о выраженности цитолитического синдрома, но не указывает прямо на глубину нарушений собственно функции органа.

При ИМ повышение активности АЛТ в сыворотке крови выявляется в 50–70% случаев, чаще при обширных некрозах сердечной мышцы. Наибольшее увеличение активности АЛТ отмечается в острой фазе, достигая в среднем 130–150% от нормы и заметно уступает таковому АСТ, составляющему в среднем 450–500% от нормы.

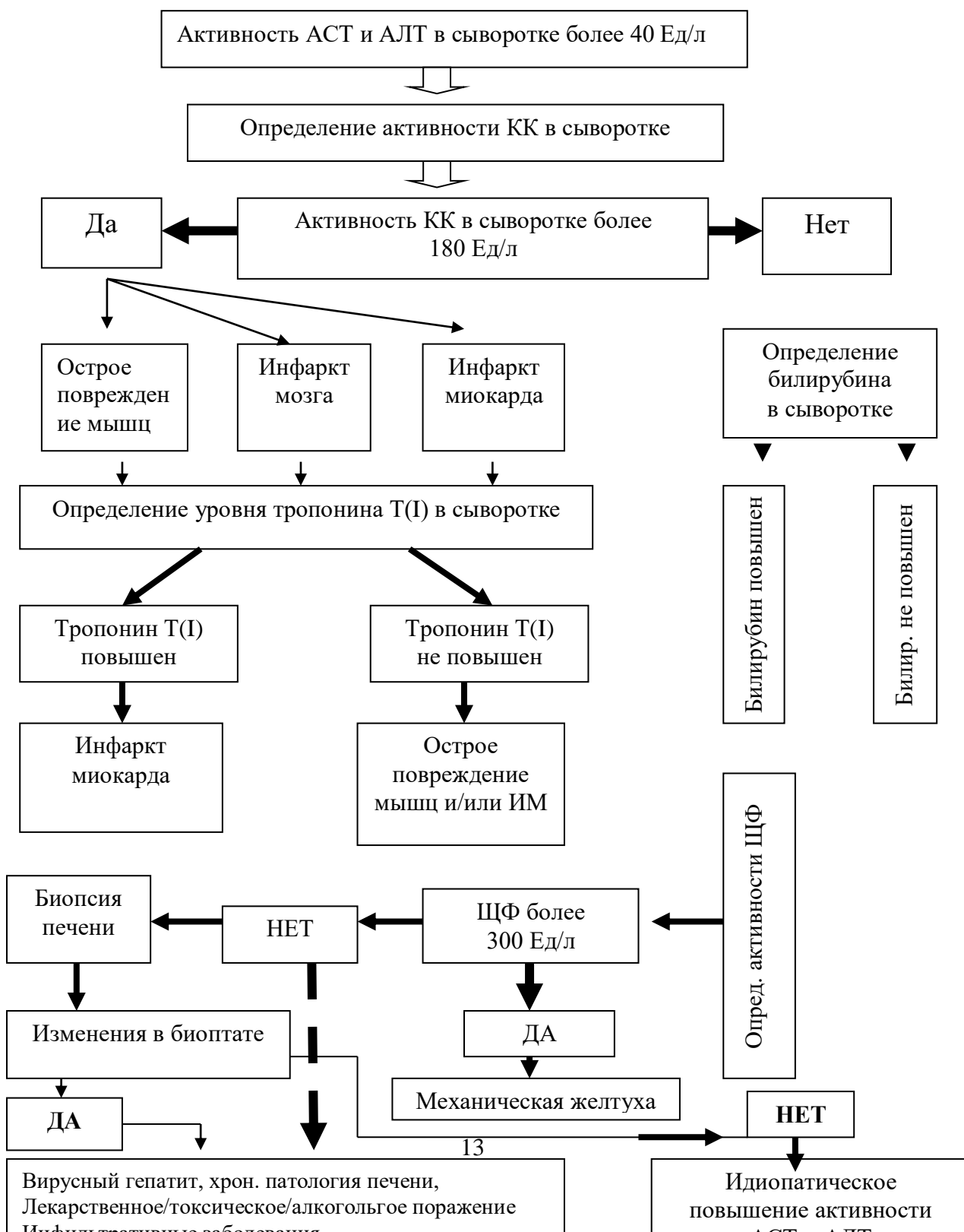
При заболеваниях печени прежде всего и наиболее значительно по сравнению с АСТ изменяется активность АЛТ. При остром гепатите, независимо от его этиологии, активность аминотрансфераз повышается у всех больных. Особенно изменяется активность АЛТ, содержащейся в цитоплазме, что способствует быстрому выходу ее из клетки и поступлению в кровяное русло, поэтому АЛТ – более чувствительный тест ранней диагностики острого гепатита, чем АСТ. Период полураспада АЛТ около 50 ч. АСТ расположена преимущественно в митохондриях, период полураспада около 20 ч, реагирует на более тяжелые повреждения гепатоцита. При остром вирусном гепатите АЛТ и АСТ повышаются за 10–15 дней до появления желтухи при гепатите А, и за много недель при гепатите В, причем повышаются они одновременно, но АЛТ – значительно больше. При типичном течении вирусного гепатита активность АЛТ достигает максимума на 2–3-й неделе заболевания. При благоприятном его течении активность АЛТ нормализуется через 30–40 сут, активность АСТ – через 25–35 сут. Повторное или прогрессирующее повышение активности аминотрансфераз свидетельствует о новом некрозе или рецидиве болезни. Удлинение периода повышенной активности аминотрансфераз часто служит неблагоприятным признаком, так как может свидетельствовать о переходе острого процесса в хронический.

В остром периоде вирусного гепатита при всех формах, кроме тяжелой, коэффициент Де Ритиса колеблется от 0,55 до 0,65 при тяжелом течении заболевания этот коэффициент составляет в среднем 0,83, что отражает более значительное повышение активности АСТ. В дифференциально-диагностическом отношении имеет некоторое значение то, что при

алкогольных поражениях печени, в противоположность вирусным, характерно преимущественное повышение активности АСТ и коэффициента Де Ритиса более 2. Для хронических гепатитов характерна умеренная и средняя гиперферментемия.

При латентных формах цирроза печени повышения активности ферментов не наблюдается. При активных формах стойкий, хотя и незначительный подъем активности аминотрансфераз встречается в 74–77% случаев.

Алгоритм лабораторной диагностики причин повышения активности трансаминаз.



Повышение активности АЛТ и АСТ может быть выявлено у практически здоровых носителей поверхностного антигена гепатита В, что указывает на наличие внешне бессимптомных активных процессов в печени. Активность АСТ и АЛТ, а также щелочной фосфатазы (ЩФ) повышается при разрешении хронической сердечной недостаточности (пик обычно на 3-й–4-е сутки).

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ).

Референтные величины активности ЛДГ в сыворотке 120—480 Ед/л. Наибольшая активность ЛДГ обнаружена в почках, сердечной мышце, скелетной мускулатуре и печени. ЛДГ содержится не только в сыворотке, но и в значительном количестве в эритроцитах, поэтому сыворотка для исследования должна быть без следов гемолиза.

Большинство органов и тканей человека содержит пять изоферментов ЛДГ. Характер изоферментного спектра ЛДГ и тип обмена веществ в ткани коррелируют между собой. В тканях с преимущественно аэробным обменом веществ (сердце, мозг, почки) наибольшей ЛДГ-активностью обладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2 (или гидроксibuтиратдегидрогеназа). В тканях с выраженным анаэробным обменом веществ (печень, скелетная мускулатура) преобладают изоферменты ЛДГ4 и ЛДГ5. В сыворотке крови здорового человека постоянно обнаруживаются все пять изоферментов ЛДГ. Имеется закономерность в отношении активности изоферментов ЛДГ: активность ЛДГ2

> ЛДГ1 > ЛДГ3 > ЛДГ4 > ЛДГ5. Повреждение того или иного органа изменяет изоферментный спектр сыворотки крови, причем эти изменения обусловлены спецификой изоферментного состава поврежденного органа.

В лаборатории наиболее часто определяют активность общей ЛДГ (сумму всех пяти изоферментов), но могут определять более специфичный для сердечной мышцы изофермент ЛДГ1 (гидроксibuтиратдегидрогеназа) или ЛДГ5 – для заболеваний печени.

Повышенная активность ЛДГ в физиологических условиях наблюдается у беременных, новорожденных, а также после интенсивных физических нагрузок.

Повышение активности ЛДГ при ИМ отмечается через 8–10 ч после его начала. Спустя 48–72 ч достигается максимум активности (повышение обычно в 2–4 раза), и она остается увеличенной в течение 10 сут. Эти сроки могут

варьировать в зависимости от величины участка поврежденной мышцы сердца. Увеличение активности общей ЛДГ у пациентов с ИМ происходит за счет резкого повышения ЛДГ1 и частично ЛДГ2. У пациентов со стенокардией

повышения активности ЛДГ не наблюдается, что позволяет применять

определение ЛДГ в пределах 2–3 сут после ангинозного приступа как высоконадежный критерий отсутствия поражения сердечной мышцы.

Умеренное увеличение общей ЛДГ наблюдается у большинства пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) (без инфаркта), миокардитом, у больных хронической сердечной недостаточностью, с застойными явлениями в печени. У больных аритмией сердца определяются нормальные величины ЛДГ, а применение электроимпульсной терапии иногда ведет к ее увеличению.

Источником увеличения активности ЛДГ может быть легочная ткань при эмболии и инфаркте легких. Сочетание нормальной активности АСТ, увеличенной ЛДГ и повышения концентрации билирубина может служить диагностической триадой легочной эмболии и дифференциации ее от ИМ. При пневмониях активность фермента иногда может не повышаться.

При миопатиях (мышечные дистрофии, травматические повреждения мышц, воспалительные процессы, расстройства, связанные с эндокринными и метаболическими заболеваниями) отмечается увеличение активности ЛДГ; при нейрогенных заболеваниях мышц активность ЛДГ не повышается.

При остром вирусном гепатите активность ЛДГ в сыворотке крови увеличена в первые дни желтушного периода, и при легкой и среднетяжелой формах заболевания довольно быстро возвращается к нормальному уровню. Тяжелые формы вирусного гепатита, и особенно развитие печеночной недостаточности, сопровождаются выраженным и более длительным повышением ЛДГ. При механической желтухе на первых стадиях закупорки желчных протоков активность ЛДГ в норме, на более поздних стадиях наблюдается подъем активности ЛДГ вследствие вторичных повреждений печени.

Щелочная фосфатаза (ЩФ).

ЩФ широко распространена в тканях, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, стенках желчных протоков печени, плаценте и лактирующей молочной железе. В сыворотке крови можно определить активность общей ЩФ (ее называют печеночной), а также отдельно активность костной и интестинальной (кишечной) ЩФ.

Референтные величины активности ЩФ в сыворотке крови.

Возрастная группа	Общая ЩФ (Ед/л)
Новорожденные	Менее 420
Дети	Менее 480
Взрослые	Менее 150

Примерно лишь у 65% госпитализированных пациентов высокая активность ЩФ обусловлена заболеваниями печени. Активность ЩФ наиболее часто повышается вследствие повреждения или деструкции гепатоцитов или нарушения оттока желчи (холестаз). Некроз печеночных клеток как причина повышения активности ЩФ играет ведущую роль при вирусных и аутоиммунных гепатитах, токсических и лекарственных повреждениях печени. Холестаз как причина повышения активности ЩФ в крови развивается при внепеченочной обструкции желчных протоков например, при закупорке камнем

или развитии послеоперационной стриктуры), сужении внутрипеченочных протоков (например, при первичном склерозирующем холангите), повреждении желчных протоков (например, при первичном билиарном циррозе печени) или нарушении транспорта желчи на уровне мелких желчных протоков (при применении ряда лекарственных препаратов, например, хлорпромазина). В ряде случаев активность ЩФ повышается при одновременном действии обоих механизмов повреждения.

У 30% желтушных пациентов с циррозом печени выявляется увеличение активности ЩФ. Повышение активности ЩФ наблюдается у 90% больных первичным раком печени и при метастазах в печень. Резко возрастает активность ЩФ при отравлениях алкоголем на фоне хронического алкоголизма. Она может повышаться при приеме лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим эффектом (тетрациклин, парацетамол, фенацетин, 6-меркаптопурин, салицилаты и др.). Приблизительно у 50% пациентов с инфекционным мононуклеозом на 1-ой неделе заболевания отмечается повышение активности ЩФ.

Закупорка внепеченочных желчных протоков сопровождается резким увеличением активности ЩФ. При тяжелой обструктивной желтухе активность ЩФ в сыворотке крови может превышать верхний предел нормы в 10 раз и более.

У женщин, принимающих противозачаточные препараты, содержащие эстроген и прогестерон, может развиваться холестатическая желтуха и с повышением активности ЩФ. Очень высокие цифры активности фермента наблюдаются у женщин с преэклампсией, что является следствием повреждения плаценты. Низкая активность ЩФ у беременных говорит о недостаточности развития плаценты.

Помимо названных, повышение активности ЩФ определяется при следующих заболеваниях и состояниях: повышенном метаболизме в костной ткани (при заживлении переломов); первичном и вторичном гиперпаратиреозе, остеомалации, почечном рахите, обусловленном витамин-D-резистентным рахитом, сочетающимся с вторичным гиперпаратиреозом; цитомегаловирусной инфекции у детей, внепеченочном сепсисе, язвенном

колите, регионарном илеите, кишечных бактериальных инфекциях, тиреотоксикозе. Это обусловлено тем, что ЩФ вырабатывается не только в печени, но и в других органах – костях, кишечнике.

Значения уровня активности ЩФ (пороги для принятия клинических решений) при установлении клинического диагноза поражения печени представлены на рисунке. Ряд цифр представляет собой множители, на которые умножается значение верхнего референтного предела для ЩФ.

Снижение активности фермента отмечается при гипотиреозе, цинге, выраженной анемии, квашиоркоре, гипофосфатемии.

Алгоритм для принятия клинических решений при установлении этиологии поражения печени по значениям активности ЩФ.



Костная щелочная фосфатаза (остаза).

Костная ЩФ продуцируется остеобластами кости. У детей ЩФ повышена до периода полового созревания. Референтные величины активности костной ЩФ в сыворотке крови представлены в таблице.

Референтные величины активности костной ЩФ в сыворотке.

Возраст	Активность, Ед/л
1 месяц	60 – 181
3 года	60 – 121
10 лет	90 – 181
Взрослые до 31 года	23 – 55
Взрослые старше 31 года	16 – 46

Увеличение активности общей и костной ЩФ сопровождается рахит любой этиологии, болезнь Педжета, костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом. Быстро растет активность фермента при остеогенной саркоме, метастазах рака в кости, миеломной болезни, лимфогранулематозе с поражением костей. При лечении гипокальциемии витамином D необходимо контролировать его по уровню активности ЩФ в крови. Нормализация активности ЩФ является показанием к прекращению лечения.

При болезни Педжета содержание кальция и фосфатов в крови обычно в пределах нормы, но характерен очень высокий уровень активности ЩФ, в связи с чем следует регулярно мониторировать уровень ЩФ. Быстрое нарастание уровня ЩФ может указывать на малигнизацию пораженной кости.

Остеопороз, в основе которого лежит первичное уменьшение массы матрикса костной ткани (потеря кальция при этом вторична), сопровождается нормальным уровнем общей ЩФ в крови или незначительным ее повышением, плохо коррелирует с параметрами костеобразования. Однако костная ЩФ служит чувствительным маркером ускоренного метаболизма кости во время менопаузы.

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ).

Референтные величины активности ГГТ в сыворотке: у мужчин – 10–70 Ед/л; у женщин – 6–45 Ед/л.

В значительных концентрациях ГГТ обнаружена в печени, поджелудочной железе, почках и предстательной железе (поэтому у мужчин активность ГГТ в сыворотке крови приблизительно на 50% выше, чем у женщин).

Повышение активности ГГТ в сыворотке крови может быть обусловлено следующими причинами:

- усилением синтеза в результате активации ферментов, обеспечивающих этот процесс, алкоголем и лекарственными препаратами;
- повреждением клеточных мембран под действием токсических агентов (в том числе спирта), при ишемическом повреждении и инфекционном поражении печени;
- освобождением фермента от связи с клеточными мембранами в результате детергентного действия поверхностно активных желчных кислот при всех видах холестаза.

Изменение активности ГГТ в сыворотке имеет большое диагностическое значение при заболеваниях печени и гепатобилиарного тракта. Этот фермент более чувствителен к нарушениям в клетках печени, чем АЛТ, АСТ, ЩФ и т.д. Отсутствие повышенной активности этого фермента при костных заболеваниях позволяет дифференцировать источник повышения ЩФ.

Особенно чувствительна ГГТ к влиянию на печень длительного потребления алкоголя. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, уровень ГГТ в сыворотке коррелирует с количеством принимаемого алкоголя. Тест особенно ценен для контроля лечения алкоголизма. Прекращение приема алкоголя снижает активность фермента приблизительно на 50% в течение 10 дней.

Определение активности ГГТ используется для установления гепатотоксичности и положительно в 90% случаев заболеваний печени. В большинстве случаев у таких больных в крови наблюдается повышение активности трансаминаз и ГГТ. Изолированное повышение активности ГГТ наблюдают у 6–20% пациентов с патологией гепатобилиарной системы. Повышение активности ГГТ более чем в 3 раз вызывают антиконвульсантные препараты, жировая дистрофия печени и сердечная недостаточность.

При острых гепатитах активность ГГТ повышается раньше, чем активность АСТ и АЛТ. На высоте заболевания активность ГГТ ниже (повышена в 2–5 раз), чем активность АСТ и АЛТ, и нормализуется медленнее. Это позволяет использовать ГГТ при контроле за выздоровлением пациента.

Наиболее высокую активность ГГТ (в 5–30 раз выше референтного интервала) наблюдают при внутри- и внепеченочном холестазе. Несколько меньшие значения активности фермента регистрируют при первичных опухолях печени и метастазах в печень. При злокачественных опухолях другой

локализации постепенное увеличение активности ГГТ указывает на наличие метастазов в печень. Активность ГГТ может быть использована в качестве

маркера рака поджелудочной и предстательной железы, так как отражает ремиссии и рецидивы.

Необходимо еще раз заметить, что ГГТ многозначна в диагностическом отношении. По крайней мере пять процессов повышают ее активность: цитолиз, холестаза, интоксикация алкоголем, опухолевой рост в печени, лекарственная интоксикация. Такая этиологическая разнородность механизмов повышения ГГТ требует очень тщательной оценки причин гиперферментемии. Обнаружение высокой активности ГГТ заставляет искать причину этого повышения. Как «отсеивающий» тест и метод контроля за течением известного патологического процесса, исследование ГГТ буквально незаменимо по клиническому значению.

Холинэстераза (ХЭ).

Референтные величины активности ХЭ в сыворотке: 3600–12900 Ед/л.

В тканях человека встречаются два различных фермента этого типа: ацетилхолинэстераза (истинная ХЭ), которая преимущественно находится в нервной ткани, скелетных мышцах, эритроцитах; и сывороточная, или псевдо-ХЭ, которая широко распространена, присутствует в печени, поджелудочной железе, секретируется печенью в кровь.

Определение активности ХЭ в сыворотке представляет наибольший клинический интерес для диагностики отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами и инсектицидами, а также как показатель состояния белково-синтетической функции печени. Отравления фосфорорганическими веществами и инсектицидами сопровождаются выраженным снижением активности ХЭ.

Активность ХЭ наиболее резко снижается при тяжелых хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе. Значительное снижение активности ХЭ наблюдается при распространенных blastomatosных поражениях печени. В начальных стадиях обтурационной желтухи снижение активности ХЭ встречается очень редко.

Ярким проявлением снижения белково-синтетической функции печени у пациентов с вирусным гепатитом при развитии острой печеночной недостаточности служит резкое снижение активности ХЭ, при этом степень снижения активности ХЭ обратно пропорциональна тяжести течения заболевания. Наиболее низкие показатели отмечаются у пациентов за несколько дней до развития печеночной комы. Однако длительный период полураспада сывороточной ХЭ (7–10 дней) снижает ее возможности в диагностике острой печеночной недостаточности.

При ИМ резкое падение активности ХЭ отмечается к концу первых суток заболевания и обусловлено шоком, который приводит к тяжелому повреждению печени.

В последнее время исследование этого фермента широко используется для контроля за применением релаксантов в хирургической практике. Курареподобные вещества (дитилин, сукцинилхолин), применяемые в хирургии для расслабления мышц, обычно быстро разрушаются. Тяжелые последствия применения этих средств (длительное апноэ, холинергический шок) возможны как при приобретенном недостатке ХЭ (чаще при хронических заболеваниях печени), так и при врожденном ферментном дефекте.

При нефротическом синдроме наблюдается повышение активности ХЭ. Это связано с увеличением синтеза альбуминов печенью из-за быстрой потери мелкодисперсной фракции белков с мочой.

Повышение ХЭ наблюдается также иногда при ожирении и экссудативной энтеропатии. Небольшое повышение активности ХЭ иногда отмечается при артериальной гипертензии, сахарном диабете, депрессивных неврозах, тревоге, маниакально-депрессивном психозе.

Альфа-амилаза в сыворотке и моче.

Референтные величины активности α -амилазы: в сыворотке: 10–100 Ед/л; в моче – 30–640 Ед/л.

Наиболее богаты α -амилазой поджелудочная и слюнные железы. Плазма крови человека содержит α -амилазы двух типов: панкреатическую (Ртип), вырабатываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами.

В физиологических условиях амилаза сыворотки крови состоит на 40% из панкреатической амилазы и на 60% из слюнной амилазы.

Определение активности α -амилазы имеет важное значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Повышение активности α -

амилазы в сыворотке крови в 2 и более раз должно расцениваться как симптом поражения поджелудочной железы. Небольшая гиперاميлаземия дает

основание заподозрить патологию поджелудочной железы, но может иногда наблюдаться при заболеваниях других органов.

С мочой выделяется в основном Р-амилаза, что является одной из причин большей информативности о функциональном состоянии поджелудочной железы уроамилазы, чем амилазы сыворотки крови. 65% амилазной активности мочи обусловлено панкреатической амилазой. Этим объясняется то обстоятельство, что при остром панкреатите именно она увеличивается в сыворотке (до 89%) и особенно в моче (до 92%), без

изменения
амилазы слюнных желез.

показателей

При остром панкреатите активность амилазы крови и мочи увеличивается в 10–30 раз. Гиперамилаземия наступает в начале заболевания (уже через 4–6 ч), достигает максимума через 12–24 ч, затем быстро снижается и приходит к норме на 2–6-й день. Уровень повышения сывороточной амилазы не коррелирует с тяжестью панкреатита.

Активность амилазы в моче (используется суточная моча или разовая порция мочи) начинает повышаться через 6–10 ч после острого приступа панкреатита и возвращается к норме через 3 сут. В некоторых случаях уровень амилазы в моче имеет две волны повышения в течение 3 сут. Гиперамилазурия при остром и обострении хронического панкреатита регистрируется у 50% пациентов через 8–12 ч, у 25% – через 12–18 ч, у 66,6% – через 18–24 ч, у 75% – через 24–36 ч, у 100% – через 36–48 ч и у 62,5% – через 48–72 ч. Диагностическая чувствительность определения амилазы в сыворотке для острого панкреатита составляет 95%, специфичность – 88%.

Острые панкреатиты могут протекать без повышения активности амилазы (в частности, при панкреонекрозе). Более точную информацию получают при исследовании активности амилазы в суточном объеме мочи. Важное, а в ряде случаев и решающее значение для распознавания рецидивирующей формы острого панкреатита имеет повторное повышение активности амилазы крови и мочи во время повторяющихся рецидивов болевого синдрома. Данный признак имеет исключительно важное значение для распознавания легких форм рецидивирующего острого панкреатита. Поэтому следует еще раз подчеркнуть необходимость повторных исследований активности α -амилазы мочи на протяжении первых 2 сут заболевания. При различных формах острого панкреатита динамика повышения α -амилазы в крови и моче носит различный характер. Так, для отечного панкреатита характерна кратковременная амилаземия на 1-е-3-и сутки заболевания; для панкреонекроза – высокая и длительная амилаземия или, наоборот, кратковременная гиперамилаземия на 3-й сутки заболевания.

Выявление гиперамилаземии и гиперамилазурии является важным, но не специфичным маркером острого панкреатита; кроме того, повышение ее активности может быть кратковременным. Для большей информативности полученных результатов исследования полезно сочетать определение активности амилазы крови и мочи с параллельным определением концентрации креатинина в моче и сыворотке крови. На основании этих данных рассчитывается индекс амилазо-креатининового клиренса по формуле:

$$AM \times KpC$$

$\text{КрМ} \times \text{АС} \times 100,$

где АМ – амилаза мочи; АС – амилаза сыворотки; КрМ – креатинин в моче; КрС – креатинин в сыворотке.

В норме амилазо-креатининовый индекс не выше 3, превышение считается признаком панкреатита. При остром панкреатите уровень амилазы сыворотки и показатель амилазо-креатининового клиренса обычно повышены за счет подавления почечного механизма канальцевой реабсорбции амилазы. При заболеваниях, протекающих под маской панкреатита, содержание амилазы сыворотки может увеличиваться, но показатель амилазо-креатининового клиренса остается нормальным, так как отсутствует канальцевый дефект. Для этого исследования очень важно проводить взятие крови и мочи в одно и то же время.

При хроническом панкреатите активность амилазы в крови и моче повышается (у 10–88 и у 21–70% пациентов соответственно) в период обострения процесса и при возникновении препятствий к оттоку панкреатического сока (воспаление, отек головки поджелудочной железы и СДавление протоков, рубцовый стеноз сосочка двенадцатиперстной кишки и др.). При склеротической форме панкреатита гиперамилаземия определяется также степенью нарушения проходимости протоков и функциональной способностью оставшейся части железы. При хронических панкреатитах с фиброзными изменениями поджелудочной железы обострения, нередко выраженные и распространенные, сопровождаются сравнительно небольшим подъемом активности амилазы. Вследствие нарушения функциональной способности поджелудочной поджелудочной железы гиперамилаземия нередко может отсутствовать при остром гнойном панкреатите (при обширных «тотальных» некрозах поджелудочной железы).

При раке поджелудочной железы уровень амилазы в крови и моче в одних случаях повышается; в других же случаях может оставаться нормальным и даже понижаться.

Оценка результатов исследования активности амилазы в крови и моче затруднена тем, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе. Поэтому уровень амилазы может быть повышен при многих заболеваниях, имеющих сходную картину с острым панкреатитом: острым аппендиците, перитоните, перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной непроходимости, холецистите, тромбозе брыжеечных сосудов, а также при феохромоцитоме, диабетическом ацидозе, после операций по поводу пороков сердца, после резекции печени, приема больших доз этанола, употребления препаратов опия, сульфаниламидов, морфина, тиазовых диуретиков, пероральных контрацептивов. Повышение амилазной активности при этих заболеваниях

обусловлено разными причинами и носит в большинстве случаев реактивный характер. Вследствие значительных запасов амилазы в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета поджелудочной железы может привести к значительному попаданию амилазы в кровь. У больных перитонитом увеличение амилазной активности может наблюдаться в результате развития образующих амилазу бактерий. Обычно активность α -амилазы при перечисленных заболеваниях повышается в крови в 3–5 раз.

Снижение активности α -амилазы в крови может быть обнаружено при тиреотоксикозе, ИМ, некрозе поджелудочной железы.

Панкреатическая α -амилаза.

Референтные величины активности панкреатической α -амилазы: сыворотка: 30–55% от общей амилазы в сыворотке (в среднем 43%) или 13–53 Ед/л; моча: 60–70% от общей амилазы в моче (в среднем 65%).

Основная ценность определения Р-типа α -амилазы заключается в том, что увеличение ее активности высокоспецифично для заболеваний поджелудочной железы. Панкреатическая α -амилаза повышается при остром панкреатите. Активность общей амилазы в этом случае повышена за счет панкреатической фракции. Диагностическая чувствительность панкреатической фракции амилазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 92%, специфичность – 85%.

Определение активности панкреатической фракции амилазы особенно важно при хроническом панкреатите у пациентов с нормальным уровнем общей амилазы. У пациентов с хроническим панкреатитом панкреатическая амилаза составляет 75–80% общей амилазы крови. Повышение панкреатической амилазы указывает на атаку хронического панкреатита, а снижение – на экзокринную недостаточность поджелудочной железы при атрофии ацинарной ткани и фиброзе органа у пациентов, длительно страдающих данным заболеванием.

Активность панкреатической α -амилазы помимо диагностики острого панкреатита определяют также после операции на органах брюшной полости с целью ранней диагностики развития осложнения – послеоперационного панкреатита. Панкреатическая α -амилаза в моче повышается при остром панкреатите, причем составляет основную часть общей амилазы, так как выводится с мочой лучше, чем слюнная фракция.

Активность панкреатической фракции амилазы, в отличие от общей, не повышается при паротите, диабетическом кетоацидозе, раке легкого, острых гинекологических заболеваниях. Вместе с тем, тест может быть ложноположительным при других непанкреатических заболеваниях.

Липаза.

Референтные величины активности липазы в сыворотке: 0–190 Ед/л.

Определение активности липазы в крови служит наиболее информативным критерием диагностики острого панкреатита. В отличие от α -амилазы, активность липазы не повышается при паротите, внематочной беременности, аппендиците. Содержание липазы увеличивается и снижается параллельно повышению и снижению активности амилазы, но нормализация ее уровня происходит позже нормализации амилазы. Иногда уровень липазы в крови повышается раньше, чем увеличивается активность амилазы, и остается повышенным длительное время.

При остром панкреатите активность липазы в крови увеличивается в течение нескольких часов после острого приступа, достигая максимума через 12–24 ч (увеличивается до 200 раз), и остается повышенной в течение 10–12 дней. Прогноз заболевания плохой, если уровень липазы в крови повышается в 10 и более раз и не снижается до 3-кратного превышения нормы в течение ближайших нескольких дней. Диагностическая чувствительность липазы в сыворотке крови для острого панкреатита составляет 86%, специфичность – 99%. Одновременное определение уровня α -амилазы (кровь и моча) и липазы – основа диагностики острого панкреатита. Повышение обоих или одного из ферментов выявляется у 98% больных с острым панкреатитом. При 3-кратном повышении активности липазы в сыворотке крови диагностическая чувствительность теста в отношении острого панкреатита составляет 100%, специфичность – 99%, в то время как аналогичные изменения активности амилазы имеют чувствительность 72%, специфичность – 99%.

Активность липазы сыворотки крови обладает высокой чувствительностью в отношении диагностики острого алкогольного панкреатита, в то время как для пациентов с закупоркой желчевыводящих путей, большого дуоденального сосочка и панкреатических протоков характерен высокий уровень амилазы. В связи с этим для установления этиологии острого панкреатита иногда определяют липазо-амилазовый коэффициент: отношение активности липазы к активности амилазы в сыворотке крови. Величина липазо-амилазового коэффициента выше 2,0 позволяет диагностировать острый алкогольный панкреатит (чувствительность – 91%, специфичность – 76%). Только у пациентов с острым алкогольным панкреатитом коэффициент может быть выше 5,0.

Повышение активности липазы в крови может иметь место при инфаркте кишки, перитоните, желчной колике. Отмечено повышение активности липазы в крови при разрушении жировой ткани – костных переломах, ранениях мягких тканей, после операций, при раке молочной железы.

Креатинкиназа (КК) общая.

Референтные величины активности общей КК в сыворотке: мужчины – 39–308 Ед/л, женщины – 26–192 Ед/л.

Наибольшее диагностическое значение имеют следующие изоферменты КК: КК-ММ (мышечный), КК-МВ (сердечный), КК-ВВ (мозговой). Повышение активности КК в сыворотке крови наблюдается из-за выхода фермента из клеток при их повреждении.

Определение активности КК используют для выявления и мониторинга цитолитического синдрома при заболеваниях миокарда и скелетной мускулатуры. При ИМ поступление КК из сердечной мышцы в сыворотку опережает другие ферменты, поэтому определение активности КК широко использовалось для ранней диагностики ИМ. Увеличение активности КК находят у 95 – 99% пациентов с ИМ. КК повышается уже через 2–4 ч после острого приступа, достигая максимума через 24–36 ч, и превышает нормальные величины в 5–20 раз. Следует подчеркнуть, что уровень КК сравнительно быстро возвращается к норме (на 3-й–6-й день). Поэтому в случаях, когда определение КК не было выполнено в этот период после развития инфаркта, трудно рассчитывать на помощь данного показателя в диагностике. В то же время именно быстрота динамики КК делает определение этого фермента особенно ценным для распознавания повторных инфарктов, которые, не давая четких электрокардиографических изменений, могут вызывать повторный подъем активности КК (для выявления их рекомендуется проведение повторных регулярных исследований). Исследование активности КК существенно важно при атипичном течении ИМ и отсутствии характерных электрокардиографических изменений, что может наблюдаться при наличии блокады пучка Гиса, аритмиях, после терапии дигиталисом и в тех случаях, когда у больного уже был инфаркт.

Изменение активности ферментов при остром ИМ.

Фермент	Начало увеличения активности, часы	Максимум увеличения активности, часы	Возвращение к норме, сутки	Кратность увеличения, раз
АСТ	4-6	24-48	4-7	2-20
КК	2-4	24-36	3-6	3-30
ЛДГ	8-10	48-72	8-9	2-4

МВ-фракция креатинкиназы.

Референтные величины активности МВ-фракции КК в сыворотке составляют 6% от общей активности КК или 0–25 Ед/л.

Повышение активности КК-МВ более специфично для ИМ. При ИМ КК-МВ составляет более 6% общей КК, увеличение наблюдается уже после острого приступа, максимум достигается через 12–24 ч, на 3-й сутки активность КК-МВ возвращается к нормальным значениям при

неосложненном течении ИМ. При расширении зоны инфаркта активность КК-МВ повышена дольше, что позволяет диагностировать инфаркт пролонгированного и рецидивирующего течения. Максимум активности КК-МВ часто достигается

раньше максимума активности общей КК. Величина повышения КК и КК-МВ соответствует величине пораженной зоны миокарда. Если в первые часы ИМ больному начали проводить тромболитическую терапию, то пик активности КК и КК-МВ может появиться раньше, чем обычно, что объясняется вымыванием фермента из пораженной зоны (результат реперфузии – восстановления проходимости тромбированной коронарной артерии). Активность КК-МВ при ИМ колеблется от 6 до 25%.

Различные опухоли могут продуцировать КК-МВ, на долю которой приходится до 60% и более общей активности КК. В этой связи, если КК-МВ составляет более 25% общей КК, необходимо думать о злокачественном новообразовании как причине повышения активности фермента. Присутствие в крови ВВ-фракции может имитировать увеличение МВ-фракции, вплоть до превышения уровня МВ-фракции над общей КК. ККВВ появляется при нарушении гематоэнцефалического барьера (после операций на мозге или при травме мозга). ВВ-фракция также возникает при серьезных повреждениях кишечника и после родов (при кесаревом сечении).

Повышение фракции КК-МВ в отдельных случаях наблюдается при миокардитах и миокардиодистрофиях различного течения (наиболее часто при миодистрофии Дюшена), однако КК-МВ составляет менее 3% общей КК. При остром миокардите КК и КК-МВ могут быть нормальными или сильно увеличенными, похожими на ИМ, в зависимости от характера повреждения миокарда.

Повреждение скелетной мускулатуры сопровождается значительным увеличением ММ-фракции, которая может имитировать повышение МВ-фракции. При рабдомиолизе диагностическая чувствительность исследования активности КК (повышается в 5 раз и более) выше, чем АСТ и ЛДГ.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся повышением уровня активности КК и КК-МВ.

1. Физический стресс и травмы мышц:

- увеличение мышечной массы в результате физических упражнений;
- физический стресс (перегрузка);
- хирургические вмешательства, прямая травма, внутримышечные инъекции;
- острый психоз, острое повреждение мозга, кома (некроз мышц при пролежнях);
- спазмы (эпилепсия, тетанус), роды;
- сильные ожоги; поражения электрическим током.

2. Дегенеративные и воспалительные повреждения:

- мышечная дистрофия;
- миозит (коллагенозы, вирусные инфекции, трихенелез);
- миокардит.

3. Токсические поражения мышц:

- острое алкогольное отравление, белая горячка;
- экзогенная интоксикация (бромиды, барбитураты, угарный газ);
- тетания;
- медикаменты (клофибрат, бронхолитики);
- токсический рабдомиолиз (героин, амфетамины);
- злокачественная гипертермия.

4. Метаболические поражения мышц:

- гипотиреоз;
- метаболический рабдомиолиз (гипокалиемия, гипофосфатемия, гиперосмолярные состояния);
- гликогеноз (тип V).

5. Гипоксические поражения мышц: шок, периферическая эмболия, гипотермия.

Очень высокая активность КК часто наблюдается при спазмах, гипоксии скелетных мышц, вызванной шоком, токсическим повреждением и очень редко генетическими нарушениями метаболизма гликогена или липидов.

Кислая фосфатаза.

Референтные величины активности кислой фосфатазы в сыворотке:
0–6 Ед/л.

У мужчин половину содержащейся в сыворотке кислой фосфатазы вырабатывает предстательная железа, остальную часть – печень и разрушающиеся тромбоциты и эритроциты. У женщин фермент вырабатывается печенью, эритроцитами и тромбоцитами.

Определение активности кислой фосфатазы в клинической практике проводится для диагностики рака предстательной железы. Активность кислой фосфатазы повышается при раке предстательной железы далеко не всегда: только у 20–25% пациентов без метастазов и у 60% больных с метастазами. Степень повышения активности кислой фосфатазы особенно велика у пациентов при наличии костных метастазов рака предстательной железы. Определение активности кислой фосфатазы может быть использовано для дифференциальной диагностики метастазов рака предстательной железы в кости и заболеваний костной ткани, в частности остеодистрофий, при которых обычно повышена активность ЩФ, в то время как при метастазах

рака

предстательной железы в крови повышается активность в крови как щелочной, так и кислой фосфатазы.

Следует иметь в виду, что массаж предстательной железы, катетеризация, цистоскопия, ректальные исследования повышают активность кислой

фосфатазы, поэтому кровь на исследования надо брать не раньше чем через 48 ч после перечисленных процедур.

Повышение активности кислой фосфатазы может иметь место при повышенном разрушении тромбоцитов (тромбоцитопения, тромбоэмболии и др.), гемолитической болезни, прогрессирующей болезни Педжета, метастатических поражениях костей, миеломной болезни (не всегда), болезни Гоше и Нимана-Пика, через 1–2 дня после операции на предстательной железе или после биопсии.

Простатическая фракция кислой фосфатазы.

Референтные величины активности простатической фракции кислой фосфатазы в сыворотке равны 0,05–2,6 Ед/л.

Определение простатической фракции кислой фосфатазы – более специфический тест для диагностики рака предстательной железы, чем определение общей активности кислой фосфатазы. Повышение ее активности характерно для рака предстательной железы, особенно с метастазами, наблюдается также при инфаркте простаты после катетеризации мочевого пузыря. При болезни Гоше и Нимана-Пика повышения активности фермента не наблюдается, если отсутствует кистозное изменение предстательной железы. По своей чувствительности и специфичности для скрининга рака предстательной железы общая и простатическая фракция кислой фосфатазы уступают исследованию простатического специфического антигена (ПСА), поэтому не используются широко в клинической практике.

Субстраты и продукты биохимических реакций.

Исследование показателей пигментного обмена.

В клинических лабораториях измеряют концентрацию общего и прямого билирубина, по разнице рассчитывают концентрацию непрямого билирубина. Если общий билирубин не превышает референтных пределов, допустимо не проводить измерение прямого билирубина.

Общий билирубин.

Референтные величины содержания общего билирубина в сыворотке 1,7–21,0 мкмоль/л.

При гипербилирубинемии более 27–34 мкмоль/л развивается синдром желтухи (легкая форма – до 85 мкмоль/л, среднетяжелая – 86–169 мкмоль/л, тяжелая форма – свыше 170 мкмоль/л), обусловленный накоплением билирубина в тканях организма с появлением желтой окраски кожи и конъюнктивы.

Это состояние может быть следствием трех основных групп заболеваний:

- болезней, связанных с повышенным образованием билирубина (в большем количестве, чем то, которое нормальная печень может экскретировать), при этом печень и желчные пути обычно не вовлечены в патологический процесс; наиболее частое заболевание этой группы – гемолитическая анемия, для которой характерно усиленное разрушение эритроцитов;

- болезней, связанных с повреждением клеток печени или врожденными ферментопатиями, а следовательно, с нарушением их способности конъюгировать билирубин (болезни печени);

- болезней, связанных с нарушением оттока желчи (следовательно, снижением экскреции билирубина), вследствие закупорки желчевыводящих протоков печени (болезни желчевыводящих путей).

В зависимости от того, какой тип билирубина присутствует в сыворотке крови – неконъюгированный (непрямой) или конъюгированный (прямой), гипербилирубинемия классифицируется как неконъюгированная и конъюгированная соответственно. В клинической практике наиболее широкое распространение получило деление желтух на гемолитические, паренхиматозные и обтурационные. Гемолитические и паренхиматозные желтухи – это неконъюгированная, а обтурационные – конъюгированная гипербилирубинемия.

При гемолитической желтухе гипербилирубинемия сочетается с повышенным выделением уробилиногена с мочой и калом, так как он образуется в кишечнике в большом количестве. Кроме гемолитических анемий гемолиз усилен при В₁₂-дефицитной анемии, малярии, массивных кровоизлияниях в ткани, инфаркте легкого, при синдроме разможнения мягких тканей (неконъюгированная гипербилирубинемия). Частой формой гемолитической желтухи и гипербилирубинемии является физиологическая желтуха у новорожденных (встречается у 60% младенцев в первые недели жизни).

Гемолитическими по своему происхождению могут быть желтухи, вызванные действием лекарственных средств, усиливающих распад (гемолиз) эритроцитов (например, ацетилсалициловой кислоты, тетрациклина и др.).

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция гепатоцитов, нарушается экскреция прямого (конъюгированного) билирубина в желчные капилляры. Прямой билирубин попадает непосредственно в кровь, где его содержание значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие чего количество непрямого билирубина также увеличивается. Повышение концентрации в крови прямого билирубина приводит к его появлению в моче вследствие фильтрации через мембрану почечных клубочков. Непрямой билирубин, несмотря на увеличение концентрации в крови, в мочу не поступает. Поражение гепатоцитов сопровождается нарушением их способности

разрушать всосавшийся из тонкого кишечника мезобилиноген (уробилиноген). Повышение содержания уробилиногена в моче может наблюдаться еще

в дожелтушный период. В разгар вирусного гепатита возможно снижение и даже исчезновение уробилиногена в моче. Это объясняется тем, что увеличивающийся застой желчи в печеночных клетках ведет к уменьшению выделения билирубина и, следовательно, к уменьшению образования уробилиногена в желчевыводящих путях. В дальнейшем, когда функция печеночных клеток начинает восстанавливаться, желчь выделяется в большом количестве, и уробилиноген снова появляется в больших количествах, что в данной ситуации расценивается как благоприятный прогностический признак. Стеркобилиноген попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Основные причины паренхиматозных желтух – острые и хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, токсические вещества (хлороформ, четыреххлористый углерод, ацетаминофен), массивное распространение в печени раковой опухоли, альвеолярный эхинококк и множественные абсцессы печени. При вирусных гепатитах степень билирубинемии коррелирует с тяжестью заболевания. Так, при легкой форме течения вирусного гепатита В содержание билирубина в сыворотке крови не выше 90 мкмоль/л, при среднетяжелой – в пределах 90–170 мкмоль/л, при тяжелой – выше 170 мкмоль/л. При развитии печеночной комы уровень билирубина может повышаться до 300 мкмоль/л и выше.

К различным типам гипербилирубинемии (паренхиматозная желтуха) относятся также некоторые редко встречающиеся синдромы – Криглера-Найяра, Жильбера, Дабина-Джонсона, Ротора.

При обтурационной желтухе (конъюгированная гипербилирубинемия) нарушается желчевыведение, вследствие закупорки общего желчного протока камнем или опухолью, как осложнение гепатита, при первичном

циррозе

печени, при приеме лекарств, вызывающих холестаза. Нарастание давления в желчных капиллярах приводит к увеличению проницаемости или нарушению их целостности и попаданию билирубина в кровь. Механическая желтуха обычно приводит к наиболее высокому уровню прямого (конъюгированного) билирубина в крови, величина которого иногда достигает 800–1000 мкмоль/л. В кале резко снижается содержание стеркобилиногена, полная обтурация желчного протока сопровождается полным отсутствием желчных пигментов в кале. Если концентрация конъюгированного (прямого) билирубина превышает почечный порог (13–30 мкмоль/л), то билирубин выделяется с мочой.

В клинической практике определение билирубина в сыворотке крови применяется для решения следующих задач:

- определение увеличенного содержания билирубина в крови в тех случаях, когда при осмотре больного желтуха не выявляется или наличие ее вызывает сомнение. Желтушная окраска кожи наблюдается при уровне содержания билирубина в крови, превышающем 30–35 мкмоль/л.
- объективная оценка степени билирубинемии;
- дифференциальная диагностика различных видов желтух;
- оценка течения заболевания путем повторных исследований.

Уменьшение содержания билирубина диагностического значения не имеет.

Прямой билирубин.

Референтные величины содержания прямого билирубина в сыворотке 0,0–5,0 мкмоль/л.

Исследование обычно проводится с целью дифференциальной диагностики форм желтух.

При паренхиматозной желтухе наступает деструкция печеночных клеток, нарушается экскреция прямого билирубина в желчные капилляры, и он попадает непосредственно в кровь, где содержание его значительно увеличивается. Кроме того, снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубин-глюкурониды; вследствие этого количество непрямого билирубина в крови также увеличивается.

При механической желтухе нарушено желчевыделение, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Несколько повышается в крови и концентрация непрямого билирубина. При гемолитической желтухе содержание прямого билирубина в крови не изменяется.

Непрямой билирубин.

Референтные величины содержания непрямого билирубина в сыворотке 3,4–13,7 мкмоль/л.

Исследование непрямого билирубина играет важнейшую роль в диагностике гемолитических анемий. В норме в крови 75% общего билирубина

приходится на долю непрямого (свободного) билирубина и 25% на долю прямого (связанного) билирубина.

Непрямой билирубин повышается при гемолитических анемиях, пернициозной анемии, при желтухе новорожденных, синдроме Жильбера, син-дроме Криглера–Найяра, синдроме Ротора. Повышение непрямого билирубина при гемолитической анемии обусловлено интенсивным образованием его вследствие гемолиза эритроцитов, и печень оказывается

к
образованию столь большого количества билирубин-глюкуронидов. При перечисленных синдромах нарушена конъюгация непрямого билирубина с глюкуроновой кислотой.

Ниже приведена патогенетическая классификация желтухи, которая позволяет легко установить этиологию гипербилирубинемии.

Преимущественно непрямая гипербилирубинемия

1. Избыточное образование билирубина:

- гемолиз (внутри- и внесосудистый);
- неэффективный эритропоэз.

2. Сниженный захват билирубина в печени:

- длительное голодание;
- сепсис.

3. Нарушение конъюгации билирубина:

3.1 Наследственная недостаточность глюкуронилтрансферазы:

- синдром Жильбера (легкая недостаточность глюкуронилтрансферазы);
- синдром Криглера-Найяра II типа (умеренная недостаточность глюкуронилтрансферазы);
- синдром Криглера-Найяра I типа (отсутствие активности глюкуронилтрансферазы).

3.2 Физиологическая желтуха новорожденных (преходящая недостаточность глюкуронилтрансферазы; повышенное всасывание непрямого билирубина).

3.3 Приобретенная недостаточность глюкуронилтрансферазы:

- прием некоторых препаратов (например, хлорамфеникола).
- желтуха от материнского молока (угнетение активности глюкуронилтрансферазы прегнандиолом и жирными кислотами, содержащимися в грудном молоке).
- поражение паренхимы печени (гепатиты, цирроз).

Преимущественно прямая гипербилирубинемия.

1. Нарушение экскреции билирубина в желчь.

1.1 Наследственные нарушения:

- синдром Дабина-Джонсона.
- синдром Ротора.
- доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз;
- холестаз беременных.

1.2 Приобретенные нарушения:

- поражение паренхимы печени (например, при вирусном или лекарственном гепатите, циррозе печени);
- прием некоторых препаратов (пероральные контрацептивы, андрогены, хлорпромазин);
- алкогольное поражение печени;
- сепсис;
- послеоперационный период;
- парентеральное питание;
- билиарный цирроз печени (первичный или вторичный).

2. Обструкция внепеченых желчных проходов:

1.1. Обтурация:

- холедохолитиаз;
- пороки развития желчных путей (стриктуры, атрезия, кисты желчных протоков);
- гельминтозы (клонорхоз и другие печеночные трематодозы, аскаридоз);
- злокачественные новообразования (холангиокарцинома, рак фатерова соска);
- гемобилия (травма, опухоли);
- первичный склерозирующий холангит.

2.2 СДавление:

- злокачественные новообразования (рак поджелудочной железы, лимфомы, лимфогранулематоз, метастазы в лимфатические узлы ворот печени);
- воспаление (панкреатит).

Исследование показателей азотистого обмена.

Для детального анализа состояния азотистого обмена в клинической практике целесообразно определять в крови концентрацию основных составляющих веществ остаточного азота (мочевина, азот аминокислот, мочевая кислота, креатинин, аммиак). При этом на долю мочевины

приходится около 50% всего небелкового азота, поэтому уровень мочевины крови в большинстве случаев наиболее адекватно отражает состояние всего азотистого обмена в организме человека.

Мочевина.

Референтные пределы мочевины в сыворотке крови 2–8 ммоль/л.
Определение уровня мочевины используется для оценки и мониторинга выделительной функции почек, а также для оценки мочевинообразующей функции печени при печеночной недостаточности различной этиологии.

Причины снижения концентрации мочевины в сыворотке крови:

- диета с низким содержанием белков;
- беременность – приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и, как следствие, к повышению скорости выведения мочевины;
- болезни печени – основная причина патологического снижения уровня мочевины в крови.

Причины повышения концентрации мочевины в сыворотке крови:

1. внепочечные – связаны с повышенным образованием мочевины в организме при нормальной выделительной функции почек – продукционная уремия:

- потребление очень большого количества белковой пищи;
- длительное голодание, которое сопровождается усилением катаболизма белков собственных тканей; возросший распад белков приводит к повышению синтеза мочевины; данная ситуация может также наблюдаться при различных воспалительных процессах, у тяжелых больных, находящихся в отделении реанимации;
- обезвоживание в результате рвоты, поноса; при дегидратации количество реабсорбированной из почечных канальцев в кровь мочевины (после клубочковой фильтрации) увеличивается;
- желудочно-кишечные кровотечения из язв;
- варикозно-расширенных вен пищевода, опухолей; кровь попадает в кишечник, в результате всасывание белков (кровь содержит большое количество белка) увеличивается и, следовательно, вызывает активацию синтеза мочевины.

Однако при этих состояниях избыток мочевины быстро удаляется из организма почками и ее концентрация в крови становится нормальной. Повышение уровня мочевины в крови наиболее часто возникает в результате нарушения выделительной функции почек. Уровень мочевины в крови возрастает, если СКФ снижается.

В соответствии с приведенными выше факторами, способствующими снижению СКФ, все причины, определяющие развитие почечной недостаточности, можно разделить на 3 группы:

- преренальные (уменьшение притока крови к почкам);
- ренальные (повреждение собственно почечного фильтра);
- постренальные (затруднение оттока мочи).

Патология, лежащая в основе преренальных механизмов нарушения функции почек, приводит к повышению уровня мочевины в крови и характеризуется низкой СКФ вследствие уменьшения тока крови через почечные

клубочки. При этом структура нефрона остается в норме, но нарушается его функция. Причинами преренальной дисфункции почек являются:

- дегидратация и снижение ОЦК: шок, сильное кровотечение, тяжелая диарея, обильная рвота;
- острая или хроническая сердечно-сосудистая недостаточность; снижение АД или недостаточность сократительной функции миокарда.

Ренальная патология сопровождается низкой СКФ вследствие «блокирования» клубочкового фильтра. Структура нефронов нарушена, и соответственно нарушена их функция. Причинами нарушения функции почек могут быть следующие формы патологии:

- острые и хронические гломерулонефриты (ГН); при остром ГН повышение уровня мочевины наблюдается редко и кратковременно; при хроническом ГН уровень мочевины может колебаться, повышаясь при обострении процесса и снижаясь при его затихании;
- хронические пиелонефриты; повышение уровня мочевины зависит от выраженности нефросклероза и воспалительного процесса в почках;
- нефросклерозы, вызванные отравлениями токсическими веществами;
- синдром длительного СДавливания (размозжения); уровень мочевины в крови оказывается очень высоким, что объясняется сочетанием задержки выведения мочевины с повышенным распадом белков;
- диабетическая нефропатия;
- гипертоническая болезнь со злокачественным течением;
- подагра;
- гидронефроз, выраженный поликистоз, туберкулез почки;
- амилоидный или амилоидно-липоидный нефроз; повышение мочевины в крови наблюдается только на поздних стадиях заболевания.

Патология, лежащая в основе постренальных механизмов нарушения функции почек, проявляется низкой СКФ вследствие блокирования мочевыводящих путей. Она возникает при задержке выделения мочи из-за какого-либо препятствия в мочевыводящих путях (камень, опухоль, в частности, аденома или рак предстательной железы).

Значительное и продолжительное повышение уровня мочевины в крови (>10,0 ммоль/л) всегда свидетельствует о поражении почек, более умеренное повышение этого показателя (от 6,5 до 10,0 ммоль/л) является признаком другой патологии.

Необходимо помнить, что нормальная концентрация мочевины в крови не исключает ранней стадии почечного заболевания. Увеличение концентрации мочевины в крови отмечается только при значительном снижении функции почек. Концентрация мочевины в крови не выходит за пределы нормы до тех пор, пока СКФ не становится ниже 40 мл/мин, т.е. менее 50% от нормального значения. При развитии острого повреждения почек концентрация мочевины крови нередко достигает очень высоких величин – 133,2–149,8 ммоль/л.

Креатинин крови и мочи.

Содержание креатинина в крови здоровых людей – величина довольно постоянная и мало зависящая от питания и других внепочечных факторов.

Референтные величины содержания креатинина в сыворотке.

Возраст	Содержание креатинина в сыворотке	
	мкмоль/л	мг/дл
Новорожденные	27-88	0,3-1,0
Дети до 1-го года	18-35	0,2-0,4
Дети от 1-го года до 12 лет	27-62	0,3-0,7
Подростки	44-88	0,5-1,0
Взрослые:		
женщины	62-132	0,7-1,4
мужчины	44-97	0,5-1,1

Снижение уровня креатинина в крови не имеет, за редким исключением, существенного значения. Его уровень может снижаться при беременности в результате увеличения экскреции креатинина почечными канальцами.

При любом заболевании, сопровождаемом существенным снижением мышечной массы (например, мышечная дистрофия), может отмечаться патологическое снижение уровня креатинина в сыворотке крови.

Причины повышения уровня креатинина в крови.

Уровень креатинина в крови, в отличие от мочевины, не повышается при сепсисе, травмах, лихорадочных состояниях, не зависит от степени гидратации организма, повышенного потребления белка.

Определение креатинина широко используется в диагностике и мониторинге заболеваний почек. Креатинин в меньшей степени, чем

мочевина, зависит от уровня катаболизма, не реабсорбируется в почках, поэтому в большей мере отражает степень нарушения фильтрационной и выделительной

функций почек. В большинстве случаев повышение уровня креатинина в крови – это признак нарушения функций почек.

Гипертиреоз, акромегалия, гигантизм, сахарный диабет, кишечная непроходимость, мышечная дистрофия, обширные ожоги, также могут сопровождаться повышением уровня креатинина в крови.

Определение концентрации креатинина в крови и моче значительно расширяет диагностические возможности оценки функционального состояния почек.

Референтные величины содержания креатинина в моче.

Возраст	Содержание креатинина в сыворотке	
	мг/(кг в сутки)	мкмоль/(кг в сутки)
Дети до 1-го года	8-20	71-177
Дети от 1-го года до 12 лет	8-22	71-194
Подростки	8-30	71-265
Взрослые: женщины и мужчины	11-20	97-177
	14-26	124-230
Взрослые: мужчины и женщины	800-2000	7,1-17,7
	600-1800	5,3-15,9

В клинической практике важное значение имеет определение отношения креатинина в моче (Км) к креатинину сыворотки крови (Ккр).

Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева).

Концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови отражает СКФ и влияет на нее, однако не позволяет прямо измерить СКФ. Это обусловлено тем, что уровни этих метаболитов в крови не увеличиваются существенно до тех пор, пока почки не теряют свою функцию (образовывать первичную мочу) на 50%. Поэтому концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови являются слабыми индикаторами незначительных нарушений

функции почек на ранних стадиях почечных заболеваний. В связи с этим для повышения информативности оценки СКФ в клинической практике определяют клиренс креатинина (проба Реберга–Тареева). Определение клиренса

креатинина также имеет некоторые недостатки, тем не менее это довольно адекватный и доступный метод прямого измерения СКФ и следовательно более чувствительный и специфичный способ диагностики почечной недостаточности на ранних ее стадиях, чем оценка содержания мочевины и креатинина в крови. Клиренс креатинина – это объем плазмы крови, который

очищается от креатинина за 1 минуту при прохождении через почки. Чем эффективнее работают почки по очищению крови от креатинина и выведению его с мочой, тем выше клиренс.

В норме клиренс креатинина, или СКФ, у здоровых людей колеблется от 80 до 160 мл/мин, составляя 120 ± 25 мл/мин у мужчин и 95 ± 20 мл/мин у женщин. При заболеваниях почек величину клиренса креатинина (СКФ) принято считать достаточно корректным критерием оценки массы действующих нефронов, параметра важного, в том числе с позиций клинической фармакологии, поскольку фармакокинетика многих медикаментов зависит от величины этого показателя.

Общепринятой методикой оценки СКФ служит исследование клиренса креатинина (проба Реберга–Тареева). Креатинин, будучи низкомолекулярным веществом, беспрепятственно проходит из крови в состав первичной мочи в процессе клубочковой фильтрации безбелковой плазмы крови. Таким образом, концентрация креатинина в фильтрате, т.е. первичной моче, соответствует его плазматической концентрации – концентрации креатинина в исследуемой сыворотке крови (Ккр). Следовательно, количество креатинина (ммоль/мин), поступающее в фильтрат, соответствует произведению концентрации креатинина в фильтрате на минутный объем фильтрата:

$$\text{Ккр} \times V.$$

Порядок проведения пробы Реберга–Тареева.

Специальной подготовки пациента не требуется. Пациент в течение суток собирает мочу (всю выделенную мочу за 24 ч). Утром он идет в туалет. Обязательно фиксируется это время (нулевое время). Первую утреннюю порцию пациент не собирает (выпускает в унитаз), а собирает все последующие порции точно до этого же времени следующего дня (за сутки в емкость 3 л). По окончании сбора мочу перемешивают, измеряют объем и указывают

его в направлении; около 50 мл мочи отливают в отдельную посуду и доставляют в лабораторию. Утром дня окончания сбора мочи у пациента берется

венозная кровь для определения концентрации креатинина.

Для получения точных результатов чрезвычайно важно полностью собрать мочу за 24 ч и указать в направлении на исследование, что это суточная

моча. Неправильный сбор мочи приведет к ложным результатам.

В лаборатории определяют концентрацию Ккр и Км пациента, а также рассчитывают минутный диурез – Д, исходя из суточного объема мочи, собранного пациентом. Например, за сутки пациент выделил 1350 мл мочи;

это

количество в мл необходимо разделить на 24 ч, переведенные в минуты – 1440 мин; следовательно, в данном примере минутный диурез составил 0,94 мл/мин. *Клиренс креатинина рассчитывают по следующей формуле:*

$$\text{клиренс креатинина} = \frac{K_m}{K_{кр}} \times D$$

Проба Реберга–Тареева может выполняться и за более короткий отрезок времени (например, за 1–2 ч). Однако, проводя исследование клиренса креатинина в более короткий отрезок времени, необходимо учитывать возможность значительной ошибки при сборе небольшого объема мочи из-за неучета «остаточной мочи» в мочевом пузыре, низкого диуреза и аналитической вариации метода определения концентрации креатинина. Для повышения адекватности определения клиренса креатинина желательнее добиваться

диуреза у обследуемого пациента в объеме не менее 1,5 мл/мин, что обеспечивается дополнительной небольшой водной нагрузкой в объеме 1–2 стаканов воды.

Порядок проведения пробы Реберга–Тареева за короткий промежуток времени. Больной утром мочится, выпивает 200 мл воды, и затем натошак в состоянии полного покоя собирает мочу за точно определенное непродолжительное время (2 ч). Посередине этого отрезка времени берут кровь из вены. При направлении проб в лабораторию для получения правильных результатов определения СКФ в направлении на исследование очень важно указать за какой отрезок времени собрана моча.

В норме величины клубочковой фильтрации наиболее низки утром, повышаются до максимальных величин в дневные часы и вновь снижаются вечером. У здоровых людей снижение СКФ происходит под влиянием тяжелой физической нагрузки и отрицательных эмоций; возрастает после питья жидкости и приема высококалорийной пищи.

Так как определение клиренса креатинина является прямым методом измерения СКФ, его величина снижается при уменьшении СКФ. Уменьшение величины клиренса креатинина по сравнению с нормой свидетельствует

о повреждении почек. По уровню снижения клиренса креатинина можно судить о тяжести их поражения, но не о диагнозе, так как СКФ уменьшается при заболеваниях почек разной этиологии. Этот показатель – более чувствительный индикатор ранних стадий почечной дисфункции.

На СКФ оказывают влияние экстраренальные факторы. Так, СКФ снижается при сердечной и сосудистой недостаточности, обильном поносе и рвоте, гипотиреозе, механическом затруднении оттока мочи (опухоли предстательной железы), при поражении печени. В начальной стадии острого ГН снижение СКФ происходит не только вследствие нарушения проходимости клубочковой мембраны, но и в результате системных расстройств гемодинамики. При хроническом ГН снижение СКФ может быть обусловлено также азотемической рвотой и поносом.

Ряд лекарственных препаратов (например, циметидин, триметоприм) снижает тубулярную секрецию креатинина, способствуя повышению его концентрации в сыворотке крови. Антибиотики группы цефалоспоринов, вследствие интерференции, приводят к ложноповышенному уровню креатинина в сыворотке.

Повышение СКФ наблюдается при хроническом ГН с нефротическим синдромом, в ранней стадии гипертонической болезни; высокие цифры СКФ отмечаются и при нефрозах.

Наряду с определением СКФ в пробе Реберга-Тареева также оценивают состояние канальцевой реабсорбции, которая рассчитывается по формуле:

$$КР = \frac{СКФ - Д}{СКФ} \times 100$$

В норме канальцевая реабсорбция составляет от 95 до 99% клубочкового филтратата.

Канальцевая реабсорбция может значительно меняться в зависимости от физиологических факторов, снижаясь до 90% при водной нагрузке. Выраженное снижение реабсорбции происходит при форсированном диурезе, вызванном мочегонными средствами. Наибольшее снижение канальцевой реабсорбции наблюдается у больных несхарным диабетом.

При различных заболеваниях почек периоды (время) возникновения нарушения (снижения) СКФ и канальцевой реабсорбции могут существенно отличаться, что используется для оценки динамики заболеваний.

При острых и хронических ГН, нефросклерозах, когда первично поражается фильтр почечного клубочка, канальцевая реабсорбция снижается позже, чем СКФ, т.е. СКФ, как правило, уменьшается намного раньше, чем происходит снижение концентрационной функции почек и накопление в крови мочевины и креатинина. При первичных клубочковых поражениях недостаточность концентрационной функции почек выявляется при резком снижении СКФ (приблизительно на 40-50%).

При пиелонефритах канальцевая реабсорбция снижается раньше уменьшения СКФ. Это обусловлено тем, что при хронических пиелонефритах первоначально поражается преимущественно дистальный отдел канальцев нефрона, а только затем гломерулярный клубочек, поэтому СКФ уменьшается позже, чем канальцевая реабсорбция.

Мочевая кислота.

Референтные значения мочевой кислоты в сыворотке:

до 14 лет: 120–320 мкмоль/л;

старше 14 лет, мужчины: 210–420 мкмоль/л,

женщины: 150–350 мкмоль/л.

Повышение уровня мочевой кислоты в крови (гиперурикемия) может возникнуть вследствие избыточной продукции мочевой кислоты, нарушения ее экскреции или сочетания этих факторов.

Основные причины, которые приводят к увеличению концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Увеличение образования мочевой кислоты	Снижение почечной экскреции мочевой кислоты
Первичное	Первичное
Увеличение синтеза пуринов: идиопатическое (неустановленное) наследственное нарушение метаболизма	Идиопатическое
Вторичное	Вторичное
Избыточное поступление пуринов с пищей. Нарушение метаболизма АТФ: <ul style="list-style-type: none"> • алкоголь; • гипоксия тканей. Увеличение обмена нуклеиновых кислот: <ul style="list-style-type: none"> • злокачественные новообразования; • псориаз; • цитотоксические препараты; • ионизирующее излучение; лучевая терапия 	Хроническая болезнь почек. Увеличение почечной реабсорбции/уменьшение секреции: <ul style="list-style-type: none"> • тиазидные диуретики; • салицилаты (низкие дозы); • свинец; • органические кислоты (например, молочная кислота, в том числе вследствие приема алкоголя)

Определение содержания в крови мочевой кислоты имеет особенно большое значение в диагностике бессимптомной гиперурикемии (мочевая кислота в крови у мужчин – выше 480 мкмоль/л, у женщин – выше 350

мкмоль/л) и скрытого развития подагрической почки (у 5% мужчин). У 5–10% больных с бессимптомной гиперурикемией возникает острый подагрический артрит. Примерно у 25% пациентов с симптомами подагры обнаруживают камни мочевой кислоты и 25% пациентов с камнями мочевой кислоты страдают подагрой. Гиперурикемия у пациентов с подагрой непостоянна,

может носить волнообразный характер. Периодически содержание мочевой кислоты может снижаться до нормальных цифр, однако часто наблюдается повышение в 3–4 раза по сравнению с нормой.

Во время острого приступа подагры у 39–42% пациентов уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается до нормальных значений. Поэтому при нормальных значениях мочевой кислоты таким пациентам необходимо повторить анализы крови через 3–5 суток после купирования приступа для получения объективных величин концентрации этой кислоты.

Для получения точных данных о содержании мочевой кислоты в крови, наиболее адекватно отражающих уровень эндогенного образования мочевой кислоты, необходимо в течение 3 дней перед исследованием назначать пациентам малопуриновую диету.

Снижение уровня мочевой кислоты в крови встречается редко, в основном при врожденных нарушениях метаболизма (генетические дефекты синтеза ферментов, участвующих в образовании мочевой кислоты) и дефектах реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Гипоурикемия наблюдается при врожденном дефиците фермента ксантиноксидазы (катализирует превращение гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту), который сопровождается ксантинурией. Тяжелые заболевания печени, поражения почечных канальцев (например, синдром Фанкони), прием аллопуринола приводят к снижению уровня мочевой кислоты в крови.

Гомоцистеин.

Референтные величины содержания гомоцистеина в сыворотке составляют: у женщин – 5–12 мкмоль/л, у мужчин – 5–15 мкмоль/л.

Высокие уровни гомоцистеина служат важнейшим фактором, определяющим риск развития раннего атеросклероза и тромбоза. Гипергомоцистеинемия встречается у 13–47% больных ИБС. Поэтому в настоящее время определение гомоцистеина в сыворотке крови используется в качестве маркера прогноза исхода ИБС. Высокие уровни гомоцистеина у больных ИБС – четкие предвестники острых явлений, которые могут привести к летальному исходу. По степени выраженности гипергомоцистеинемии

делят на легкую – уровень гомоцистеина – 15–25 мкмоль/л, умеренную – 25–50 мкмоль/л и тяжелую – 50–500 мкмоль/л. У больных ИБС с уровнем

гомоцистеина в крови ниже 10 мкмоль/л стеноз коронарных артерий обычно менее 50%, при уровне 10–15 мкмоль/л – 80%, выше 15 мкмоль/л – 90%.

Врожденная гомоцистинурия представляет собой моногенный дефект метаболизма, обусловленный дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы. Пациенты с таким довольно редким заболеванием (1 на 200 000 новорожденных) обычно страдают тяжелой задержкой умственного развития, патологией скелета и ранним развитием атеросклеротической болезни. В сыворотке крови концентрация гомоцистеина очень высокая – от 50 до 500 мкмоль/л.

Гипергомоцистеинемия встречается как одно из проявлений неопластического процесса, в частности при раке молочной железы, яичников и поджелудочной железы, остром лимфобластном лейкозе. Увеличение уровня гомоцистеина в сыворотке крови может отмечаться при гипотиреозе, тяжелом течении псориаза, длительном приеме препаратов теофиллина, эстрогенсодержащих контрацептивов, цитостатиков (метотрексат) и противоэпилептических препаратов (фенитоин, карбамазепин), вследствие нарушения метаболизма и всасывания витамина В₁₂ и фолиевой кислоты.

Исследование показателей углеводного обмена.

Глюкоза крови и мочи.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови примерно на 11–14% выше, чем в цельной крови, из-за разведения растворенной в плазме глюкозы форменными элементами крови. Концентрация глюкозы в гепаринизированной плазме на 5% ниже содержания глюкозы в сыворотке. Вследствие утилизации глюкозы в тканях цельная венозная кровь содержит меньше глюкозы, чем капиллярная кровь из пальца (натощак примерно на 0,1 ммоль/л, после приема пищи – на 15–20%, большая разница может быть у пациентов с нарушениями микроциркуляции, например при шоке).

Референтные пределы глюкозы.

Возраст	Глюкоза сыворотки крови ммоль/л	Глюкоза цельной (капиллярной) крови ммоль/л
Новорожденные	2,8-4,4	2,4-4,1
Дети	3,9-5,8	3,3-5,5
Взрослые	4,0-6,1	3,3-5,5

Определение уровня глюкозы в клинической практике используется для следующих целей:

- диагностики и мониторинга сахарного диабета, диабета беременных, нарушения толерантности к глюкозе;
- выявления и мониторинга нарушений углеводного обмена при недостаточности надпочечников, гипопаратиреозе, заболеваниях печени, сепсисе, шоке и других критических состояниях;
- скрининг нарушений углеводного обмена в группах риска развития сахарного диабета (ожирение, возраст старше 45 лет, сахарный диабет 1-го типа в семейном анамнезе);
- дифференциальной диагностики комы (гипо- и гипергликемической).

Увеличение концентрации глюкозы (гипергликемию) вызывают:

- умеренная физическая нагрузка;
- эмоциональный стресс, боль;
- сахарный диабет;
- увеличение продукции гипергликемических гормонов (феохромоцитома, тиреотоксикоз, акромегалия, гигантизм, синдром Кушинга);
- снижение продукции инсулина при заболеваниях поджелудочной железы (острый и хронический панкреатит, опухоли поджелудочной железы);
- травма, опухоли, операционные повреждения головного мозга, кровоизлияние в мозг.

Уменьшение концентрации (гипогликемию) вызывают:

- передозировка гипогликемических препаратов, инсулина;
- повышение продукции инсулина (аденома или карцинома β -клеток островков Лангерганса – инсулинома);
- снижение продукции гипергликемических гормонов (недостаточность α -клеток островков Лангерганса, болезнь Аддисона, адреногенитальный синдром, гипопитуитаризм, гипотиреоз);
- ослабление гликогенной функции печени при циррозе, тяжелых гепатитах разной этиологии, первичном раке печени, гемохроматозе, алкогольной интоксикации;
- ферментопатии (болезнь Гирке, галактоземия, нарушенная толерантность к фруктозе);
- длительное голодание;

- синдром мальабсорбции;
- интенсивная физическая нагрузка;
- лихорадочные состояния.

Диагностические критерии сахарного диабета и других категорий гипергликемии, рекомендованные ВОЗ (1999).

Диагноз	Момент взятия пробы	Цельная кровь		Плазма венозной крови
		Венозная	Капиллярная	
Норма	Натощак	3,3 – 5,5	3,3 – 5,5	4,0 – 6,1
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	<6,7	<7,8	<7,8
Нарушение толерантности к глюкозе	Натощак	<6,1	<6,1	<7,0
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥6,7 и <10,0	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
Сахарный диабет	Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0
	Через 2 ч после нагрузки глюкозой	≥10,0	≥11,1	≥11,1

Глюкоза в моче.

Референтные пределы: менее 0,08 ммоль/сутки (большинство тестсистем нечувствительны к такой концентрации и дают отрицательный результат).

Определение глюкозы в моче используется для следующих целей:

- мониторинга сахарного диабета беременных, нарушения толерантности к глюкозе;
- диагностики и мониторинга почечного диабета, патологий почек с нарушением канальцевой реабсорбции.

С мочой глюкоза в норме не выводится, поскольку после фильтрации в почечных клубочках полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. При гипергликемии выше 9–10 ммоль/л (почечный порог для глюкозы) развивается глюкозурия. Глюкозурия не является диагностическим критерием сахарного диабета, поскольку экскреция глюкозы с мочой зависит не только от уровня гликемии, отражающей инсулярную функцию, но и от функционирования почек – способности почечных канальцев реабсорбировать глюкозу, скорости клубочковой фильтрации. Глюкозурия на

фоне нормогликемии может развиваться при некоторых заболеваниях почек из-за снижения почечного порога, а также во время нормальной беременности из-за того, что физиологическое повышение клубочковой фильтрации неадекватно абсорбционной способности канальцев. Одним из критериев компенсации сахарного диабета 2-го типа является аглюкозурия, при сахарном диабете 1-го типа допускается потеря глюкозы с мочой 20–30 г/сут. При диабетическом гломерулосклерозе почечный порог для глюкозы возрастает, поэтому глюкозурия не развивается даже при выраженной гипергликемии.

Увеличение экскреции глюкозы (глюкозурия) связано:

- с гипергликемией при сахарном диабете, гипертиреозе, стероидном диабете, синдроме Кушинга, феохромоцитоме, заболеваниях щитовидной железы и других состояниях;
- со снижением почечного порога для глюкозы при тубулоинтерстициальных поражениях почек любой этиологии, врожденных тубулопатиях.

На уровень глюкозы в моче оказывает влияние (в сторону повышения) прием глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов, некоторых диуретиков.

К тестам, которые используются в диагностике и мониторинге патологии углеводного обмена, относятся определение уровня гликозилированного гемоглобина, фруктозамина, а также альбумина в моче (тест на микроальбуминемию).

Гликозилированный гемоглобин.

Гликозилированный (или гликированный) гемоглобин (HbA1c) образуется в результате неферментативной реакции между гемоглобином А, содержащимся в эритроцитах, и глюкозой сыворотки крови. Для определения уровня HbA1 необходима цельная венозная кровь, взятая с антикоагулянтом.

Референтные величины содержания HbA1c в крови составляют 4,0–5,2% от общего гемоглобина.

Степень гликозилирования гемоглобина (а, следовательно, его концентрация) зависит от концентрации глюкозы в крови и от длительности контакта глюкозы с гемоглобином (срока жизни эритроцита). Эритроциты, циркулирующие в крови, имеют разный возраст, поэтому для усредненной характеристики уровня связанной с ними глюкозы ориентируются на полупериод жизни эритроцитов – 60 сут. Существуют три варианта гликозилированного гемоглобина: HbA1a, HbA1b, HbA1c, но только вариант HbA1c количественно преобладает и дает более тесную корреляцию со степенью выраженности сахарного диабета.

Исследование концентрации глюкозы в крови недостаточно для эффективного мониторинга лечения сахарного диабета. Определив уровень глюкозы в крови, можно оценить текущий (сиюминутный) уровень глюкозы, который может зависеть от: 1) приема (или неприема) пищи; 2) ее состава, 3) физических нагрузок и их интенсивности, 4) эмоционального состояния пациента, 5) времени суток. Поэтому при исследовании только текущего уровня

глюкозы в крови высока вероятность того, что ее значения не будут отражать действительную степень компенсации сахарного диабета, а это может привести либо к передозировке лекарственных препаратов, либо к неоправданному уменьшению дозировки. Ценность определения HbA1c состоит в том, что он характеризует средний уровень глюкозы в крови на протяжении длительного промежутка времени, т.е. действительную степень компенсации сахарного диабета на протяжении последних 1–2 месяцев.

В целом определение HbA1c дает усредненное, интегрированное представление об уровне гликемии при всех формах сахарного диабета.

Взаимосвязь между концентрациями глюкозы в крови и уровнем HbA1c.

Уровень HbA1c	Концентрация глюкозы в крови	
	ммоль/л	мг/дл
4,0	2,6	50
5,0	4,7	80
6,0	6,3	115
7,0	8,2	150
8,0	10,0	180
9,0	11,9	215
10,0	13,7	250
11,0	15,6	280
12,0	17,4	315
13,0	19,3	350
14,0	21,1	380

Результаты исследования HbA1c оценивают следующим образом: 4–6% свидетельствует о хорошей компенсации сахарного диабета в последние 1–2 месяца, 6,2–7,5% – удовлетворительный уровень, выше 7,5% – неудовлетворительный уровень. Для оценки эффективности лечения целесообразно повторить исследование через 2–3 мес.

Уровень HbA1c не зависит от времени суток, физических нагрузок, приема пищи, назначенных лекарственных средств, эмоционального состояния пациента.

Ложные сниженные значения HbA1c имеют место при уремии, острых и хронических геморрагиях, а также при состояниях с уменьшением длительности жизни эритроцитов (например, при гемолитической анемии).

Фруктозамин.

Референтные величины содержания фруктозамина в сыворотке – 205–285 мкмоль/л.

Фруктозамин представляет собой продукт необратимого гликозилирования белков плазмы крови. Степень гликозилирования белков плазмы зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности периода полураспада

белков. Количество фруктозамина в крови служит хорошим показателем для ретроспективного контроля за содержанием глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом и позволяет оценивать эффективность проводимого лечения без отягощающего больного ежедневного контроля за уровнем гликемии в крови.

В отличие от HbA1c, фруктозамин отражает средний уровень глюкозы в крови за 2-3 нед. до измерения. Это обусловлено периодом полураспада гликозилированных белков, для альбумина он составляет 20 дней, тогда как для гемоглобина он определен длительностью полураспада эритроцитов (60 дней). При оценке результатов исследования фруктозамина как критерия компенсации сахарного диабета, считают, что при содержании его в крови от 280 до 320 мкмоль/л компенсация удовлетворительная, выше 320 мкмоль/л – декомпенсация.

Альбумин в моче (микроальбуминурия).

Микроальбуминурия – это экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии. В норме экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина в моче менее 20 мг/л при ее разовом анализе. При появлении протеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут. Поэтому диапазон колебаний концентрации альбумина в моче при микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин.

Исследование на микроальбуминурию используют для скрининга поражения почек и необходимости лечения диабетической нефропатии. Своевременное начало лечения нефропатии существенно снижает затраты и улучшает прогноз в отношении развития почечной недостаточности. Если в суточной моче концентрация альбумина выше 30 мг и эти значения

повторяются несколько раз, необходимо проводить лечение, так как данные изменения характерны для начинающейся диабетической нефропатии.

Классификация видов альбуминурии.

Вид альбуминурии	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина в моче мг/л
	При однократном сборе мочи (утренняя порция), мкг/мин	За сутки, мг	
Нормоальбуминурия	Менее 20	Менее 30	Менее 20
Микроальбуминурия	20-200	30-300	20-200
Макроальбуминурия	Более 200	Более 300	Более 200

В настоящее время тест на микроальбуминурию необходимо рассматривать как показатель оценки функции плазматических мембран высокодифференцированных клеток. В норме отрицательно заряженный альбумин не проходит через гломерулярный фильтр почек, прежде всего вследствие наличия высокого отрицательного заряда на поверхности эпителиальных клеток. Этот заряд обусловлен структурой фосфолипидов клеточных мембран. Снижение количества двойных связей в ацильных остатках фосфолипидов уменьшает отрицательный заряд, и альбумин начинает фильтроваться в первичную мочу в повышенном количестве. Все эти изменения возникают при развитии атеросклероза, поэтому микроальбуминурия наблюдается у пациентов с генетическими формами дислипидотеинемии, у пациентов с ИБС, эссенциальной гипертензией, у 10% практически здоровых людей при скрининговых исследованиях и у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Так как изменение структуры фосфолипидов плазматических мембран высокодифференцированных клеток развивается при атеросклерозе и немедленно сказывается на заряде мембран, микроальбуминурия представляет собой тест раннего определения заболевания.

Конечный уровень знаний.

1. В сыворотке крови в отличие от плазмы отсутствует:

- 1) фибриноген
- 2) альбумин
- 3) комплемент
- 4) калликреин
- 5) антитромбин

2. Понятие «абсорбция» в фотометрии идентично понятию:

- 1) отражение
- 2) пропускание
- 3) рассеивание
- 4) оптическая плотность
- 5) тушение

3. Биохимические анализаторы позволяют:

- 1) повысить производительность работы в лаборатории
- 2) проводить исследования кинетическими методами
- 3) расширить диапазон исследований
- 4) выполнять сложные виды анализов
- 5) все_перечисленное

4. К методам срочной лабораторной диагностики следует отнести определение:

- 1) активности кислой фосфатазы
- 2) белковых фракций
- 3) опухолевых маркеров
- 4) общего холестерина
- 5) билирубина у новорожденных

5. Усиливают анаболизм белков:

- 1) тироксин
- 2) глюкокортикоиды
- 3) СТГ, половые гормоны
- 4) инсулин
- 2) паратгормон

6. К белкам плазмы относят

- 1) кератины
- 2) эластин
- 3) глобулины
- 4) склеропротеины
- 5) коллагены

7. Определение альфа-фетопротеина имеет диагностическое значение при:

- 1) эхинококкозе печени
- 2) первичном раке печени
- 3) инфекционном гепатите
- 4) раке желудка
- 5) осложненном инфаркте миокарда

8. К клеткам, продуцирующим гамма-глобулины, относятся:

- 1) плазматические клетки
- 2) моноциты
- 3) базофилы
- 4) макрофаги
- 5) тромбоциты

9. Фибриноген снижается в крови при:

- 1) инфаркте миокарда
- 2) циррозе печени
- 3) ревматизме
- 4) уремии
- 5) остром воспалении

10. Парапротейны появляются в крови при:

- 1) болезни Вальденстрема
- 2) миеломе
- 3) болезни тяжелых цепей
- 4) болезни легких цепей
- 5) всех перечисленных заболеваний

11. Трансферрин - это соединение апо-ферритина с:

- 1) цинком
- 2) железом
- 3) натрием
- 4) кобальтом
- 5) калием

12. Содержание креатинина в крови увеличивается при:

- 1) хронической почечной недостаточности
- 2) гепатите
- 3) гастрите
- 4) язвенном колите
- 5) всех перечисленных состояниях

13. Определение клиренса эндогенного креатинина применимо для:

- 1) оценки секреторной функции канальцев почек
- 2) определения концентрирующей функции почек
- 3) оценки количества функционирующих нефронов
- 4) определения величины почечной фильтрации
- 3) ни для одной из перечисленных задач

14. Мочевая кислота повышается в сыворотке при:

- 1) гастрите, язвенной болезни
- 2) гепатитах
- 3) лечении цитостатиками
- 4) эпилепсии, шизофрении
- 5) всех перечисленных заболеваний

15. Основная физиологическая роль гаптоглобина:

- 1) связывание гемоглобина
- 2) антипротеолитическая активность
- 3) участие в реакции иммунитета
- 4) участие в свертывании крови
- 5) все перечисленное верно

16. Гипогаммаглобулинемия наблюдается при:

- 1) лимфосаркоме
- 2) миеломной
- 3) облучении
- 4) длительных хронических заболеваниях
- 5) при всех перечисленных состояниях

17. Наиболее выраженное повышение С-реактивного белка наблюдается при:

- 1) вирусных инфекциях
- 2) склеродермии
- 3) бактериальных инфекциях
- 4) лейкемии
- 5) все перечисленное верно

18. Гипоальбуминемия наблюдается при:

- 1) циррозе печени
- 2) кровотечении
- 3) гипертиреозе
- 4) нефротическом синдроме
- 5) все перечисленное верно

19. Альфа-1 - антитрипсин – это:

- 1) белок острой фазы
- 2) ингибитор сериновых протеиназ
- 3) ингибитор лейкоцитарной эластазы
- 4) все перечисленное верно
- 5) все перечисленное неверно

20. *Всасывание углеводов происходит главным образом в:*

- 1) ротовой полости
- 2) желудке
- 3) тонкой кишке
- 4) толстой кишке
- 5) все перечисленное верно

ТЕМА: БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА - ЩЕЛОЧНАЯ ФОСФАТАЗА, ИОНИЗИРОВАННЫЙ КАЛЬЦИЙ И ФОСФАТЫ. БАЛАНС КАЛЬЦИЯ ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ ВИТАМИНОМ D И ПАРАТГОРМОНОМ.

Основные вопросы темы.

- 1) Образование костной ткани
- 2) Функции костной ткани
- 3) Механизмы разрушения костной ткани
- 4) Состояние межклеточного матрикса
- 5) Характеристика биохимических маркеров костного метаболизма
- 6) Значение кальция, витамина D и паратгормона в функционировании костной ткани; мишени и механизмы действия кальция.

Актуальность темы.

Метаболизм костной ткани характеризуется двумя противоположными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и резорбцией (деградацией) старой остеокластами. Масса кости зависит от баланса между резорбцией и образованием кости в данный период времени в зависимости от количества активированных участков ремоделирования (которому подвергается от 2 до 10% скелета в год). В норме количество новообразованной ткани эквивалентно разрушенной. При всех заболеваниях скелета происходят нарушения процессов ремоделирования кости, что сопровождается возникновением отклонений в уровне биохимических маркеров.

Имеются общие маркеры формирования новой костной ткани, такие как костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин плазмы, проколлаген I, пептиды плазмы. К биохимическим маркерам резорбции кости относятся кальций в моче и гидроксипролин, пиридинолин мочи и дезоксипиридинолин, являющиеся производными поперечных волокон коллагена, специфичных для хрящей и костей. Эти маркеры вероятно приобретут еще большее значение в будущем, так как они являются высокочувствительными. Другими маркерами резорбции кости являются кислая тарtrat-резистентная фосфатаза плазмы, коллагеновых телопептиды I типа в плазме и в моче и некоторых др.

По-видимому, особенно важным может быть определение дефекта карбоксилирования остеокальцина плазмы, так как таким образом можно выявить дефекты в костном матриксе, и, соответственно, дефекты качества кости с учетом дефицита витаминов D и K. Выявление этих дефектов является прогностическим признаком повышенного риска перелома пяточной кости из-за повышения ее хрупкости.

Щелочные фосфатазы - мембранные ферменты, высвобождающиеся в плазму крови. Костная щелочная фосфатаза неспецифична, так как дает

перекрестные реакции с другими изоферментами. Известно, что костная щелочная фосфатаза участвует в созревании матрикса кости и его минерализации и осуществляет свое действие при участии 1,25-диоксихолекальциферола.

Остеокальцин - неколлагеновый кальцийсвязывающий белок с молекулярной массой 5700 Да, синтезируемый остеобластами и одонтобластами, который определяется в сыворотке крови. Остеокальцин обогащен гамма-карбоксиглутаминовой кислотой и для его синтеза требуется витамин К.

Проколлагеновые пропептиды. Коллаген I типа синтезируется остеобластами в виде проколлагена I типа, который является большой молекулой, содержащей карбокси- и аминоконцевые пропептиды, отделяющиеся от основной молекулы после выброса проколлагена из клетки. Очищенная молекула коллагена I типа включается в построение фибрилл костного матрикса, а проколлагеновые пропептиды выбрасываются в экстрацеллюлярную жидкость. Соотношение между количеством коллагена, откладываемого в костный матрикс, и количеством проколлагеновых пропептидов, поступающих в кровоток, теоретически равняется 1, поэтому уровень проколлагеновых пропептидов позволяет судить о возможности остеобластов продуцировать коллаген I типа.

Пиридинолин и **дезоксипиридинолин** представляют собой образуемые из лизина и гидроксизина пиридиновые соединения, формирующие перекрестно-связанные ковалентные связи, стабилизирующие молекулу коллагена. При исследовании особенностей распределения пиридиновых связей коллагена в различных типах соединительной ткани было установлено, что костная ткань является основным источником пиридинолина биологических жидкостей организма. Хотя в количественном отношении пиридинолина как межмолекулярная связь коллагеновых молекул преобладает в хрящевой ткани, сухожилиях и связках, более активный метаболизм костной ткани всегда приводит к тому, что определяемый в моче пиридинолин имеет преимущественно костное происхождение. Дезоксипиридинолин в отличие от пиридинолина обнаруживается в основном в коллагене костной ткани, в которой соотношение (пиридинолин):(дезоксипиридинолин) составляет 4:1. Следует отметить, что это соотношение сохраняется в моче взрослых, где на долю дезоксипиридинолина приходится 20-22% от общего уровня экскреции пиридиновых связей коллагена, что является еще одним косвенным доказательством специфичности обоих аналогов для костной ткани.

Наиболее точным маркером костного образования в настоящее время признают исследование содержания остеокальцина в крови. Наиболее информативным маркером костной резорбции является дезоксипиридинолин.

В последнее время актуальным становится подход, согласно которому по одному анализу мочи или крови можно вычислить для данного индивидуума потерю костной массы, оценивая наличие определенных биохимических маркеров с учетом возраста, массы тела и роста. Подобное исследование, проведенное вскоре после наступления менопаузы, может помочь определить, есть ли необходимость в проведении медикаментозной терапии, если выявляется повышенный риск возникновения переломов. Кроме того, облегчается подбор дифференцированной терапии («быстрая или медленная потеря костной ткани»), можно более эффективно мониторировать течение заболевания (то есть изменения фенотипа) и более того, успех в лечении достигается быстрее без применения сложного оборудования. Такой подход к постановке диагноза оптимален только в комплексе с точными измерениями плотности кости, так как таким образом определяются две наиболее важные детерминанты остеопороза, а именно наличие ускоренной потери костной массы и низкой массы кости.

Таким образом, по биохимическим показателям можно:

1. при профилактическом обследовании выявить пациентов с метаболическими нарушениями процессов ремоделирования и резорбции костной ткани;
2. оценить и прогнозировать уровень потери костной массы;
3. быстро оценить эффективность терапии, адекватность дозы препарата и о его переносимость (уже через 2-3 месяца), то есть костные маркеры полезны для оценки эффективности терапии в сравнительно короткие промежутки времени, когда денситометрическое исследование еще не информативно; полагают, что повторные денситометрические исследования надо выполнять не чаще одного раза в год;
4. выбрать наиболее эффективный препарат и определить оптимальный уровень его дозировки индивидуально для каждого пациента, а, следовательно, существенно сократить материальные и временные затраты пациента на лечение.

Вопросы, касающиеся ценности постановки диагноза остеопороза, в настоящее время являются типичными для медицины вообще. Если сравнивать остеопороз с цереброваскулярной болезнью и ишемической болезнью сердца, осложнениями в этих случаях являются инсульт и инфаркт миокарда соответственно. Общеизвестными факторами риска в этих случаях являются гипертензия, гиперхолестеринемия и гиперлиппротеинемия. Общеизвестна важность профилактического лечения или устранения указанных факторов риска во избежание осложнений. Если перенести эту ситуацию на остеопороз, осложнением является возникновение переломов, а фактором риска является хрупкость костей скелета. Параметры, которые необходимо исследовать в последнем случае – это масса костей (существующий риск) с одной стороны и биохимические маркеры в плазме и моче, которые являются предикторами потери костной массы (риск в

будущем), с другой стороны. Рассмотрение этих факторов специалистами медиками и подключение их, например, к профилактическим программам страховой системы должны стать основным направлением профилактики остеопороза.

Высокие уровни маркеров резорбции костей, превышающие норму в 2 раза, связывают с двукратным увеличением риска переломов; пациенты с остеопорозом, имеющие уровни маркеров резорбции костей, превышающие нормы в 3 раза, имеют другую метаболическую костную патологию (включая злокачественную).

Возможности регуляции белковых факторов.

Обнаружены соединения, называемые *кейлонами*, действие которых противоположно влиянию морфо- и митогенов. Они прочно связываются с морфо-, митогенами и препятствуют регенерации кости. В связи с этим возникает важная проблема разработки приёмов регуляции синтеза морфо-, митогенов, факторов хемотаксиса.

Известно, что синтез морфогенов кости стимулируется активными формами витамина D (кальцитриолами) и тирокальцитонином, а подавляется глюкокортикостероидами и половыми гормонами. Следовательно, снижение продукции половых гормонов в период климакса, а также применение глюкокортикостероидов уменьшают регенерационные возможности кости и способствуют развитию остеопороза. Осложнения хода процессов сращения (консолидации) переломов возможно в тех случаях, когда больному уже проводили курс лечения глюкокортикостероидами или анаболическими стероидами. Кроме того, длительное использование анаболических стероидов может спровоцировать перелом, так как активный рост массы мышц будет сопровождаться уменьшением прочности скелета. Также необходимо отметить, что скорость и полнота замещения дефекта кости при костной пластике определяется количеством морфогенов в подсаженной ткани. Поэтому, чем старше возраст донора, тем меньше вероятность успешного замещения дефекта. Кость, взятая у молодых доноров, будет замещаться плохо, если у них в ближайшем анамнезе было лечение глюкокортикостероидами или анаболическими гормонами. Эти моменты биохимической регуляции остеогенеза необходимо учитывать в практике дентальной имплантологии.

Маркеры резорбции кости.

Поскольку для большинства заболеваний скелета характерно ускорение ремоделирования с усилением резорбции, для контроля лечения используют, главным образом, маркеры резорбции кости. Биохимические маркеры резорбции кости – это в основном различные фрагменты коллагена I типа, а также неколлагеновые белки (сиалопротеин и костная кислая фосфатаза), попадающие в кровоток из зоны резорбции костного матрикса. Эти маркеры определяются в моче или в сыворотке крови. Основными биохимическими показателями, используемыми в клинической практике в качестве критерия

резорбции костной ткани, служат гидроксипролин мочи, пиридиновые сшивки коллагена и продукты деградации коллагена I типа – N- и C-телопептиды. Поскольку гидроксипролин присутствует также и в коже и других тканях, его определение относительно неспецифично для оценки резорбции костной ткани. Пиридиновые производные обеспечивают прочность кости за счет ковалентных связей между некоторыми аминокислотами, входящими в состав полипептидной цепи коллагена. Длительное время определение пиридиновых производных было возможно только с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Однако серьезной проблемой является необходимость использования дорогостоящего и сложного оборудования. Сейчас возможно их измерение методом ELISA.

Зубы располагаются в костных лунках - отдельных ячейках альвеолярных отростков верхней и нижней челюстей. Костная ткань - разновидность соединительной ткани, развивающаяся из мезодермы и состоящая из клеток, межклеточного неминерализованного органического матрикса (остеоид) и основного минерализованного межклеточного вещества.

Клеточный состав костной ткани

Клетки занимают всего лишь 1-5% общего объема костной ткани скелета взрослого человека. Различают 4 типа клеток костной ткани.

Мезенхимальные недифференцированные клетки кости находятся главным образом в составе внутреннего слоя надкостницы, покрывающей поверхность кости снаружи - периоста, а также в составе эндоста, выстилающего контуры всех внутренних полостей кости, внутренние поверхности кости. Их называют *выстилающими*, или *контурными*, клетками. Из этих клеток могут образовываться новые клетки кости - остеобласты и остеокласты. В соответствии с этой их функцией их также называют *остеогенными* клетками.

Остеобласты - клетки, находящиеся в зонах костеобразования на внешних и внутренних поверхностях кости. Остеобласты содержат достаточно большое количество гликогена и глюкозы. С возрастом это количество уменьшается в 2-3 раза. Синтез АТФ на 60% связан с реакциями гликолиза. По мере старения остеобластов реакции гликолиза активируются. В клетках протекают реакции цитратного цикла, и наибольшей активностью обладает цитратсинтаза. Синтезируемый цитрат используется в дальнейшем на связывание Ca^{2+} , необходимого для процессов минерализации. Поскольку функцией остеобластов является создание органического межклеточного матрикса кости, эти клетки содержат большое количество РНК, необходимых для синтеза белков. Остеобласты активно синтезируют и выделяют во внеклеточное пространство значительное количество глицерофосфолипидов, которые способны связывать Ca^{2+} и участвовать в процессах минерализации. Клетки сообщаются между собой через десмосомы, которые позволяют

проходить Ca^{2+} и цАМФ. Остеобласты синтезируют и выделяют в окружающую среду фибриллы коллагена, протеогликаны и гликозаминогликаны. Они также обеспечивают непрерывный рост кристаллов гидроксиапатитов и выступают в качестве посредников при связывании минеральных кристаллов с белковой матрицей. По мере старения остеобласты превращаются в остеоциты.

Остеоциты - древовидные клетки костной ткани, включенные в органический межклеточный матрикс, которые контактируют друг с другом через отростки. Остеоциты взаимодействуют и с другими клетками костной ткани: остеокластами и остеобластами, а также с мезенхимальными клетками кости.

Остеокласты - клетки, выполняющие функцию разрушения кости; образуются из макрофагов. Они осуществляют непрерывный управляемый процесс реконструкции и обновления костной ткани, обеспечивая необходимый рост и развитие скелета, структуру, прочность и упругость костей.

Межклеточное и основное вещество костной ткани

Межклеточное вещество представлено органическим межклеточным матриксом, построенным из коллагеновых волокон (90-95%) и основным минерализованным веществом (5-10%). Коллагеновые волокна в основном расположены параллельно направлению уровня наиболее вероятных механических нагрузок на кость и обеспечивают упругость и эластичность кости.

Основное вещество межклеточного матрикса состоит главным образом из внеклеточной жидкости, гликопротеинов и протеогликанов, участвующих в перемещении и распределении неорганических ионов. Минеральные вещества, размещённые в составе основного вещества в органическом матриксе кости представлены кристаллами, главным образом гидроксиапатитом $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Соотношение кальций/фосфор в норме составляет 1,3-2,0. Кроме того, в кости обнаружены ионы Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , SO_4^{2-} , HCO_3^- , гидроксильные и другие ионы, которые могут принимать участие в образовании кристаллов. Минерализация кости связана с особенностями гликопротеинов костной ткани и активностью остеобластов.

Основными белками внеклеточного матрикса костной ткани являются коллагеновые белки I типа, которые составляют около 90% органического матрикса кости. Наряду с коллагеном I типа присутствуют следы других типов коллагена, таких как V, XI, XII. Не исключено, что эти типы коллагена принадлежат другим тканям, которые и находятся в костной ткани, но не входят в состав костного матрикса. Например, коллаген V типа обычно обнаруживается в сосудах, которые пронизывают кость. Коллаген XI типа находится в хрящевой ткани и может соответствовать остаткам кальцифицированного хряща. Источником коллагена XII типа могут быть «заготовки» коллагеновых фибрилл. В костной ткани коллаген I типа

содержит производные моносахаридов, имеет меньшее количество поперечных связей, чем в других видах соединительной ткани, и эти связи формируются посредством аллизина. Ещё одним возможным отличием является то, что N-концевой пропептид коллагена I типа фосфорилирован и этот пептид частично сохраняется в минерализованном матриксе.

Неколлагеновые белки костной ткани. В костной ткани содержится около 10% неколлагеновых белков. Они представлены гликопротеинами и протеогликанами (рис. 5.1).

Из общего количества неколлагеновых белков 10% приходится на долю протеогликанов. Вначале синтезируется большой хондроитин-содержащий протеогликан, который по мере формирования костной ткани разрушается и замещается двумя малыми протеогликанами: декорином и бигликаном. Малые протеогликаны внедряются в минерализованный матрикс. Декорин и бигликан активируют процессы дифференцировки и пролиферации клеток, а также вовлечены в регуляцию отложения минералов, морфологию кристалла и объединение элементов органического матрикса. Первым синтезируется бигликан, содержащий дерматансульфат; он влияет на процессы клеточной пролиферации.



Рис. Содержание неколлагеновых белков в межклеточном матриксе костной ткани [по Gehron R. P., 1992].

В фазу минерализации появляется бигликан, связанный с хондроитинсульфатом. Декорин синтезируется позднее, чем бигликан, в стадию отложения белков для формирования межклеточного матрикса; он остаётся и в фазе минерализации. Предполагают, что декорин «отшлифовывает» молекулы коллагена и регулирует диаметр фибрилл. В ходе формирования кости оба белка продуцируются остеобластами, но когда эти клетки становятся остеоцитами, они синтезируют только бигликан.

Из костного матрикса в небольших количествах были выделены и другие типы малых протеогликанов, которые выступают в качестве рецепторов и облегчают связывание факторов роста с клеткой. Эти типы молекул находятся в мембране или прикрепляются к клеточной мембране посредством фосфоинозитоловых связей.

В костной ткани также присутствует гиалуроновая кислота. Вероятно, она играет важную роль в морфогенезе этой ткани.

Помимо протеогликанов в кости определяется большое количество разнообразных белков, относящихся к гликопротеинам.

Как правило, эти белки синтезируются остеобластами и способны связывать фосфаты или кальций; таким образом они принимают участие в формировании минерализованного матрикса. Связываясь с клетками, коллагенами и протеогликанами, они обеспечивают образование надмолекулярных комплексов матрикса костной ткани.

В остеоиде присутствуют протеогликаны: фибромодулин, бигликан, декорин, коллагеновые белки и морфогенетический белок кости. В минерализованном матриксе замурованы остециты, которые связаны с коллагенами. На коллагенах фиксированы гидроксиапатиты, остеокальцин, остеоадерин. В минерализованном межклеточном матриксе остеоадерин связывается с остеонектином, а остеокальцин с коллагеном. Морфогенетический белок кости располагается в приграничной зоне между минерализованным и неминерализованным матриксом. Остеопонтин регулирует активность остеокластов.

Свойства и функции белков костной ткани представлены в таблице.

Физиологическая регенерация костной ткани.

В процессе жизнедеятельности кость постоянно обновляется, то есть разрушается и восстанавливается. При этом в ней происходят два противоположно направленных процесса - резорбция и восстановление. Соотношение этих процессов называется ремоделированием костной ткани.

Известно, что каждые 30 лет костная ткань изменяется почти полностью. В норме кость «растет» до 20-летнего возраста, достигая пика костной массы. В этот период прирост костной массы составляет до 8% в год. Далее до 30-35-летнего возраста идет период более или менее устойчивого состояния. Затем начинается естественное постепенное снижение костной массы, составляющее обычно не более 0,3-0,5% в год. После наступления менопаузы у женщин отмечается максимальная скорость потери костной ткани, которая достигает 2-5% в год и продолжается в таком темпе до 60-70 лет. В итоге женщины теряют от 30 до 50% костной ткани. У мужчин эти потери обычно составляют 15-30%.

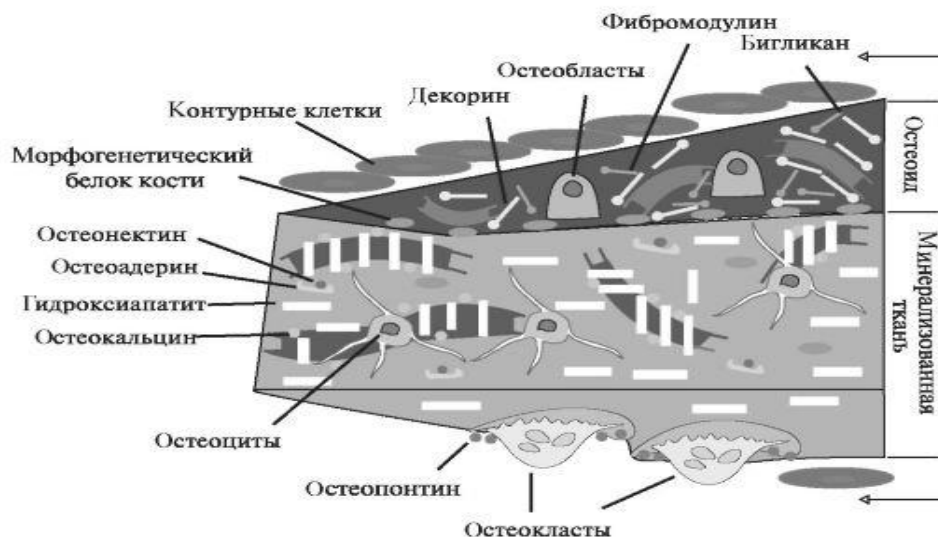


Рис. Участие различных белков в образовании матрикса костной ткани.

Процесс ремоделирования костной ткани происходит в несколько этапов (рис.). На первом этапе участок костной ткани, подле жабий резорбции запускают остеоциты. Для активации процесса необходимо участие паратиреоидного гормона, инсулиноподобного фактора роста, интерлейкинов-1 и -6, простагландинов, кальцитриола, фактора некроза опухоли. Тормозится этот этап ремоделирования эстрогенами. На данном этапе поверхностные контурные клетки изменяют свою форму, превращаясь при этом из плоских округлых клеток в кубические.

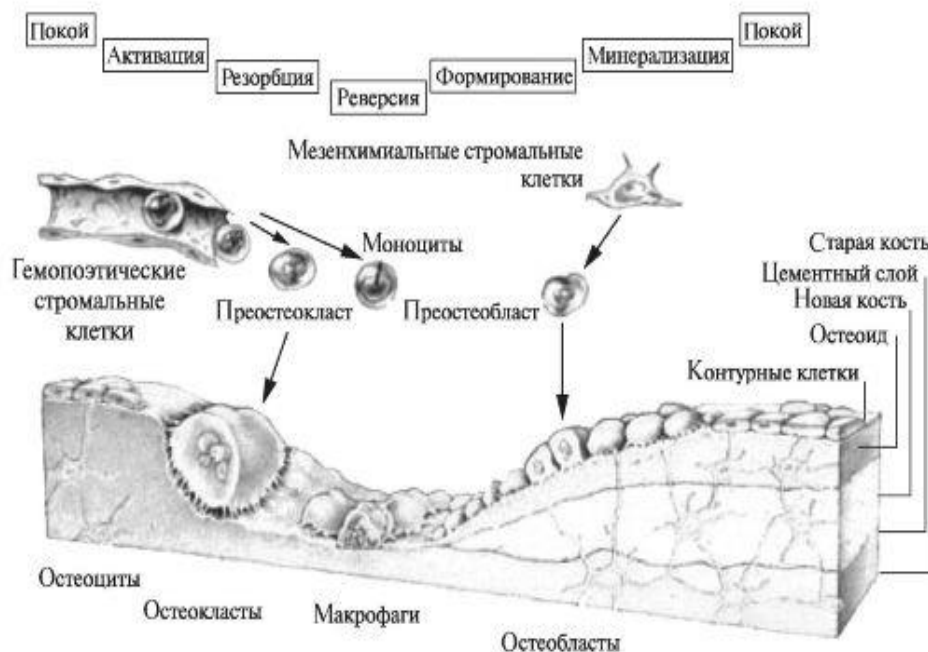


Рис. Стадии ремоделирования костной ткани [по Martin R.V., 2000, с изменениями].

Остеобласты и Т-лимфоциты секретируют лиганды рецепторов активатора фактора нуклеации каппа В (RANKL) и до определённого

момента молекулы RANKL могут оставаться связанными с поверхностью остеобластов или стромальных клеток.

Из стволовой клетки костного мозга образуются предшественники остеокластов. Они имеют мембранные рецепторы, называемые рецепторами активатора фактора нуклеации каппа В (RANK). На следующем этапе RANK-лиганды (RANKL) связываются с RANK-рецепторами, что сопровождается слиянием нескольких предшественников остеокластов в одну крупную структуру и формируются зрелые многоядерные остеокласты.

Образующийся активный остеокласт создаёт на своей поверхности гофрированный край и зрелые остеокласты начинают резорбировать

костную ткань (рис. 5.4). На стороне прилегания остеокласта к разрушаемой поверхности различают две зоны. Первая зона - наиболее обширная, называемая щеточной каемкой, или гофрированным краем. Гофрированный край - это скрученная спиралью мембрана с множественными цитоплазматическими складками, которые обращены в сторону резорбции на костной поверхности. Через мембрану остеокласта освобождаются лизосомы, содержащие большое количество гидролитических ферментов (катепсины К, D, В, кислая фосфатаза, эстераза, гликозидазы и др). В свою очередь, катепсин К активирует матриксную металлопротеиназу-9, которая участвует в деградации коллагена и протеогликанов межклеточного матрикса. В этот период в остеокластах растёт активность карбоангидразы. Ионы HCO_3^- обмениваются на Cl^- , которые накапливаются в гофрированном крае; туда же переносятся ионы H^+ . Секретция H^+ осуществляется за счёт очень активной в остеокластах H^+/K^+ -АТФазы. Развивающийся ацидоз способствует активации лизосомных ферментов и способствует разрушению минерального компонента.

Таблица.

Неколлагеновые белки костной ткани.

Белок	Свойства и функции
Остеонектин	Гликофосфопротеин, способный связывать Ca^{2+}
Щелочная фосфатаза	Отщепляет фосфат от органических соединений при щелочных значениях рН среды
Тромбоспондин	Белок с мол. массой 145 кДа, состоящий из трех идентичных субъединиц, связанных друг с другом дисульфидными связями. Каждая субъединица имеет несколько различных доменов, которые придают белку способность связываться с другими белками костного матрикса - гепарансодержащими протеогликанами, фибронектином, ламинином, коллагеном I и V типов и остеонектином. В N-концевой области тромбоспондина содержится последовательность аминокислот, обеспечивающая прикрепление клеток. На связывание тромбоспондина с рецепторами на поверхности клетки влияет концентрация Ca^{2+} . В костной ткани тромбоспондин синтезируется остеобластами

Фибронектин	Связывается с поверхностью клеток, фибрином, гепарином, бактериями, коллагеном. В костной ткани фибронектин синтезируется на ранних стадиях остеогенеза и сохраняется в минерализован- ном матриксе
Остеопонтин	Гликофосфопротеин, содержащий N- и O-связанные олигосахариды; участвует в адгезии клеток
Костный кислый гликопротеин-75	Белок с мол. массой 75 кДа, содержит сиаловые кислоты и остатки фосфата. Способен связывать ионы Ca^{2+} , присущ кости, дентину и хрящевой ростковой пластинке. Ингибирует процессы резорбции костной ткани
Костный сиалопротеин	Адгезивный гликопротеин, содержащий до 50% углеводов
Матриксный Gla-белок	Белок, содержащий 5 остатков 7-карбоксиглутами- новой кислоты; способен связываться с гидроксиапатитом. Появляется на ранних стадиях развития костной ткани; белок обнаружен также в лёгких, сердце, почках, хряще
Остеокальцин	Белок, синтезируемый остеобластами и содержащий 3 остатка 7-карбоксиглутаминовой кислоты. Связывается с гидроксиапатитом; локализуется во внеклеточном матриксе костной ткани
Протеин S	Белок, содержащий остатки 7-карбоксиглутами- новой кислоты; синтезируется главным образом в печени. До сих пор не установлено, какой тип клеток в костной ткани ответствен за синтез этого белка. Предполагается об его участии в метаболизме костной ткани. При дефиците обнаруживаются изменения костного скелета

Вторая зона окружает первую и как бы герметизирует область действия гидролитических ферментов. Она свободна от органелл и называется чистой зоной, поэтому костная резорбция происходит только под гофрированным краем в замкнутом пространстве.

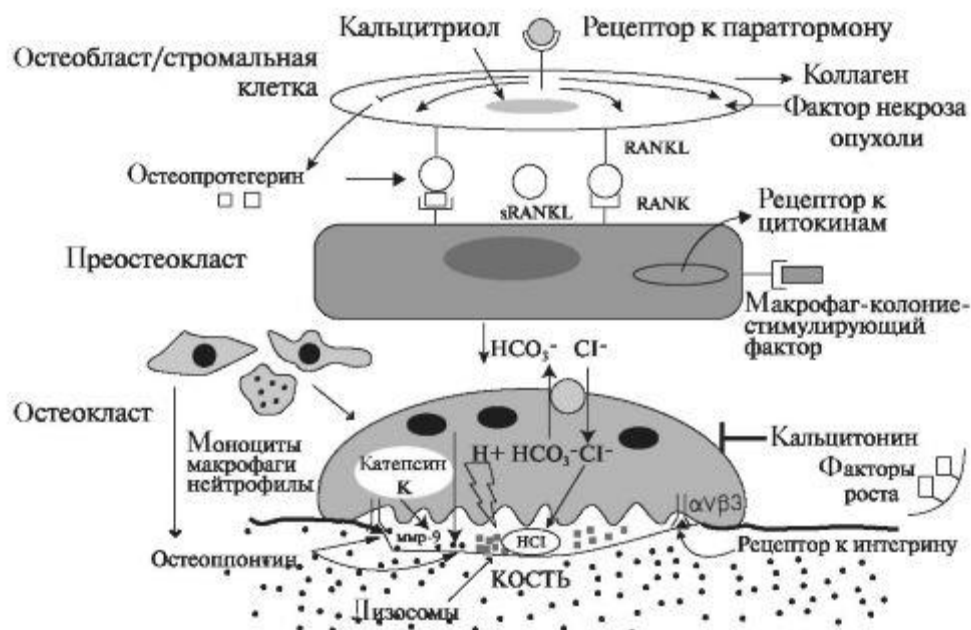


Рис. Активация преостеокласта RANKL и формирование активным остеобластом гофрированной каймы, приводящей к резорбции костной ткани [по Edwards P. A., 2005, с изменениями].

На стадии образования остеокластов из предшественников процесс может блокироваться белком остеопротегерином, который, свободно перемещаясь, способен связывать RANKL и таким образом предотвращать взаимодействие RANKL с RANK-рецепторами (см. рис. 5.4). **Остеопротегерин** - гликопротеин с мол. массой 60-120 кДа, относящийся к семейству рецепторов ФНО. Ингибируя связывание RANK с RANK-лигандом, остеопротегерин тем самым подавляет мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов, поэтому увеличение синтеза RANKL приводит к резорбции костной ткани и, следовательно, к потере костной массы.

Характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и остеопротегерина. Недифференцированные стромальные клетки костного мозга в большей степени синтезируют RANKL и в меньшей степени остеопротегерин. Возникающий дисбаланс системы RANKL/остеопротегерин при увеличении RANKL приводит к резорбции кости. Данное явление наблюдается при постменопаузальном остеопорозе, болезни Педжета, костных потерях при метастазах рака и ревматоидном артрите.

Зрелые остеокласты начинают активно поглощать кость, а завершают разрушение органической матрицы межклеточного вещества кости макрофаги. Резорбция длится около двух недель. Затем остеокласты в соответствии с генетической программой умирают. Апоптоз остеокластов может задерживаться при недостатке эстрогенов. На последнем этапе в зону разрушения прибывают плюрипотентные стволовые клетки, которые

дифференцируются в остеобласты. В дальнейшем остеобласты синтезируют и минерализуют матрикс в соответствии с новыми условиями статической и динамической нагрузки на кость.

Существует большое число факторов, стимулирующих развитие и функции остеобластов. Вовлечение в процесс перестройки кости остеобластов стимулируется различными факторами роста - ТФР-3, морфогенетическим белком кости, инсулиноподобным фактором роста, фактором роста фибробластов, тромбоцитов, колониестимулирующим и гормонами - паратирином, кальцитриолом, а также связывающим фактором ядра α -1 и тормозится белком лептином. Лептин - белок с мол. массой 16 кДа образуется преимущественно в адипоцитах; своё действие реализует через повышение синтеза цитокинов, факторов роста эпителия и кератиноцитов.

Морфогенетический белок кости

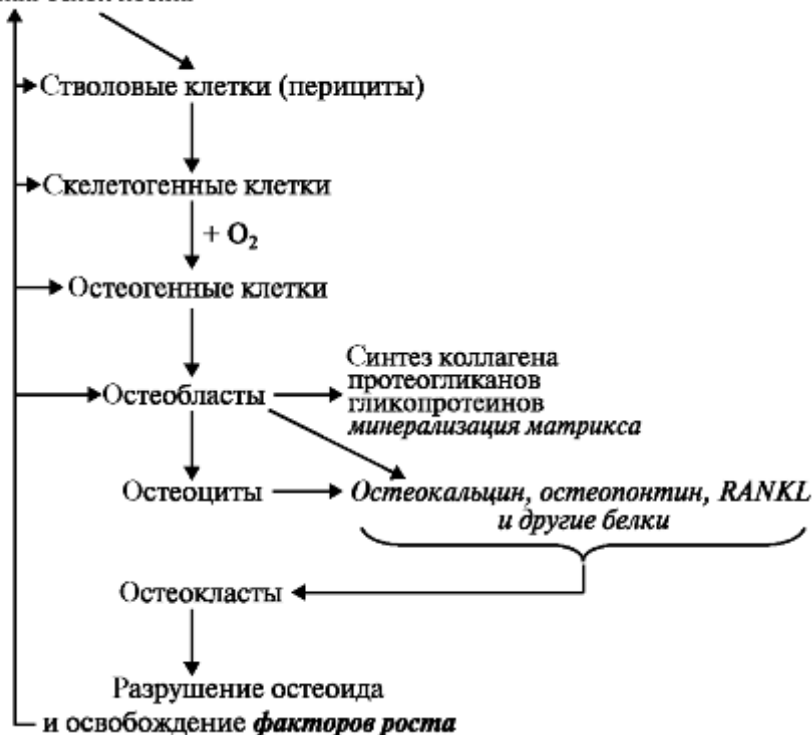


Рис. Ремоделирование костной ткани.

Активные секретирующие остеобласты создают слои остеоида - неминерализованного матрикса кости и медленно восполняют полость резорбции. При этом они секретируют не только различные факторы роста, а также белки межклеточного матрикса - остеопонтин, остеокальцин и другие. Когда образующийся остеоид достигает диаметра $6 \cdot 10^{-6}$ м, он начинает минерализоваться. Скорость процесса минерализации зависит от содержания кальция, фосфора и ряда микроэлементов. Процесс минерализации управляется остеобластами и тормозится пирофосфатом.

Образование кристаллов минерального остова кости индуцирует коллаген. Формирование минеральной кристаллической решётки начинается в зоне, находящейся между коллагеновыми фибриллами. Затем они, в свою

очередь, становятся центрами для отложения в пространстве между коллагеновыми волокнами.

Формирование кости происходит только в непосредственной близости от остеобластов, причём минерализация начинается в хряще, который состоит из коллагена, находящегося в протеогликановом матриксе. Протеогликаны повышают растяжимость коллагеновой сети. В зоне кальцификации происходит разрушение комплексов белок-полисахарид в результате гидролиза белкового матрикса лизосомальными ферментами клеток кости. По мере роста кристаллы вытесняют не только протеогликаны, но и воду. Плотная, полностью минерализованная кость, практически обезвожена; коллаген составляет 20% массы и 40% объема такой ткани; остальное приходится на долю минеральной части.

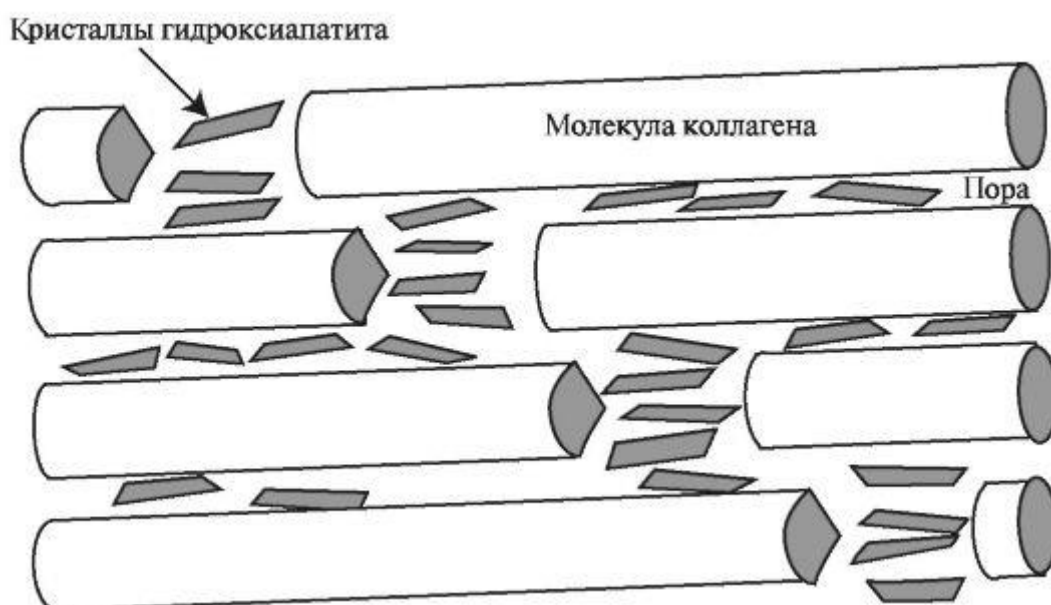


Рис. Отложение кристаллов гидроксиапатита на коллагеновых волокнах.

Начало минерализации характеризуется усиленным поглощением остеобластами молекул O_2 , активацией окислительно-восстановительных процессов и окислительного фосфорилирования. В митохондриях накапливаются ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} . Начинается синтез коллагеновых и неколлагеновых белков, которые затем после посттрансляционной модификации секретируются из клетки. Формируются различные везикулы, в составе которых переносится коллаген, протеогликаны и гликопротеины. От остеобластов отпочковываются особые образования, называемые матриксными пузырьками, или мембранными везикулами. Они содержат в большой концентрации ионы Ca^{2+} , которая превышает в 25-50 раз содержание их в остеобластах, а также глицерофосфолипиды и ферменты - щелочную фосфатазу, пирофосфатазу,

аденозинтрифосфатазу и аденозинмонофосфатазу. Ионы Ca^{2+} в мембранных везикулах связаны преимущественно с отрицательно заряженным

фосфатидилсерин. В межклеточном матриксе мембранные везикулы разрушаются с освобождением ионов Ca^{2+} , пирофосфатов, органических соединений, связанных с остатками фосфорной кислоты. Присутствующие в мембранных везикулах фосфогидролазы, и в первую очередь щелочная фосфатаза, отщепляют фосфат от органических соединений, а пирофосфат гидролизуется пирофосфатазой; ионы Ca^{2+} соединяются с PO_4^{3-} , что приводит к появлению аморфного фосфата кальция.

Одновременно происходит частичное разрушение протеогликанов, связанных с коллагеном I типа. Освобождающиеся фрагменты протеогликанов, заряженные отрицательно, начинают связывать ионы Ca^{2+} . Некоторое число ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} образуют пары и триплеты, которые связываются с коллагеновыми и неколлагеновыми белками, формирующими матрицу, что сопровождается образованием кластеров, или ядер. Из белков костной ткани наиболее активно связывают ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} остеоонектин и матриксные Gla-белки. Коллаген костной ткани связывает ионы PO_4^{3-} через ϵ -аминогруппу лизина с образованием фосфоамидной связи.

На образовавшемся ядре возникают спиралевидные структуры, рост которых идет по обычному принципу добавления новых ионов. Шаг такой спирали равен высоте одной структурной единицы кристалла. Формирование одного кристалла приводит к появлению других кристаллов; этот процесс называется эпитахсисом, или эпитахсической нуклеацией.

Рост кристалла высоко чувствителен к присутствию других ионов и молекул, которые ингибируют кристаллизацию. Концентрация этих молекул может быть небольшой, и они оказывают влияние не только на скорость, но на форму и направление роста кристаллов. Предполагают, что такие соединения адсорбируются на поверхности кристалла и тормозят адсорбцию других ионов. Такими веществами являются, например, гексаметафосфат натрия, который тормозит преципитацию карбоната кальция. Пирофосфаты, полифосфаты и полифосфонаты также тормозят рост кристаллов гидроксиапатита.

Через несколько месяцев, после того как полость резорбции восполнится костной тканью, плотность новой кости увеличивается. Остеобласты начинают превращаться в контурные клетки, которые участвуют в непрерывном выведении кальция из кости. Некоторые

из остеобластов превращаются в остециты. Остециты остаются в кости; они связаны друг с другом длинными клеточными отростками и способны воспринимать механические воздействия на кость.

По мере дифференцировки и старения клеток меняется характер и интенсивность обменных процессов. С возрастом в 2-3 раза уменьшается количество гликогена; освобождающаяся глюкоза в молодых клетках на 60% используется в реакциях анаэробного гликолиза, а в старых на 85%. Синтезированные молекулы АТФ необходимы для жизнеобеспечения и минерализации костных клеток. В остецитах остаются лишь следы

гликогена, и основным поставщиком молекул АТФ является только гликолиз, за счёт которого поддерживается постоянство органического и минерального состава в уже минерализованных отделах костной ткани.

Конечный уровень знаний.

1. Что называется активным центром фермента?

- 1) участок фермента, обеспечивающий присоединение субстрата и его превращение;
- 2) место присоединения апофермента к коферменту;
- 3) часть молекулы фермента, которая легко отщепляется от апофермента;
- 4) место присоединения аллостерического эффектора.

2. Аминокислоты, входящие в активный центр фермента, располагаются:

- 1) в разных участках полипептидной цепи;
- 2) в середине полипептидной цепи;
- 3) на С-конце полипептидной цепи;
- 4) непрерывно друг за другом в одном участке полипептидной цепи.

3. Какие связи преимущественно образуются между ферментом и субстратом при формировании субстрат-энзимного комплекса?

- 1) водородные;
- 2) пептидные;
- 3) ионные;
- 4) дисульфидные.

4. Как называется вещество, с которым взаимодействует фермент?

- 1) апофермент;
- 2) кофермент;
- 3) изоэнзим;
- 4) субстрат;
- 5) холофермент.

5. С белковой частью фермента непрочно связан:

- 1) протетическая группа;
- 2) кофермент;
- 3) апофермент;
- 4) изофермент.

6. Какая часть фермента определяет специфичность его действия?

- 1) апофермент;
- 2) кофермент;
- 3) простетическая группа;
- 4) профермент.

7. Как называется участок фермента, обеспечивающий химическое превращение субстрата?

- 1) адсорбционный центр;
- 2) регуляторный центр;
- 3) каталитический центр.

8. Аллостерический центр – это участок фермента, к которому присоединяется:

- 1) квази-субстрат;
- 2) кофермент;
- 3) эффектор;
- 4) субстрат.

9. Сущность теории Фишера:

- 1) активный центр фермента и субстрат находятся в строгом пространственном соответствии;
- 2) активный центр пространственно формируется по субстрату в процессе образования субстрат-энзимного комплекса;
- 3) активный центр присоединяет группу родственных субстратов;
- 4) активный центр может взаимодействовать только с одним субстратом.

10. Сущность теории Кошланда:

- 1) активный центр фермента и субстрат находятся в строгом пространственном соответствии;
- 2) активный центр пространственно формируется по субстрату в процессе образования субстрат-энзимного комплекса;
- 3) активный центр присоединяет группу родственных субстратов;
- 4) активный центр может взаимодействовать только с одним субстратом.

11. Какова возможная причина активирующего действия на фермент ионов щелочно-земельных металлов?

- 1) способствуют образованию субстрат-энзимного комплекса;
- 2) усиливают диссоциацию субстрат-энзимного комплекса;
- 3) вызывают денатурацию апофермента;
- 4) изменяют конформацию субстрата.

12. Какие связи разрушаются под действием амилазы?

- 1) пептидные;
- 2) эфирные;
- 3) гликозидные;
- 4) водородные.

13. Ферменты, участвующие в разрыве –С-С-связей без участия воды, относятся к классу:

- 1) лиаз;
- 2) лигаз;
- 3) трансфераз;
- 4) гидролаз;
- 5) изомераз.

14. Какой фермент осуществляет гидролитический распад дисахарида?

- 1) липаза;
- 2) амилаза;
- 3) лактаза;
- 4) пептидаза.

15. К классу оксидоредуктаз относятся:

- 1) цитохромоксидаза;
- 2) глюкокиназа;
- 3) каталаза;
- 4) эндопептидаза.

16. Ионы Ca^{2+} в клетке:

- 1) активируют цАМФ-зависимую протеинкиназу;
- 2) ингибируют синтез инсулина;
- 3) участвуют в активации ряда ферментов;
- 4) активируют обмен кальмодулина;
- 5) активируют протеинкиназу С.

17. Ионы кальция являются модулятором для кальмодулина, т.к.:

- 1) кальций связывается с кальмодулином;
- 2) кальмодулин активирует уборку ионов кальция;
- 3) комплекс Ca^{2+} -кальмодулин изменяет активность ряда ферментов;
- 4) комплекс Ca^{2+} -кальмодулин способствует синтезу цАМФ;
- 5) комплекс Ca^{2+} -кальмодулин ингибирует фосфодиэстеразу.

18. Назовите гормоны, обладающие мембранным механизмом действия.

- 1) Производные арахидоновой кислоты
- 2) Производные стерана.
- 3) Производные сложных белков.
- 4) Тиреоидные гормоны.
- 5) Производные аминокислот.

19. Гормоны влияют на:

- 1) увеличение количества рецепторов.
- 2) конформацию липидов мембран.
- 3) концентрацию ферментов.
- 4) специфичность рецепторов.
- 5) транспортные системы мембран.

20. Роль гормонов передней доли гипофиза заключается в:

- 1) регуляции функций периферических эндокринных желез.
- 2) ингибировании секреции релизинг-факторов.
- 3) активации выработки статинов.

ТЕМА: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В РЕВМАТОЛОГИИ (АСТ, АЛТ, КРЕАТИНКИНАЗА, БИЛИРУБИН, КРЕАТИНИН, С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК, РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР, МОЧЕВАЯ КИСЛОТА, ОБЩИЙ БЕЛОК, БЕЛКОВЫЕ ФРАКЦИИ).

Основные вопросы темы.

- 1) Клиническое значение трансаминаз (АСТ, АЛТ), методы их определения
- 2) Клиническое значение и определение активности креатинкиназы (ее изоферментов)
- 3) Дифференциально-диагностическое значение показателей пигментного обмена в ревматологии
- 4) Дифференциально-диагностическое значение показателей белкового обмена в ревматологии
- 5) Клиническое значение С-реактивного белка в постановке диагноза у пациентов с поражением соединительной ткани.

Актуальность темы.

Лабораторное обследование больного ревматологического профиля имеет своей целью:

- определить или подтвердить характер патологического процесса - имеется воспаление, дегенеративно-дистрофические изменения, обменные нарушения, травма, опухоль;
 - на основе клинических и лабораторных данных определиться врачу в наиболее вероятной нозологической диагностике;
 - оценить остроту патологического процесса, его активность и определить наиболее пораженный орган или систему;
 - ориентировать врача на выбор адекватного метода лечения в соответствии с предполагаемой нозологией, активностью процесса и характером поражения различных органов;
 - оценить адекватность проводимого лечения в динамике, сориентироваться относительно прогноза;
 - своевременно распознать возникающие осложнения основного заболевания и лекарственной терапии;
 - диагностировать сопутствующие и конкурирующие заболевания.
- Выбор врачом методов и объема лабораторных исследований ревматологического больного должен соответствовать основной диагностической гипотезе, базирующейся на анамнезе и данных объективного исследования, при этом учитываются пол, возраст, профессия пациента, провоцирующие факторы. Лабораторные исследования как объективные критерии могут подтвердить предполагаемый диагноз или

отвергнуть его, а во многих случаях быть определяющими в постановке окончательного диагноза. Очень важно выполнение необходимых исследований в динамике, особенно с учетом клиники болезни, результатов инструментального и других исследований. В диагностике ревматологических заболеваний используются общеклинические исследования крови и мочи, биохимические, серологические и иммунологические исследования крови, синовиальной жидкости, а также гистоморфологическое исследование биоптатов пораженных органов. Каждый из них несет определенный объем информации, что помогает в установлении окончательного диагноза. В современных условиях особую ценность представляет иммунологическое исследование, позволяющее более глубоко вникнуть в характер патологических изменений. К сожалению, доступность этих методов ограничена из-за их высокой стоимости, да и получаемая информация не всегда дает однозначный ответ. Это потому, что иммунологические тесты могут иногда выходить за рамки «нормальных» показателей как у здоровых, так и у страдающих неревматической патологией, а обнаружение определенных антител в высоком титре при отсутствии клиники заболевания не является достаточным основанием для постановки аутоиммунного заболевания. Надо учитывать и то, что количество антител возрастает у лиц пожилого возраста, у некоторых пациентов после приема лекарственных средств, при вирусных и бактериальных инфекциях, при новообразованиях, у родственников больных, страдающих аутоиммунным заболеванием. Иммунологические показатели должны оцениваться в комплексе с имеющейся клиникой и результатами других исследований, особенно в динамике наблюдения и лечения больного. В проведении лабораторного обследования ревматологического больного существует определенная этапность, последовательность. Вначале выполняются общедоступные, скрининговые исследования: общий анализ крови, мочи, определяется СРВ, оцениваются белки крови, уровень грансаминаз. Это позволяет определиться в главном - имеется воспаление или другой процесс. При этом должно учитываться и то, что отклонения в результатах исследований могут быть обусловлены неревматологической патологией, а нормальные лабораторные показатели не исключают ни того, ни другого. При неясности окончательного диагноза или с целью уточнения нозологической принадлежности, для оценки тяжести процесса, его динамики, прогноза используются другие лабораторные методы. Их количество огромное, многие из них сложны и дорогостоящи, поэтому выбор каждого из них должен быть хорошо обоснован. Необходимо подчеркнуть то, что многие из этих исследований не обладают строгой специфичностью и не могут использоваться как абсолютный тест нозологической диагностики, хотя некоторые из них могут четко указывать на это. Общий анализ крови Его значение в клиническом обследовании пациента трудно переоценить,

выявляемые отклонения нередко определяют дальнейшую тактику врача. В общем анализе крови у ревматологического больного возможны отклонения в показателях красной крови - развитие анемии различной степени выраженности. Чаще определяется нормохромная либо гипохромная нормоцитарная анемия. Ее генез может быть разным - нарушение всасывания железа в кишечнике, гемолиз эритроцитов и кровопотеря. Наличие анемии обычно указывает на тяжесть и неблагоприятное течение болезни, что нередко бывает при ревматоидном артрите, туберкулезе костей и суставов и др. Железодефицитная анемия бывает обусловлена язвенным кровотечением из ЖКТ, развившимся от применения медикаментов (НПВП, стероидные гормоны). У женщин это возможно при обильных менструациях. Гемолитический характер анемии может быть обусловлен применением таких препаратов, как сульфасалазин, плактивил, далагил. Причиной анемии при лечении ревматоидного артрита и болезней соединительной ткани может оказаться применение солей золота, пенициллина, иммунодепрессантов, подавляющих костномозговое кроветворение, иногда вплоть до аплазии. Причиной анемического синдрома может оказаться и другая, неревматологическая патология (болезни ЖКТ, полипоз, опухоль, заболевания крови и др.). В общем анализе крови при ревматологических заболеваниях может определяться лейкоцитоз, он отражает остроту процесса. Возможен умеренный лейкоцитоз - до $12 \times 10^9/\text{л}$ и выраженный - до $25 \times 10^9/\text{л}$. Умеренный лейкоцитоз выявляется при большинстве воспалительных ревматологических процессов. Резко выраженный лейкоцитоз характерен для септичекгтх артритов, гонореи, системного васкулита, синдрома Стилла, болезни Кавасаки, острого приступа подагры. Выраженный лейкоцитоз может быть обусловлен и неревматической патологией - сепсис, пневмония, лейкоз, лейкомоидная реакция, нагноение. Умеренный лейкоцитоз возникает при применении ГКС.

Лейкопения (менее $4 \times 10^9/\text{л}$) определяется при тяжелых формах ревматоидного артрита (РА), при системной красной волчанке (СКВ), бруцеллезном артрите, смешанных заболеваниях соединительной ткани, при затяжном гонорейном артрите, от применения лекарственных средств. Формула белой крови чаще не претерпевает больших изменений, хотя возможна нейтропения, а в остром периоде болезни возможен сдвиг в формуле влево. Эозинофилия наблюдается при аллергических артритах, при РА с системными проявлениями, при синдроме Шегрена, системной склеродермии, синдроме эозинофилии - миалгии, диффузном эозинофильном фасциите, синдроме Черджа-Стросса, при саркоидозе, аллергии на медикаменты. При хронических формах артритов, при бруцеллезе возможен лимфоцитоз. Исследование периферической крови должно проводиться в процессе наблюдения за больным и его лечения. Нормализация показателей отражает положительную динамику болезни.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - очень чувствительный маркер воспаления, высокоинформативный показатель остроты и активности процесса, важный дифференциально-диагностический критерий ряда ревматологических заболеваний. Значительное увеличение СОЭ (до 70-80 мм/ч) наблюдается при РА, коллагенозах, что отражает активность воспаления при этих заболеваниях, по мере стихания клинических признаков СОЭ может некоторое время еще оставаться увеличенной, а затем нормализуется. Если нормализация не наступает - это признак активного процесса или нагноения. При ревматическом артрите нормализация СОЭ наступает лишь при полной ремиссии. Аналогичное наблюдается при инфекционных артритах. Небольшое увеличение СОЭ возможно при остеоартрозе, травме, сопровождающихся вторичным синовитом. Значительное увеличение СОЭ бывает при остром приступе подагры. Увеличение СОЭ более 40 мм/ч является важным тестом в подтверждении диагноза гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии. Кратковременное увеличение СОЭ отмечается при остром воспалении синовиальных сумок и влагалищ, при периартритах, миозитах. Лишь нагноение сумок, образование флегмоны дает резкое увеличение СОЭ. Увеличенная СОЭ бывает у здоровых женщин во время беременности, при анемии любого генеза, при любом воспалении неревматического генеза, при онкологических заболеваниях, а в 3-11% случаев установить причину увеличенной СОЭ вообще не удастся. Сниженная СОЭ возможна при остром лейкозе, застойной сердечной недостаточности, при кахексии, полицитемии, гипофибриногенемии, при изменении свойств эритроцитов. Определенную диагностическую ценность в распознавании ревматологических заболеваний имеет оценка количества тромбоцитов. Тромбоцитоз (более 300×10^9 г/л) нередко отражает степень воспалительной активности процесса, а в диагностике болезни Кавасаки он является важнейшим признаком. Тромбоцитопения возможна при системной красной волчанке, синдроме Шегрена, смешанном заболевании соединительной ткани, синдроме Фелти, при системном васкулите, а также быть следствием лекарственной терапии. В общем анализе мочи при ревматологической патологии возможны некоторые отклонения, ценные для распознавания основного заболевания и его осложнений, а также осложнений лекарственной терапии. Протеинурия — почти постоянный спутник повышенной температуры тела, она исчезает при ее нормализации. Постоянная протеинурия характерна для СКВ, системной склеродермии, системных васкулитов. Высокое содержание белка в моче может указывать на развитие у больного нефротического синдрома при СКВ или амилоидозе. Протеинурия может быть обусловлена интерстициальным нефритом, быть следствием лечения НПВП, солями золота, пеницилламином. Обнаружение в моче белка Бенс-Джонса может указывать на наличие системного заболевания или другой выраженной

патологии (синдром Шегрена, амилоидоз, хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, миеломная болезнь). Существенное диагностическое значение в распознавании подагры имеет определение в моче содержания мочевой кислоты с помощью колориметрического метода. Верхней границей суточного выделения мочевой кислоты при трехдневной диете больного со сниженным содержанием пуринов является 600 мг (3,6 ммоль). При подагре ее количество в моче может быть значительно выше. Исследование белков крови относится к очень чувствительным методам диагностики многих ревматологических заболеваний, особенно воспалительного характера. Оно представляет исключительную ценность в дифференциальной диагностике различных форм патологии, в оценке остроты процесса, динамики заболевания и эффективности проводимого лечения. Исследование белков включает характеристику «белкового зеркала» (общее количество белка в крови, количество альбуминов, глобулинов, фракций глобулинов), определение содержания СРБ, фибриногена, иммуноглобулинов, наличие антител, комплемента, ЦИК, криоглобулинов и др. Необходимо отметить то, что многие из этих тестов также не обладают строгой нозологической специфичностью, они лишь отражают наличие и характер воспаления, его динамику в процессе лечения, а также иммунологические реакции в ответ на агрессию. Лишь отдельные тесты могут указывать на определенную нозологию.

Ревмопробы – биохимическое исследование, подразумевающее не один анализ, а целый набор лабораторных тестов, используемых для диагностики аутоиммунных состояний организма.

Отправляя пациента на «ревмопробы», врач, как правило, составляет перечень показателей, интересующих его (что зависит от того, какую патологию подозревает доктор). Это может быть С-реактивный белок (СРБ, СРП, CRP), ревматоидный фактор (РФ), антистрептолизин-О (АСЛ-О, ASO), общий белок, белковые фракции, креатинин и др. Причем, определения «положительные ревмопробы» или «отрицательные результаты» применимы только в отношении СРБ, РФ и АСЛ-О (качественный анализ). Что касается других биохимических показателей (общий протеин, белковые фракции, мочевины, креатинин), то их содержание должно иметь цифровое выражение.

Обычно ревмопробы назначают после перенесенной бактериальной или вирусной инфекции, коль есть подозрение, что она могла запустить аутоиммунный процесс, или в случае появления признаков развития хронической воспалительной реакции, обусловленной другими причинами.

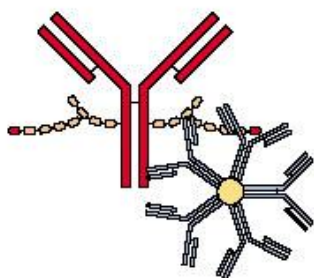
Итак, поводом сдать анализ крови и сделать ревмопробы можно считать:

- Иммуновоспалительные болезни почек (гломерулонефрит);
- Частые ангины (диагноз: хронический тонзиллит);
- Онкологическая патология различной локализации;

- Аутоиммунные заболевания (СКВ – системная красная волчанка, РА - ревматоидный артрит).

В подобных случаях анализ крови (ревмопробы) показывает, насколько далеко зашел аутоиммунный процесс, какие изменения в организме он вызвал, как организм откликнулся (или откликается) на проведенные лечебные мероприятия. Отвечая на поставленные вопросы, данное лабораторное исследование помогает врачу правильно оценить степень прогрессирования болезни и состояние пациента, а также дает возможность прогнозировать исход заболевания и эффективность назначенной терапии.

Как указывалось выше, ревмопробы могут включать различные лабораторные показатели:



- С-реактивный протеин (СРБ, СРП, CRP);
- Ревматоидный фактор (РФ);
- Антистрептолизин О (АСЛ-О, ASO);
- Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ЦЦП, А-ССР, anti-ССР);
- Общий белок с разделением его на фракции (α , β , γ);
- Мочевую кислоту (МК), креатинин, мочевину, креатин;
- Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК);
- В иных случаях в перечень ревмопроб могут быть добавлены сиаловые кислоты (сиалогликопротеины), занимающие краевое положение в углеводно-белковых комплексах и имеющие склонность к повышению в случае компенсаторных воспалительных реакций, а также серомукоиды (фракция углеводно-белковых комплексов, в состав которых входят протеины «острой фазы»), заметно отклоняющиеся от нормы при любых воспалительных процессах.

Отдельные биохимические показатели не всегда присутствуют в списке лабораторного исследования под названием «ревмопробы». Например, *общий протеин* и белковые фракции интересны, если у пациента предполагаются (или диагностированы) гематологические заболевания, в том числе, злокачественные, миелома, аутоиммунные процессы, тяжелые поражения печени. Тест на *мочевую кислоту* проводится тогда, когда наличествуют симптомы подагры. А креатин, *креатинин* и *мочевина* подтвердят подозрения в отношении развития почечной патологии (или, наоборот, исключат заболевания почек).

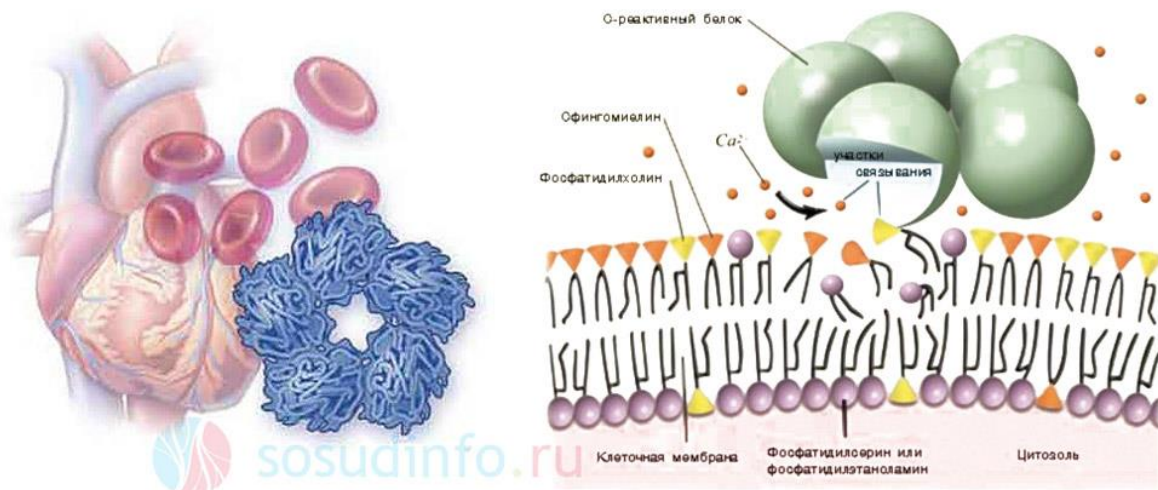
Не всегда проводят определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — показателей формирования воспалительных реакций и активности аутоиммунных процессов, протекающих в организме (ревматизм, коллагенозы, гломерулонефрит, последствия вирусных и бактериальных инфекций). Это связано с некоторыми трудностями: выявление ЦИК не относится к традиционным биохимическим исследованиям, анализ подобного рода находится в компетенции иммунологических лабораторий, которые обеспечены тест-наборами для производства таких анализов и занимаются подобной деятельностью ежедневно. Разумеется, это преимущество имеют клиничко-диагностические лаборатории, расположенные в многопрофильных клиниках больших городов.

Нельзя еще раз коротко не упомянуть о **тех трех факторах, которые признаны главными - СРБ, РФ, АСЛ-О**. Правда, в последнее время отдельные лаборатории для диагностики ревматоидного артрита стали использовать четвертый показатель — **антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ССР)**, об основных достоинствах которого читатель также сможет узнать в данной статье. При всем этом, следует заметить, что каждый из тестов, хоть и хорош по-своему, но может не давать полной картины происходящего, поэтому врачи не назначают их по отдельности (только СРБ или только АСЛО...). Как правило, они (с расшифровкой каждого) идут все вместе под одним названием — ревмопробы, поскольку совместно они помогут не только установить диагноз ревматоидного артрита, но и позволят дифференцировать его (РА) от другой, схожей по клинике, патологии.

Расшифровка данных тестов проста, однако по каждой позиции отдельна, например: РФ (СРБ, АСО) — отрицательно. В случае положительной реакции, нужна отметка о проведении полуколичественного, количественного анализа или титрования с результатом исследования либо о необходимости привлечения дополнительных методов, если сама лаборатория по каким-либо причинам не может их обеспечить. При наличии указания на количественное содержание показателя, чтобы не запутаться в нормах, которые в разных лабораториях могут отличаться, следует узнать референсные значения, принятые в КДЛ, производившей анализ.

С-реактивный протеин (СРБ, СРР)

С-реактивный белок — острофазный протеин в биохимическом анализе крови проявляющийся увеличением фракции **гамма-глобулинов**, к которым он и относится. **Норма в крови — до 5 мг/л**. Повышение СРБ, в первую очередь, провоцирует острый воспалительный процесс (в таких случаях данный показатель может увеличивать свои значения в 100 и более раз).



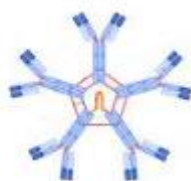
СРБ и его связывание с клеточной мембраной в случае её повреждения (например, при воспалении)

Методика определения СРБ (латексная агглютинация) сложностью не отличается и позволяет получить ответ в самое ближайшее время. Если результаты качественного латекс-теста отрицательные, значит, можно сделать вывод, что с С-реактивным протеином все в порядке. Если же при проведении анализа отмечается положительная ревмопроба, то в тест-наборе имеются реактивы, обеспечивающие дальнейшее проведение исследования (полуколичественный анализ).

СРБ для диагностики острого воспаления имеет особую ценность, ведь этот белок реагирует практически немедленно и повышается раньше других показателей (СОЭ, лейкоциты). Кстати, и в норму он приходит раньше других: процесс затих – результаты отрицательные.

Ревматоидный фактор (РФ)

Синовиальная оболочка сустава образует аутоантитело - IgM



IgM
из сустава
ревматоидный
фактор

пример выделения РФ при ревматоидном артрите (- основной, но не единственной причине повышения РФ в крови)

Уже по названию видно, что ревматоидный фактор имеет непосредственное отношение к ревмопробам и определенной патологии – ревматоидному артриту (РА). И в самом деле, ревматоидный фактор (РФ) – главный анализ, выявляющий эту болезнь. Кроме этого, данный лабораторный показатель не лишен способностей «заметить» другие

патологические состояния: острый воспалительный процесс любой локализации, системные заболевания. Норма РФ в большинстве лабораторий фиксируется как «отрицательный результат», либо **не более 14 МЕ/мл**.

Сам по себе РФ представляет совокупность антител (M, A, E, G), где наибольшую часть занимают иммуноглобулины класса M (IgM). Иммуноглобулины M, подвергаясь воздействию инфекционного агента, начинают изменять свои обычные свойства и брать на себя роль аутоантигенов, чем «вводят в заблуждение» собственные иммуноглобулины класса G. Метаморфозы, происходящие с IgM в определенных условиях, легли в основу данного исследования.

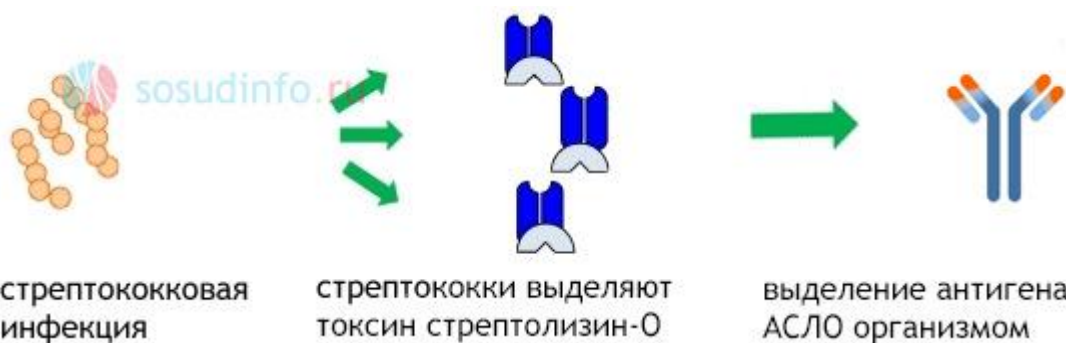
РФ, подобно СРБ, можно определить с помощью латекс-теста. Это качественный анализ, который нередко дает ложноположительные ответы, поэтому больше подходит для скрининга, нежели для окончательного установления диагноза. Норма качественного анализа на РФ – отрицательный результат. Однако следует иметь в виду и то, что существует серонегативная форма заболевания (РА), когда результаты отрицательные, а симптомы не оставляют сомнений в развитии воспалительной реакции подобного рода.

При положительной ревмопробе (имеется в виду – РФ) или при подозрении на серонегативную форму заболевания, следует обратиться к другим лабораторным тестам, например, ИФА (иммуноферментный анализ), который позволяет определить не только количественное содержание иммуноглобулинов M в плазме, но и найдет другие антитела, присутствующие в ревматоидном факторе.

Антистрептолизин-О (АСЛО, ASO)

Антистрептолизин-О представляют собой антитела (АТ), направленные к стрептолизину (так называют антиген бета-гемолитического стрептококка). **Норма для взрослых — до 200 Ед/л; для детей до 14 лет — до 150 Ед/л.**

Учитывая особую «вредность» гемолитического стрептококка (вторичные инфекции, всевозможные осложнения), тест, определяющий его присутствие в организме, считается весьма значимым лабораторным показателем. Его применяют не только для диагностики патологических состояний, вызванных *Streptococcus pyogenes*, но и с целью мониторинга развития воспалительного процесса, его прогноза и эффективности лечения. Между тем, следует заметить, что однократное исследование может не дать должной информации, то есть, отрицательные результаты за первым разом не способны успокоить ни врача, ни больного (у 15% пациентов-ревматиков повышение титров АТ может фиксироваться через раз или вовсе не обнаруживаться).

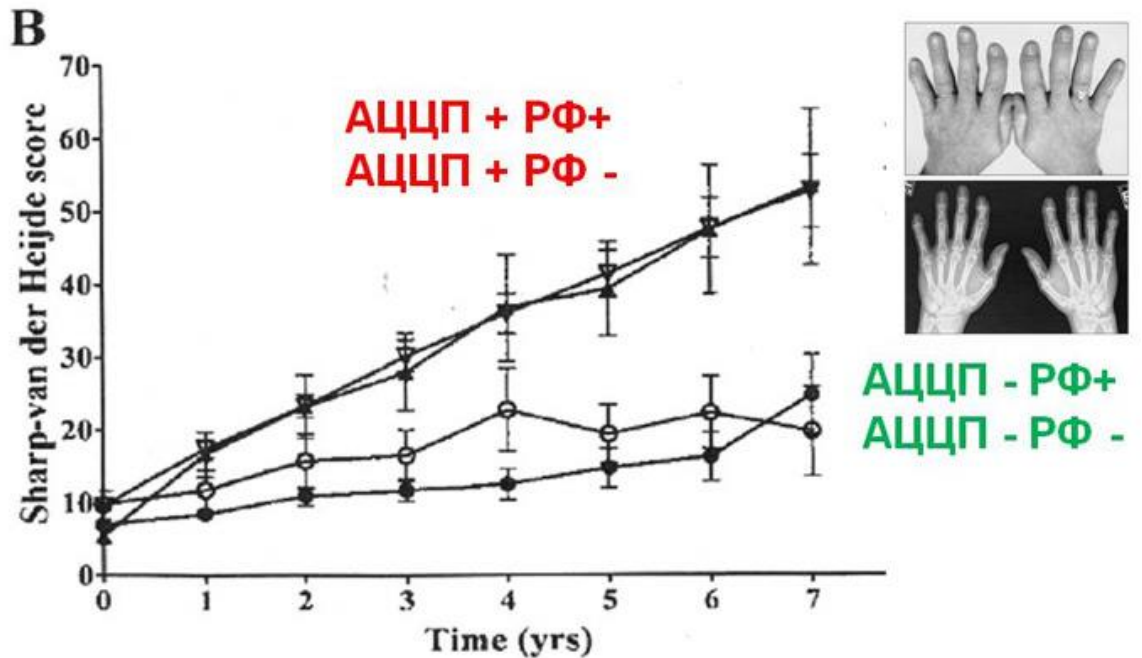


Для определения антистрептолизин-О и его титров (в набор входит отдельный комплект для титрования) также существует латекс-тест – исследование быстрое и нетрудоемкое, однако некоторые врачи предпочитают проведение анализа крови турбидиметрическим методом, к нему у них больше доверия. Но этот метод (турбидиметрический) уже нуждается в привлечении более сложного оборудования.

Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (А-ЦЦП, А-ССР, anti-ССР)

Тест на выявление anti-ССР вошел в лабораторную практику, можно сказать, недавно, ведь сами антитела были описаны только в 1998 году. Однако высокая чувствительность и специфичность для РА позволила новому исследованию быстро занять место лучшего маркера ревматоидного артрита. Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду взяли на себя ключевую роль в развитии данного патологического состояния. Кроме этого, определение anti-ССР хорошо себя зарекомендовало в вопросах проведения дифференциальной диагностики, прогнозирования течения процесса, разработки стратегии терапевтического воздействия.

Серопозитивность по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП/ССР) прогнозирует развитие деструкций при ревматоидном артрите вне зависимости от РФ



Исследование А-ССР проводится с помощью передового иммунохимического метода с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA). К сожалению, пока не каждая лаборатория может гордиться внедрением новой технологии. Анализ требует участия дорогостоящего оборудования и специальных тест-систем, закупаемых за рубежом, что иным медицинским учреждениям оказывается не по карману.

Норма anti-ССР — «отрицательный результат», до 20 Ед/л.

Конечный уровень знаний.

1. **ПОЛ - физиологический процесс, так как:**
 - 1) активует окислительные процессы, связанные с дыхательной цепью.
 - 2) Способствует обновлению мембран.
 - 3) Активирует транспортную функцию мембран.

4) Активирует образование свободных радикалов, что предотвращает повреждение клетки.

5) Способствует окислению ксенобиотиков.

2. Транспорт ацетил-КоА для синтеза жирных кислот из митохондрий в цитоплазму осуществляется с помощью:

1) бутирата;

2) малата;

3) сукцината;

4) изоцитрата;

5) цитрата.

3. Фермент, катализирующий реакцию образования малонилКоА, имеет в своем составе в качестве кофактора:

1) биотин;

2) рибофлавин;

3) тиамин;

4) фосфопиридоксаль.

4. В процессе синтеза жирных кислот имеют место следующие реакции:

1) дегидрирование ацилКоА с участием ФАД;

2) перенос ацетил- и малонилКоА на SH группы пальмитатсинтетазы;

3) дегидрирование оксиацилКоА с участием НАД;

4) гидрирование двойной связи с участием НАДФН₂.

5. Причиной ацетонемии и ацетонурии при углеводном голодании являются:

1) недостаток пирувата;

2) недостаток оксалоацетата;

3) усиленная конденсация ацетилКоА;

4) недостаток инсулина и избыток глюкогона.

6. На синтез ацетоуксусной кислоты используются:

1) 3 ацетилКоА;

2) ацетилКоА, КоASH;

3) жирная кислота, АТФ;

4) бета-окси-бета-метилглутарилКоА;

5) бета-окси-бета-метилглутарилКоА, НАДФН₂.

7. Какие промежуточные продукты являются общими для биосинтеза триглицеридов и фосфолипидов:

- 1) 1,2-диглицерид;
- 2) фосфатидная кислота;
- 3) 3-фосфоглицерат;
- 4) ацетоацетилКоА.

8. Выбрать участников второй реакции дегидрирования в процессе β -окисления жирных кислот (субстрат, фермент, кофактор, продукт):

- 1) НАД;
- 2) ацил-КоА-дегидрогеназа;
- 3) β -оксиацил-КоА дегидрогеназа;
- 4) β -оксиацил-КоА;
- 5) β -кетоацил-КоА;
- 6) ФАД;
- 7) ацилКоА.

9. Синтез ацетоновых тел происходит в:

- 1) мышцах;
- 2) мозгу;
- 3) печени;
- 4) всех органах и тканях;
- 5) сердце.

10. Активация свободной ацетоуксусной кислоты осуществляется:

- 1) в печени;
- 2) во всех органах и тканях, кроме печени;
- 3) во всех органах и тканях;
- 4) в печени, почках, мышцах;
- 5) наиболее активно в сердце, почках, мышцах.

11. Назовите фермент, дефект которого вызывает цитрулинурию:

- 1) карбамоилфосфатсинтетаза;
- 2) орнитинкарбамоилтрансфераза;
- 3) агрининосукцинатсинтетаза;
- 4) аргининосукцинатлиаза;
- 5) аргиназа.

12. Вирус гриппа может вызвать нарушение синтеза карбамоилфосфатсинтетазы. Концентрация каких веществ в крови при этом увеличится?

- 1) мочевины;
- 2) глутамина;

- 3) аммиака;
- 4) аргинина.

13. Как изменится концентрация мочевины в крови у больного с заболеванием печени?

- 1) уменьшится;
- 2) увеличится;
- 3) не изменится.

14. В чем проявляется взаимодействие ЦТК и орнитинового цикла?

- 1) ЦТК поставляет CO_2 для синтеза мочевины;
- 2) ЦТК поставляет оксалоацетат для ресинтеза аспартата;
- 3) ЦТК поставляет АТФ для синтеза мочевины;
- 4) мочевина ингибирует ЦТК;
- 5) орнитиновый цикл поставляет сукцинат для ЦТК.

15. Назовите процессы, в которых участвует безазотистый остаток глюкогенных аминокислот:

- 1) синтез заменимых аминокислот;
- 2) синтез кетонных тел;
- 3) синтез метаболитов, восполняющих их убыль в ЦТК;
- 4) окисление до CO_2 и H_2O ;
- 5) синтез глюкозы;
- 6) синтез липидов.

16. Из каких аминокислот образуются катехоламины:

- 1) глутаминовой кислоты;
- 2) фенилаланина;
- 3) триптофана;
- 4) гистидина;
- 5) аспартата;
- 6) тирозина;
- 7) глицина;
- 8) аргинина.

17. Выберите способ инактивации биогенных аминов:

- 1) трансаминирование;
- 2) окислительное дезаминирование;
- 3) метилирование;
- 4) фосфорилирование.

18. Какие продукты образуются при инактивации биогенных

аминов при участии моноаминооксидаз?

- 1) CO₂;
- 2) альдегиды;
- 3) перекись водорода;
- 4) кислоты;
- 5) вода;
- 6) аммиак.

19. Какие изоферменты креатинфосфокиназы появляются в крови при инфаркте миокарда?

- 1) ВВ;
- 2) МВ₂;
- 3) ММ.

20. Определите биологическую роль креатинфосфата:

- 1) из креатинфосфата образуется креатинин;
- 2) креатинфосфат – универсальный донор энергии в клетке;
- 3) креатинфосфат аккумулирует энергию в клетке.

ТЕМА: КЛИНИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

Основные вопросы темы.

- 1) Строение и функции соединительной ткани
- 2) Белково-углеводные комплексы межклеточного вещества
- 3) Специфические белки соединительной ткани
- 4) Изменения соединительной ткани при старении, заживлении ран, латиризме (заболевание, связанное с недостаточностью лизилоксидазы)
- 5) Биохимические маркеры повреждения соединительной ткани.

Актуальность темы.

Соединительная ткань – самая распространённая в организме, на нее приходится больше половины массы человека. Сама по себе не отвечает за работу систем организма, но оказывает вспомогательное действие во всех органах.

Выделяют три основных вида соединительной ткани, которые имеют различное строение и осуществляют определенные функции: собственно соединительная ткань, хрящевая и костная.

Разновидности соединительной ткани	
Тип	Характеристика
Плотная волокнистая	- Оформленная, где хондриновые волокна идут параллельно; - неформенная, где волокнистые структуры формируют сетку.
Рыхлая волокнистая	Относительно клеток, межклеточного вещества больше, включает коллагеновые, эластические и ретикулярные волокна.

Разновидности соединительной ткани	
Ткани со специальными свойствами	<ul style="list-style-type: none"> - Ретикулярная - формирует основу кроветворных органов, окружая созревающие клетки; жировая – находится в брюшной области, на бедрах, ягодицах, запасая энергетические ресурсы; - пигментная - есть в радужной оболочке глаза, коже сосков молочных желез; - слизистая – одна из составляющих пупочного канатика.
Костная соединительная	Состоит из остеобластов, они расположены внутри лакун, между которыми лежат кровеносные сосуды. Межклеточное пространство заполнено минеральными соединениями и хондриновыми волокнами.
Хрящевая соединительная	Прочная, построена из хондробластов и хондроитина. Окружена надхрящницей, где идет формирование новых клеток. Выделяют гиалиновые хрящи, эластические и волокнистые.

Типы клеток соединительной ткани

Фибробласты – клетки, которые продуцируют промежуточное вещество. Они занимаются синтезом волокнистых образований и остальных составляющих соединительной ткани. Благодаря им идёт заживление ран и формирование рубцов, капсулирование инородных тел. Еще недифференцированные фибробласты овальной формы с большим количеством рибосом. Другие органоиды развиты слабо. Зрелые фибробласты имеют большие размеры и отростки.

Фиброциты — это окончательная форма развития фибробластов. Они имеют крыло-образное строение, цитоплазма включает ограниченное количество органоидов, процессы синтеза снижены.

Миофибробласты во время дифференцировки переходят в фибробласты. Они схожи с миоцитами, но в отличие от последних, обладают развитой ЭПС. Эти клетки часто встречаются в грануляционной ткани во время заживления порезов.

Макрофаги — размер тела варьирует от 10 до 20 микрометров, форма овальная. Среди органелл наибольшее количество лизосом. Плазмолема

образует длинные отростки, благодаря им она захватывает инородные тела. Макрофаги служат для формирования врожденного и приобретенного иммунитета. Плазмоциты имеют овальное тело, иногда многоугольное. Эндоплазматическая сетка развита, отвечает за синтез антител.

Тканевые базофилы, или тучные клетки, располагаются в стенке пищеварительного тракта, матки, молочных железах, миндалинах. Форма тела разная, размеры от 20 до 35, иногда достигают 100 мкм. Они окружены плотной оболочкой, внутри содержатся специфические вещества, которые имеют большое значение – гепарин и гистамин. Гепарин предотвращает сворачивание крови, гистамин воздействует на оболочку капилляров и увеличивает ее проницаемость, это ведет к просачиванию плазмы сквозь стенки кровеносного русла. Как следствие под эпидермисом формируются пузыри. Такое явление часто наблюдается при анафилаксии или аллергии.

Адиipoциты — клетки, которые запасают липиды, необходимые для питания и энергетических процессов. Жировая клетка полностью наполнена жиром, который растягивает цитоплазму в тонкий шар, а ядро приобретает сплюсненную форму.

Меланоциты содержат пигмент меланин, но сами они его не продуцируют, а только захватывают уже синтезированный эпителиоцитами.

Адвентициальные клетки недифференцированные, в дальнейшем могут трансформироваться в фибробласты или адиipoциты. Встречаются возле капилляров, артерий, в виде плоскотелых клеток.

Вид клеток и ядра соединительной ткани отличается у ее подвидов. Так адиipoцит при поперечном разрезе похож на кольцо с печаткой, где ядро выступают в роли печатки, а перстень — это тонкая цитоплазма. Ядро плазмоцита небольших размеров, расположено на периферии клетки, а хроматин внутри образует характерный рисунок — колесо со спицами.

Соединительная ткань имеет разнообразное расположение в организме. Так, коллагеновые волокнистые структуры формируют сухожилия, апоневрозы и фасциальные футляры.

Неоформленная соединительная ткань одна из компонентов *dura mater* (твердая оболочка мозга), сумки суставов, клапанов сердца. Эластические волокна, составляющие адвентицию сосудов.

Бурая жировая ткань наиболее развита у месячных детей, обеспечивает эффективную теплорегуляцию. Хрящевая ткань формирует носовые хрящи, гортанные, наружный слуховой ход. Костные ткани формируют внутренний скелет. Кровь – жидкая форма соединительной ткани, циркулирует по замкнутой кровеносной системе.

Функции соединительной ткани:

- **Опорная** — формирует внутренний скелет человека, а также строму органов;
- **питательная** — доставляет с током крови O_2 , липиды, аминокислоты, глюкозу;

- **защитная** – отвечает за иммунные реакции путем образования антител;

- **восстановительная** — обеспечивает заживление ран.

Отличие соединительной ткани от эпителиальной

1. Эпителий покрывает мышечные ткани, основной составляющий слизистых оболочек, формирует наружный покров и обеспечивает защитную функцию. Соединительная ткань образует паренхиму органов, обеспечивает опорную функцию, отвечает за транспорт питательных веществ, играет большую роль в метаболических процессах.

2. Неклеточные структуры соединительной ткани более развиты.

3. Внешний вид эпителия сходный с ячейками, а клетки соединительной ткани имеют продолговатую форму.

4. Разное происхождение тканей: эпителий походит из эктодермы и энтодермы, а соединительная ткань – из мезодермы.

Одной из основных функций углевод-белковых комплексов-гликопротеинов и протеогликанов - является их участие в формировании межклеточного матрикса – определенным образом организованного вещества,заполняющего промежутки между клетками. В некоторых тканях, например, в мышцах и печени, матрикс заполняет только тонкие промежутки между клетками, тогда как в соединительной, хрящевой и костной ткани межклеточный матрикс занимает большой объем и именно он выполняет основные функции.

Межклеточный матрикс (МК) вместе с клетками разного типа, которые не связаны с базальной мембраной, а фиксированы или мигрируют в толще МК, называют соединительной тканью. На долю соединительной ткани приходится в организме более 50% массы тела. Наиболее распространенными клетками соединительной ткани являются фибробласты и их разновидности, основная функция которых – синтез углеводбелковых комплексов и волокнистых структур.

В состав межклеточного матрикса входят:

- основное вещество - углеводбелковые комплексы (протеогликаны, гликопротеины);
- структурные белки - коллаген, эластин;
- неколлагеновые структурные гликопротеины (фибронектин, ламинин и др.).

В разных органах межклеточный матрикс выполняет многообразные, в том числе специализированные функции, основной из которых является участие в пролиферации и дифференциации клеток и в образовании тканей. В этих процессах он играет роль строительных лесов и каркаса, на которых формируется ткань. МК скрепляет, склеивает клетки друг с другом, поддерживает форму клеток и органов, придает тканям механическую прочность, составляет основу фильтрующих мембран в почках, изолирует клетки и ткани друг от друга (например, обеспечивает скольжение в суставах

и движение клеток), формирует пути миграции клеток, вдоль которых они могут перемещаться, например при эмбриональном развитии. В роговице глаза он обеспечивает ее прозрачность, в коже, сухожилиях, связках – прочность, в хрящах суставных поверхностей – рессорные свойства. В мышцах межклеточный матрикс окружает мышечные волокна, соединяя их друг с другом в функциональную анатомическую единицу, и служит для передачи силы сокращения мышцы.

1. Основные различия между двумя группами углевод-белковых комплексов.

К углевод-белковым комплексам относятся гликопротеины и протеогликаны, основные различия между которыми представлены в таблице 1.

Основные различия между гликопротеинами и протеогликанами.

	Гликопротеины	Протеогликаны
Соотношение углеводной и белковой части	95% белков 5% углеводов	5 % белка 95% углеводов
Простетическая группа	Моносахариды и их производные	N-содержащие полисахариды-гликозаминогликаны
Реакция	Нейтральная или слабокислая	резкокислая
Основная функция	Участие в различных процессах, протекающих в организме	Структурные компоненты межклеточного матрикса

2. ГЛИКОПРОТЕИНЫ.

Сиаловая кислота – ацетилированная нейраминная кислота.

Ацетильный остаток присоединяется к аминогруппе нейраминной кислот. Сиаловые кислоты, как правило, занимают концевое положение в молекуле и могут быть легко отщеплены при помощи нейраминидазы. При этом гликопротеины изменяют свои физико-химические свойства и в ряде случаев теряют свою биологическую активность. Наличием сиаловых кислот обусловлены защитные свойства гликопротеинов, так как они способны связывать вирусы, являясь первым барьером на пути проникновения инфекции в организм. Подтверждением этого могут служить данные о высоком содержании сиаловых кислот в гликопротеинах эпителия дыхательного и желудочно-кишечного тракта, увеличение их количества в секрете бронхов при хронических бронхитах, способность сиаловых кислот тормозить реакции агглютинации эритроцитов, вызванную вирусами и ряд других фактов.

Связь между углеводными компонентами и белком в молекуле гликопротеина прочная, ковалентная. Углеводные компоненты соединяются либо О-гликозидной связью с остатками серина или треонина белковой молекулы, либо N-гликозидной связью с остатками глутамина. Некоторые гликопротеины содержат одну или несколько углеводных групп, некоторые – большое число линейных или разветвленных олигосахаридных цепей, состоящих из отдельных остатков моносахаридов.

Отдельные представители гликопротеинов и их биологическая роль.

Гликопротеины широко распространены в природе. В настоящее время сложилось четкое представление о том, что большинство белков, секретируемых клетками и функционирующих вне их, являются гликопротеинами. В качестве примера можно привести так называемый антифризный белок, обнаруженный в крови некоторых рыб, обитающих в холодных водоемах, понижающий температуру замерзания воды, благодаря чему эти рыбы могут переносить столь низкие температуры полярных морей, при которых кровь наземных позвоночных неизбежно бы замерзла.

В организме человека и животных гликопротеины выполняют различные функции. Гликопротеинами являются многие ферменты (например, холинэстераза, карбоксипептидаза), гормоны (тиреотропный и гонадотропный гормоны передней доли гипофиза, йодтиреоглобулин щитовидной железы), иммуноглобулины, белки плазмы крови, молока, секретов желез, мембранные белки, рецепторы и др.

Мембранные гликопротеины.

Наличие гликопротеинов в плазматических мембранах животных клеток обеспечивает их мягкость и гибкость в отличие от жестких мембран растительных клеток. Полипептидная цепь гликопротеинов погружается внутрь мембраны, а углеводные компоненты располагаются снаружи. Так, например, клетки кишечника окружены толстой, богатой углеводами оболочкой, получившей название гликокаликса или пушистой оболочки. К числу наиболее изученных мембранных гликопротеинов относятся.

1. **Гликофорин** – белок эритроцитов, на долю которого приходится около 10% всех эритроцитарных белков, играет большую роль в формировании групп крови человека. Он построен из одной полипептидной цепи и присоединенных к ней 16 олигосахаридных цепей, которые составляют 60% массы молекулы. В их составе содержится большое количество остатков сиаловых кислот. Гликофорины пронизывают всю толщу мембраны эритроцита, причем углеводные цепи находятся на N-конце молекулы и выступают с внешней поверхности клетки.

2. **Фибронектин** – основной неколлагеновый белок межклеточного матрикса, способствующий связыванию его отдельных компонентов. Характеристика фибронектина представлена ниже.

Мембранные гликопротеины выполняют ряд функций:

- структурную;
- рецепторную, определяя участки узнавания клетками гормонов, нейромедиаторов, липопротеинов и других веществ;
- участвуют в процессах гисто- и морфогенеза, определяя участки узнавания отдельных клеток друг с другом;
- защитную, предохраняя клетки от различных неблагоприятных факторов.

Гликопротеины плазмы крови. Все белки плазмы крови являются гликопротеинами.

Они включают в свою структуру олигосахариды, присоединенные к аминокислотным остаткам N- и O-гликозидными связями. Концевое положение у большинства из них занимает сиаловая кислота. Если она отщепляется нейраминидазой - ферментом, находящимся в стенках кровеносных сосудов, на поверхности белка оказываются остатки галактозы, которые узнаются и связываются рецепторами мембран гепатоцитов. В результате эти «состарившиеся» белки плазмы поступают в печень, откуда удаляются путем эндоцитоза.

Таким образом, углеводный компонент определяет время жизни белков плазмы крови, полупериод выведения которых составляет от нескольких дней до нескольких недель.

Гликопротеины плазмы крови содержатся в основном во фракции α_1 - и α_2 - глобулинов (составляя соответственно 21% и 12% по отношению ко всему белку данной фракции).

Гликопротеины плазмы выполняют **следующие основные функции:**

- участвуют в свертывании крови и антисвертывающей системе (протромбин, фибриноген, антитромбин III);
- выполняют транспортную функцию (**трансферрин** переносит ионы железа, **церулоплазмин** - ионы меди, **гаптоглобин** связывает гемоглобин, освободившийся при гемолизе эритроцитов, **транскортин** - транспортирует кортикостероиды);
- обладают защитным действием (белки «острой фазы воспаления» - α_1 -антитрипсин, С-реактивный белок и др., иммуноглобулины)

Определение содержания гликопротеинов плазмы крови имеет важное диагностическое значение. Так, оно повышается при воспалительных заболеваниях (при этом отмечается параллелизм между степенью повышения содержания гликопротеинов и величиной СОЭ), при ревматизме и туберкулезе. Часто вместо определения содержания гликопротеинов проводится определение количества сиаловых кислот, которое изменяется в крови прямо пропорционально увеличению содержанию гликопротеинов.

Гликопротеины секретов (слизей).

К гликопротеинам секретов относятся два белка - муцин и гастромукопротеин (внутренний фактор Касла).

Внутренние поверхности ротовой полости, желудка и кишечника покрыты муцином, который защищает эпителий пищеварительного тракта от разрушения ферментами и действия соляной кислоты. В ротовой полости муцин слюны предохраняет эпителий от механических, термических и химических воздействий, так как не денатурируется при нагревании. Изоэлектрическая точка муцина лежит в резко кислой среде, объясняется появление так называемой оскомины при употреблении кислых продуктов, например, незрелых яблок.

Гастромукотин (внутренний фактор Касла) вырабатывается в желудке и выполняет две основные функции:

- связывает поступивший с пищей витамин В₁₂ (внешний фактор Касла) и способствует всасыванию его через специфические рецепторы в тонком кишечнике. Это следует учитывать для профилактики гиповитаминоза В₁₂ при операциях, связанных с удалением всего желудка или его части;

- защищает слизистую оболочку желудка от денатурирующего действия соляной кислоты и протеолитического действия пепсина, что обусловлено присутствием в его составе большого количества сиаловых кислот, остатки которых не только входят в состав протетической группы, но и внедряются между аминокислотами белковой части.

Урогликопротеины.

Содержатся в моче, выполняя функцию защитных коллоидов, так как способны связываться с трудно растворимыми соединениями (такими, например, как мочевая кислота), повышая их растворимость и, тем самым, предохраняют слизистую оболочку мочевыводящих путей от повреждения.

Так же, как и другие гликопротеины, они содержат в своем составе большое количество остатков сиаловых кислот, которые способны повышать реакции гемагглютинации вирусов.

3. ПРОТЕОГЛИКАНЫ.

Протеогликаны являются сложными белками, в состав протетической группы которых входят азотсодержащие полисахариды - ликозаминогликаны (ГАГ). Устаревшее их название – мукополисахариды (мисог – слизь).

Гликозаминогликаны.

Гликозаминогликаны - линейные гетерополисахариды, мономером которых является дисахаридная единица, состоящая, как правило, из уроновой кислоты и ацетилгликозамина.

Между собой дисахаридные звенья соединяются β1-4-гликозидной связью, внутри же имеют β 1-3-гликозидную связь.

Все гликозаминогликаны делятся на 2 группы: сульфатированные и несulfатированные.

К сульфатированным относятся хондроитинсульфат, кератансульфат, дерматансульфат, гепарин и гепарансульфат.

К несulfатированным – гиалуроновая кислота и специфические гликозаминогликаны.

В молекуле сульфатированных гликозаминогликанов остаток серной кислоты присоединяется к гидроксильной группе ацетилированного гликозамина в 4-ом или 6-ом положении.

Характеристика отдельных представителей гликозаминогликанов.

Гиалуроновая кислота.

Впервые гиалуроновая кислота (ГК) была выделена из стекловидного тела глаз крупного рогатого скота в 1934г. Она присутствует в клетках и межклеточном пространстве всех тканей позвоночных и имеет ряд характерных особенностей:

- является самым крупным полисахаридом из всех ГАГ, содержит 20-30 тысяч дисахаридных звеньев и, соответственно, имеет высокую молекулярную массу – до 15 млн. Да;

- имеет линейную неразветвленную структуру и представляет собой растянутую, беспорядочно скрученную цепочку;

- является гидрофильным соединением: одна ее молекула способна удерживать 200-500 молекул воды;

- растворы ГК обладают эластичностью, т.к. в них выражены межмолекулярные взаимодействия, и они могут образовывать из молекулярных цепей своеобразную трехмерную сеть. Таким образом, хотя ГК и не является гелем, но во многих отношениях ведет себя как гель и является молекулярным ситом, препятствующим прохождению других макромолекул;

- образует соли с неорганическими и органическими основаниями, а также соединяется с различными белками, в результате чего получаются сложные солеобразные комплексы, характеризующиеся крайне высокой вязкостью.

Деградацию полисахаридной цепи ГК осуществляют эндогликозидаза (гиалуронидаза) и экзогликозидазы (β -глюкуронидаза и β -N-ацетилгексозаминидаза).

Гиалуронидаза содержится в пчелином, змеином ядах, у пиявок, выделяется различными микроорганизмами, например, стафилококками и стрептококками, а также необходима сперматозоидам для оплодотворения яйцеклетки. В организме система «гиалуроновая кислота – гиалуронидаза» находится в динамическом равновесии, нарушение которого приводит к патологии, и участвует в обновлении клеток и тканей, регенерационных процессах и т.п.

По мере роста организма молекулярная масса ГК снижается. Уровень ее летом ниже, чем зимой.

ГК входит в состав основного вещества межклеточного матрикса, содержится в клеточных оболочках или находится вблизи них в двух состояниях: в свободном и связанном с белком виде.

В свободном виде она содержится в стекловидном теле глаза, пупочном канатике, а также в суставной жидкости, где выполняет роль

смазки, уменьшая трение между суставными поверхностями благодаря высокой вязкости.

В связанном с белком состоянии ГК составляет основу межклеточного матрикса. Гиалуроновая кислота широко используется в медицинской практике. Она оказывает противовоспалительное, дезинфицирующее, ранозаживляющее действие; способствует регенерации эпителия; предотвращает образование спаек, рубцов; нормализует кровообращение, способствует рубцеванию трофических язв, предохраняет внутренние ткани глаза.

Специфические гликозаминогликаны.

Представителем специфических ГАГ является муреин –линейный гетерополисахарид клеточной стенки бактерий, придающий им прочность. В его структуре чередуются остатки N-ацетилглюкозамина и так называемой N-ацетилмурамовой кислоты, связанных в положении β -(1-4).

Единственным фактором, способным гидролизовать эту связь, является л и з о ц и м. Этот фермент, состоящий из 129 аминокислотных остатков, содержится в слезной жидкости, отделяемом слизистой оболочки носовой полости. Выполняет защитную функцию, обладая бактерицидным действием.

Хондроитинсульфаты – сульфатированные гетерополисахариды с молекулярной массой 10^3 - $6 \cdot 10^3$ Да. Содержат в своем составе до 40 дисахаридных единиц.

В зависимости от положения сульфатной группировки в молекуле галактозамина различают хондроитин-4-сульфаты и хондроитин-6-сульфаты. Они являются основным компонентом агрекана в хрящевом межклеточном матриксе и широко распространены в организме человека.

Хондроитинсульфаты входят в состав хрящей (так, например, в хряще носовой перегородки их содержание составляет от 20 до 40 %), сухожилий, связок, кожи, роговицы, стенок артерий, чем значительно уменьшают проницаемость гистогематических барьеров.

Кератансульфаты – наиболее гетерогенная по структуре и локализации фракция сульфатированных ГАГ с молекулярной массой от $4 \cdot 10^3$ до $20 \cdot 10^3$ Да. В отличие от других ГАГ вместо остатка уроновой кислоты в их состав входит галактоза. Локализуются в роговице глаза, в хрящах, костях, межпозвоночных дисках. В синтезе кератансульфатов принимает участие витамин В₂. При его недостатке происходит прорастание сосудов в роговицу и вследствие этого ее помутнение.

Дерматансульфаты - сульфатированные гетерополисахариды с молекулярной массой 10^3 - 10^4 Д. Содержатся в коже, сосудах, сердечных клапанах.

Гепарин был впервые выделен из печени, благодаря чему и получил свое название. Он отличается от остальных ГАГ двумя основными особенностями:

- является наиболее сульфатированным из всех гликозаминогликанов; имеет наименьшую молекулярную массу (от $4 \cdot 10^3$ до $20 \cdot 10^3$ тыс. Д), благодаря чему способен образовывать истинные растворы. Гепарин существует в форме одиночных полисахаридных цепей или в форме протеогликанов - белков, содержащих несколько полисахаридных цепей. Синтезируется в тучных клетках, макрофагами и фибробластами.

Наибольшее количество его содержится в печени (до 100 мг/кг ткани), легких, коже, селезенке,

Основная функция гепарина – участие в регуляции свертывания крови.

Является антикоагулянтом прямого действия. Гепарин взаимодействует с антитромбином III, на долю которого приходится около 80-90% антикоагулянтной активности крови, изменяет его конформацию и делает её более комплементарной активным центрам тромбина, факторов IXa, Xa и ряда других сериновых протеиназ свертывающей системы. В результате реакция взаимодействия антитромбина с ними значительно ускоряется и, соответственно, свертывания крови не происходит.

Гепарансульфаты по своей структуре подобны гепарину, но содержат больше ацетильных остатков.

- Входят в состав протеогликанов базальных мембран. В базальной мембране канальцев и клубочков почек регулируют их проницаемость для отрицательно заряженных молекул.

- Содержатся в межклеточном матриксе соединительной ткани повсеместно, но сосредоточены в повышенных концентрациях в микроокружении клеток и на клеточных мембранах.

Метаболизм гликозаминогликанов.

Метаболизм ГАГ определяется соотношением скорости их синтеза и распада. Синтез ГАГ протекает интенсивно в мышечных и нервных клетках, эритроцитах, эндотелиоцитах и всегда связан с белком на мембранах эндоплазматического ретикулума, который называется сердцевинным или «коровым» (сog – сердце). Трансферазы, обладающие абсолютной специфичностью, переносят к этому белку моносахариды, которые, присоединяясь друг к другу, образуют полисахаридную цепь. Сульфатирование мономерных звеньев ГАГ происходит за счет сульфатных группировок активной серной кислоты – ФАФС (фосфоаденозинфосфосульфата) при участии витамина А.

Катаболизм ГАГ протекает в лизосомах при участии специфических гликозидаз, каждая из которых гидролизует определенные гликозидные связи. Различают экзогликозидазы, эндогликозидазы и сульфатазы. Метаболизм ГАГ характеризуется высокой скоростью: период их полураспада составляет от 3 до 10 дней (за исключением кератансульфатов, у которых $T_{1/2}$ равен 120 дням). Регуляция метаболизма ГАГ осуществляется в основном гормональным путем. Синтез и сульфатирование ГАГ

активируется андрогенами, соматотропным гормоном, распад – тиреоидными гормонами.

Глюкокортикоиды снижают их синтез *de novo*, но способствуют реполимеризации отдельных участков уже готовых полисахаридных цепей; в то же время они уменьшают и их распад. Инсулин, наоборот, является промотором самообновления ГАГ, т.к. увеличивает как скорость их синтеза, так и распада.

Нарушения обмена ГАГ.

Нарушения обмена ГАГ приводят к возникновению мукополисахаридозов. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ – заболевания, связанные с наследственным дефектом одного из ферментов, гидролизующих гликозаминогликаны. Это тяжелые заболевания, проявляющиеся в резком нарушении психомоторного и умственного развития ребенка, поражении сосудов, помутнении роговицы, деформации лица и скелета, уменьшении

продолжительности жизни. В основе проявлений мукополисахаридозов лежит накопление ГАГ в тех органах, в которых их много синтезируется в обычном состоянии. Продукты неполного расщепления гликозаминогликанов откладываются в лизосомах клеток, а также выделяются с мочой. Существует несколько типов мукополисахаридозов в зависимости от того, какой фермент является дефектным.

Типичным примером мукополисахаридоза является болезнь Гурлера или гаргоилизм (от франц. слова *gargouille* – рыльце водосточной трубы в виде гротескной человеческой фигуры). Дефектным ферментом является идуронидаза, расщепляющая связь между идуроновой кислотой и ацетилированным галактозамином, в результате чего в клетках накапливается дерматан- и гепарансульфаты. Свое название (гаргоилизм) заболевание получило из-за внешнего вида больных, характеризующегося уродливым телосложением, отставанием в росте, грубыми чертами лица с запавшей переносицей, толстыми губами и увеличенным языком.



Признаки заболевания появляются уже на первом году жизни и становятся отчетливо выраженными к началу второго года. Отмечаются изменения формы черепа, грубые черты лица, шумное дыхание ртом, обусловленное аденоидами и пороками развития носа. Постепенно прогрессирует отставание в росте, формируется неправильное телосложение и деформации скелета: шея короткая, нижние ребра выступают, наблюдается кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника (в положении сидя - вид «кошачьей спины»), высокое расположения лопаток, широкие кисти рук с искривленным пятым пальцем (кисть напоминает когтистую лапу). Постепенно развиваются сгибательные контрактуры, сначала в области плечевых и локтевых суставов, а затем и суставов нижних конечностей, вследствие чего больные ходят на полусогнутых ногах на цыпочках. За счет слабости брюшной стенки и значительной гепатоспленомегалии (одновременное увеличение печени и селезенки) живот увеличивается в размерах.

Поражение соединительной ткани проявляется пупочными и паховыми грыжами, изменениями со стороны сердца (систолический шум, приглушенные тоны, расширение границ сердца, на ЭКГ – диффузное поражение миокарда). Выявляются изменения со стороны глаз: помутнение роговицы различной степени выраженности, врожденная глаукома, застойные явления на глазном дне и атрофия сосков зрительных нервов, пигментная дистрофия сетчатки. Наблюдается снижение слуха. Характерно

чрезмерное развитие пушковых волос. С возрастом возрастает умственная отсталость и неврологические симптомы (повышение тонуса мышц, параличи, нарушение координации движений).

Диагноз заболевания ставится на основе клинических проявлений и по экскреции с мочой гепаран- и дерматансульфатов, а также по снижению в лейкоцитах активности идуронидазы. Эффективного лечения заболевания, как и других мукополисахаридозов, не существует. Больные умирают в возрасте до 10- 12 лет.

Структура и функции протеогликанов.

Гликозаминогликаны, как уже было указано выше, являются простетической группой протеогликанов, т.е. их полисахаридные цепи для выполнения биологических функций соединяются, как правило, с белковым компонентом.

Строение протеогликанов.

Основным протеогликаном хрящевого матрикса является агрекан, составляющий 10% веса ткани хряща и 25% сухого вещества. Он представляет собой одну полипептидную цепь («коровый» или сердцевидный белок), к которой присоединяются до 100 цепей хондроитинсульфатов и около 30 цепей кератансульфатов. При этом образуется соединение, напоминающее по форме бутылочный ёршик. В межклеточном матриксе молекулы агрекана (около 100 молекул) с помощью связывающего белка присоединяются к молекуле гиалуроновой кислоты, образуя комплексы в виде ствола с разветвленными ветвями или в виде «ёршика из ёршиков» (рис.6). На долю белка приходится 5-10% всей массы молекулы. Различные протеогликаны отличаются набором ГАГ, размером молекулы, относительным содержанием белка.

Биологическая роль протеогликанов.

- Являются структурными компонентами межклеточного матрикса.
- Выполняют рессорную функцию. Одноименные заряды и гидратация гликозаминогликанов, обусловленные большим количеством остатков серной кислоты в их составе, обеспечивают их взаимоотталкивание. Поэтому комплексы занимают максимально возможное пространство, их объем оказывается значительно большим, чем объем самих молекул, если бы они были плотно уложены. При увеличении внешнего давления молекулы ГАГ сближаются, выжимая воду из межмолекулярных промежутков, однако после прекращения давления восстанавливается «распушенная» форма.
- Являются полианионами: могут присоединять катионы (Na^+ , K^+ , Ca^+) и большое количество воды, поддерживая тем самым тургор тканей и участвуя в водно-солевом обмене.
- Выполняют роль молекулярного сита в межклеточном матриксе, препятствуя распространению микроорганизмов и регулируя процессы диффузии; проницаемость матрикса повышается при разрушении гиалуроновой кислоты гиалуронидазой.

- За счет электростатических сил взаимодействуют с молекулами тропоколлагена, индуцируя процесс фибриллогенеза. Они переводят растворимый коллаген в нерастворимый, тогда как свободные гликозаминогликаны, не связанные со стержневым белком, действуют как ингибиторы фибриллогенеза.

- Участвуют в процессе межклеточного взаимодействия, в регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и процессе морфогенеза.

Системные заболевания соединительной ткани принято называть в настоящее время *ревматическими болезнями*. До недавнего времени их называли коллагеновыми, что не отражало их сущности. При ревматических болезнях поражается вся система соединительной ткани и сосудов в связи с нарушением иммунологического гомеостаза (болезни соединительной ткани с иммунными нарушениями). В группу этих болезней входят: - ревматизм; - ревматоидный артрит; - болезнь Бехтерева; - системная красная волчанка; - системная склеродермия; - узелковый периартериит; - дерматомиозит. Поражение соединительной ткани при ревматических болезнях проявляется в виде *системной прогрессирующей дезорганизации* и складывается из 4 фаз:

- 1) мукоидного набухания,
- 2) фибриноидных изменений,
- 3) воспалительных клеточных реакций,
- 4) склероза.

Однако каждое из заболеваний имеет свои клинико-морфологические особенности в связи с преимущественной локализацией изменений в тех или иных органах и тканях.

Течение *хроническое* и *волнообразное*.

Этиология ревматических болезней изучена недостаточно. Наибольшее значение придают: - **инфекции** (вирус), - **генетическим факторам**, определяющим нарушения иммунологического гомеостаза, - влиянию ряда **физических факторов** (охлаждение, инсоляция), - влиянию **лекарств** (лекарственная непереносимость).

В основе **патогенеза** ревматических заболеваний лежат **иммунопатологические реакции** - реакции гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типа.

РЕВМАТИЗМ *Ревматизм* (болезнь Соколовского-Буйо) - *инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением сердца и сосудов, волнообразным течением, периодами обострения (атаки) и затихания (ремиссии)*. Чередование атак и ремиссий может продолжаться много месяцев и даже лет; иногда ревматизм принимает скрытое течение.

Этиология. В возникновении и развитии заболевания:

- 1) доказана роль **бета-гемолитического стрептококка группы А**, а также сенсibilизации организма стрептококком (рецидивы ангины).
- 2) Придается значение **возрастным и генетическим факторам** (ревматизм - полигенно наследуемое заболевание).

Патогенез. При ревматизме возникает сложный и многообразный иммунный ответ (реакции гиперчувствительности немедленного и замедленного типов) на многочисленные антигены стрептококка. Основное значение придается антителам, перекрестно реагирующим с антигенами стрептококка и антигенами тканей сердца, а также клеточным иммунным реакциям. Некоторые ферменты стрептококка оказывают протеолитическое влияние на соединительную ткань и способствуют расщеплению комплексов гликозаминогликанов с белками в основном веществе соединительной ткани. В результате иммунного ответа на компоненты стрептококка и на продукты распада собственных тканей в крови больных появляется широкий спектр антител и иммунных комплексов, создаются предпосылки для развития аутоиммунных процессов. Ревматизм принимает характер непрерывно рецидивирующего заболевания с чертами аутоагрессии.

Морфогенез. Структурную основу ревматизма составляют системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани, поражение сосудов, особенно микроциркуляторного русла, и иммунопатологические процессы. В наибольшей степени все эти процессы выражены в *соединительной ткани сердца* (основное вещество клапанного и пристеночного эндокарда и в меньшей степени листков сердечной сорочки), где можно проследить все фазы ее дезорганизации: мукоидное набухание, фибриноидные изменения, воспалительные клеточные реакции, склероз. **Мукоидное набухание** является поверхностной и обратимой фазой дезорганизации соединительной ткани и характеризуется: 1) усилением метахроматической реакции на гликозаминогликаны (преимущественно гиалуроновую кислоту); 2) гидратацией основного вещества. **Фибриноидные изменения** (набухание и некроз) представляют собой фазу глубокой и необратимой дезорганизации: наслаиваясь на мукоидное набухание, они сопровождаются гомогенизацией коллагеновых волокон и пропитыванием их белками плазмы, в том числе фибрином. **Клеточные воспалительные реакции** выражаются образованием, прежде всего **специфической ревматической гранулемы**. Формирование гранулемы начинается с момента фибриноидных изменений и характеризуется вначале накоплением в очаге повреждения соединительной ткани макрофагов, которые трансформируются в крупные клетки с гиперхромными ядрами. Далее эти клетки начинают ориентироваться вокруг масс фибриноида. В цитоплазме клеток происходит увеличение содержания РНК и зерен гликогена. В дальнейшем формируется типичная ревматическая гранулема с характерным палисадообразным или веерообразным расположением клеток вокруг центрально расположенных масс фибриноида. Макрофаги принимают активное участие в рассасывании фибриноида, обладают высокой фагоцитарной способностью. Они могут фиксировать иммуноглобулины. Ревматические гранулемы, состоящие из таких крупных макрофагов, называют «*цветущими*», или *зрелыми*. В дальнейшем клетки гранулемы начинают вытягиваться, среди них

появляются фибробласты, фибриноидных масс становится меньше - формируется «увядающая» *гранулема*. В итоге фибробласты вытесняют клетки гранулемы, в ней появляются аргирофильные, а затем коллагеновые волокна, фибриноид полностью рассасывается; гранулема приобретает характер *рубцующейся*. Цикл развития гранулемы составляет 3-4 мес. На всех фазах развития ревматические гранулемы окружаются лимфоцитами и единичными плазматическими клетками. Вероятно, лимфокины, выделяемые лимфоцитами, активируют фибробласты, что способствует фиброплазии гранулемы. Процесс морфогенеза ревматического узелка описан Ашоффом (1904) и позднее более детально В. Т. Талалаевым (1921), поэтому ревматический узелок носит название *ашофф-талалаевской гранулемы*. Ревматические гранулемы образуются в соединительной ткани: - как клапанного, так и пристеночного эндокарда, - миокарда, - эпикарда, - адвентиции сосудов. В редуцированном виде они встречаются в соединительной ткани: - перитонзиллярной, - периартикулярной, - межмышечной. Помимо гранулем, при ревматизме наблюдаются *неспецифические клеточные реакции*, имеющие диффузный или очаговый характер. Они представлены межучными лимфогистиоцитарными инфильтратами в органах. К неспецифическим тканевым реакциям относят и *васкулиты* в системе микроциркуляторного русла. *Склероз* является заключительной фазой дезорганизации соединительной ткани. Он носит системный характер, но наиболее выражен в:

- оболочках сердца,
- стенках сосудов,
- серозных оболочках.

Чаще всего склероз при ревматизме развивается в исходе клеточных пролифераций и гранулем (*вторичный склероз*), в более редких случаях - в исходе фибриноидного изменения соединительной ткани (*гиалиноз, «первичный склероз»*).

Патологическая анатомия. Наиболее характерные изменения при ревматизме развиваются в сердце и сосудах. Выраженные дистрофические и воспалительные изменения в сердце развиваются в соединительной ткани всех его слоев, а также в сократительном миокарде. Ими главным образом и определяется клинико-морфологическая картина заболевания.

Эндокардит- воспаление эндокарда - одно из ярких проявлений ревматизма. По локализации различают эндокардит: 1) *клапанный*, 2) *хордальный*, 3) *пристеночный*. Наиболее выраженные изменения развиваются в створках митрального или аортального клапанов. Изолированное поражение клапанов правого сердца наблюдается очень редко и при наличии эндокардита клапанов левого сердца. При ревматическом эндокардите отмечают: - дистрофические и некробиотические изменения эндотелия, - мукоидное, фибриноидное

набухание и некроз соединительной основы эндокарда, - клеточная пролиферация (гранулематоз) в толще эндокарда и тромбообразование на его поверхности. Сочетание этих процессов может быть различным, что позволяет выделить несколько видов эндокардита. Выделяют 4 вида ревматического клапанного эндокардита [Абрикосов А. И., 1947]: 1) диффузный, или вальвулит; 2) острый бородавчатый; 3) фибропластический; 4) возвратно-бородавчатый.

Диффузный эндокардит, или **вальвулит** [по В. Т. Талалаеву], характеризуется диффузным поражением створок клапанов, но без изменений эндотелия и тромботических наложений.

Острый бородавчатый эндокардит сопровождается повреждением эндотелия и образованием по замыкающему краю створок (в местах повреждения эндотелия) тромботических наложений в виде бородавок. **Фибропластический эндокардит** развивается как следствие двух предыдущих форм эндокардита при особой склонности процесса к фиброзу и рубцеванию. **Возвратно-бородавчатый эндокардит** характеризуется повторной дезорганизацией соединительной ткани клапанов, изменением их эндотелия и тромботическими наложениями на фоне склероза и утолщения створок клапанов. В исходе эндокардита развиваются склероз и гиалиноз эндокарда, что приводит к его утолщению и деформации створок клапана, т. е. к развитию порока сердца.

Миокардит - воспаление миокарда, постоянно наблюдающееся при ревматизме. Выделяют 3 его формы:

- 1) узелковый продуктивный (гранулематозный);
- 2) диффузный межленточный экссудативный;
- 3) очаговый межленточный экссудативный.

Узелковый продуктивный (гранулематозный) миокардит характеризуется образованием в периваскулярной соединительной ткани миокарда ревматических гранул (специфический ревматический миокардит). Гранулемы, распознающиеся только при микроскопическом исследовании, рассеяны по всему миокарду, наибольшее их число встречается в ушке левого предсердия, в межжелудочковой перегородке и задней стенке левого желудочка. Гранулемы находятся в различных фазах развития. «Цветущие» («зрелые») гранулемы наблюдаются в период атаки ревматизма, «увядающие» или «рубцующиеся» - в период ремиссии. В исходе узелкового миокардита развивается *периваскулярный склероз*, который усиливается по мере прогрессирования ревматизма и может приводить к выраженному *кардиосклерозу*. **Диффузный межленточный экссудативный миокардит**, описанный М. А. Скворцовым, характеризуется отеком, полнокровием интерстиция миокарда и значительной инфильтрацией его лимфоцитами, гистиоцитами, нейтрофилами и эозинофилами. Ревматические гранулемы встречаются крайне редко, в связи с чем говорят о неспецифическом диффузном миокардите. Сердце становится очень

дряблым, полости его расширяются, сократительная способность миокарда в связи с развивающимися в нем дистрофическими изменениями резко нарушается. Эта форма ревматического миокардита встречается в детском возрасте и довольно быстро может заканчиваться декомпенсацией и гибелью больного. При благоприятном исходе в миокарде развивается *диффузный кардиосклероз*.

Очаговый межсусточный экссудативный миокардит характеризуется незначительной очаговой инфильтрацией миокарда лимфоцитами, гистиоцитами и нейтрофилами. Гранулемы образуются редко. Эта форма миокардита наблюдается при латентном течении ревматизма. При всех формах миокардита встречаются очаги повреждения и некролиза мышечных клеток сердца. Такие изменения сократительного миокарда могут быть причиной декомпенсации даже в случаях с минимальной активностью ревматического процесса.

Перикардит имеет характер:

1) *серозного*,

2) *серозно-фибринозного*,

3) *фибринозного*. Нередко заканчивается образованием спаек.

Возможна облитерация полости сердечной сорочки и обызвествление образующейся в ней соединительной ткани (*панцирное сердце*). При сочетании: 1) эндо- и миокардита говорят о *ревматическом кардите*, 2) эндо-, мио- и перикардита - о *ревматическом перикардите*. **Сосуды** разного калибра, в особенности микроциркуляторного русла, постоянно вовлекаются в патологический процесс. Возникают *ревматические васкулиты*: - артерииты, - артериолиты, - капилляриты. В артериях и артериолах возникают фибриноидные изменения стенок, иногда тромбоз. Капилляры окружаются муфтами из пролиферирующих адвентициальных клеток. Наиболее выражена пролиферация эндотелиальных клеток, которые сливаются. Такая картина *ревматического эндотелиоза* характерна для активной фазы заболевания. Проницаемость капилляров резко повышается. Васкулиты при ревматизме носят системный характер, т. е. могут наблюдаться во всех органах и тканях. В исходе ревматического васкулита развивается *склероз сосудов*: - артериосклероз, - артериолосклероз, - капилляросклероз. Поражение *суставов - полиартрит* - считается одним из постоянных проявлений ревматизма. В настоящее время оно встречается у 10-15% больных. В полости сустава появляется серозно-фибринозный выпот. Синовиальная оболочка полнокровна, в острой фазе в ней наблюдаются мукоидное набухание, васкулиты, пролиферация синовиоцитов. Суставной хрящ обычно сохраняется. Деформации обычно не развиваются. В околосуставных тканях, по ходу сухожилий соединительная ткань может подвергаться дезорганизации с гранулематозной клеточной реакцией. Возникают крупные узлы, что характерно для *нодозной (узловой) формы ревматизма*. Узлы состоят из очага фибриноидного некроза, окруженного

валом из крупных клеток макрофагального типа. С течением времени такие узлы рассасываются, и на их месте остаются рубчики. Поражение **нервной системы** развивается в связи с **ревматическими васкулитами** и может выражаться дистрофическими изменениями нервных клеток, очагами деструкции мозговой ткани и кровоизлияниями. Такие изменения могут доминировать в клинической картине, что чаще встречается у детей - **церебральная форма ревматизма (малая хоря)**. При ревматической атаке наблюдаются воспалительные изменения: - **серозных оболочек (ревматический полисерозит)**, - **почек (ревматический очаговый или диффузный гломерулонефрит)**, - **легких** поражением сосудов и интерстиция (**ревматическая пневмония**), - **скелетных мышц (мышечный ревматизм)**, - **кожи** в виде отека, васкулитов, клеточной инфильтрации (**нодозная эритема**), - **эндокринных желез**, где развиваются дистрофические и атрофические изменения. В органах **иммунной системы** находят гиперплазию лимфоидной ткани и плазмоклеточную трансформацию, что отражает состояние напряженного и извращенного (аутоиммунизация) иммунитета при ревматизме.

Клинико-анатомические формы. По преобладанию клинимоρφологических проявлений заболевания выделяются (в известной мере условно) следующие описанные выше формы ревматизма:

- 1) кардиоваскулярная;
- 2) полиартритическая;
- 3) нодозная (узловатая);
- 4) церебральная.

Осложнения ревматизма чаще связаны с поражением сердца. В исходе эндокардита возникают **пороки сердца**. Бородавчатый эндокардит может стать источником **тромбоэмболий** сосудов большого круга кровообращения, в связи с чем возникают инфаркты в почках, селезенке, в сетчатке, очаги размягчения в головном мозге, гангрена конечностей и т. д. Ревматическая дезорганизация соединительной ткани приводит к **склерозу**, особенно выраженному в сердце. Осложнением ревматизма могут стать **спаечные процессы** в полостях (облитерация полости плевры, перикарда и т. д.). **Смерть** от ревматизма может наступить во время атаки от тромбоэмболических осложнений, но чаще больные умирают от декомпенсированного порока сердца.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ *Ревматоидный артрит* (синонимы: инфекционный полиартрит, инфект-артрит) - *хроническое ревматическое заболевание, основу которого составляет прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани оболочек и хряща суставов, ведущая к их деформации. Этиология и патогенез.* В возникновении заболевания допускается роль:

- 1) **бактерий** (бета-гемолитический стрептококк группы В), вирусов, микоплазмы;

2) Большое значение придается *генетическим факторам*.

Известно, что заболевают ревматоидным артритом преимущественно женщины - носители антигена гистосовместимости HLA/B27 и D/DR4.

4) В генезе тканевых повреждений - как локальных, так и системных - при ревматоидном артрите важная роль принадлежит высокомолекулярным *иммунным комплексам*.

Эти комплексы содержат в качестве антигена IgG, а в качестве антитела - иммуноглобулины различных классов (IgM, IgG, IgA), которые называют *ревматоидным фактором*. Ревматоидный фактор продуцируется как в *синовиальной оболочке* (его находят в синовиальной жидкости, синовиоцитах и в клетках, инфильтрирующих ткани сустава), так и в *лимфатических узлах* (ревматоидный фактор циркулирующих в крови иммунных комплексов). Изменения тканей суставов в значительной мере связаны с синтезируемым местно, в *синовиальной оболочке*, ревматоидным фактором, относящимся преимущественно к IgG. Он связывается с Fc-фрагментом иммуноглобулина-антигена, что ведет к образованию иммунных комплексов, активирующих комплемент и хемотаксис нейтрофилов. Эти же комплексы реагируют с моноцитами и макрофагами, активируют синтез простагландинов и интерлейкина I, которые стимулируют выброс клетками синовиальной оболочки коллагеназы, усиливая повреждение тканей. Иммунные комплексы, *содержащие ревматоидный фактор* и *циркулирующие в крови*, осаждаются на базальных мембранах сосудов, в клетках и тканях, фиксируют активированный комплемент и вызывают воспаление. Оно касается прежде всего сосудов микроциркуляции (*васкулит*). Помимо гуморальных иммунных реакций, при ревматоидном артрите имеют значение и *реакции гиперчувствительности замедленного типа*, проявляющиеся наиболее ярко в синовиальной оболочке. **Патологическая анатомия.** Изменения возникают в тканях суставов, а также в соединительной ткани других органов. В *суставах* процессы дезорганизации соединительной ткани определяются в околосуставной ткани и в капсуле мелких суставов кистей рук и стоп, обычно симметрично захватывая как верхние, так и нижние конечности. Деформация наступает сначала в мелких, а затем в крупных, обычно в коленных, суставах. В *околосуставной соединительной ткани* первоначально наблюдаются мукоидное набухание, артериолиты и артерииты. Далее наступает фибриноидный некроз, вокруг очагов фибриноидного некроза появляются клеточные реакции: скопления крупных гистиоцитов, макрофагов, гигантских клеток рассасывания. В итоге на месте дезорганизации соединительной ткани развивается зрелая волокнистая соединительная ткань с толстостенными сосудами. При обострении заболевания те же изменения возникают в очагах склероза. Описанные очаги фибриноидного некроза носят название *ревматоидных узлов*. Они появляются обычно около крупных суставов в виде плотных образований

размером до лесного ореха. Весь цикл их развития от начала возникновения мукоидного набухания до образования рубца занимает 3-5 мес. В **синовиальной оболочке** воспаление появляется в самые ранние сроки заболевания. Возникает **синовит** - важнейшее морфологическое проявление болезни, в развитии которого выделяют три стадии. **В первой стадии** синовита в полости сустава скапливается мутноватая жидкость; синовиальная оболочка набухает, становится полнокровной, тусклой. Суставной хрящ сохранен, хотя в нем могут появляться поля, лишенные клеток, и мелкие трещины. Ворсины отечные, в их строении - участки мукоидного и фибриноидного набухания, вплоть до некроза некоторых ворсин. Такие ворсины отделяются в полость сустава и из них образуются плотные слепки - так называемые *рисовые тельца*. Сосуды микроциркуляторного русла полнокровны, окружены макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами, плазматическими клетками; местами появляются кровоизлияния. В стенке фибриноидно-измененных артериол обнаруживают иммуноглобулины. В ряде ворсин определяется пролиферация синовиоцитов. В цитоплазме плазматических клеток обнаруживается ревматоидный фактор. В синовиальной жидкости увеличивается содержание нейтрофилов, причем в цитоплазме некоторых из них также обнаруживается ревматоидный фактор. Такие нейтрофилы названы *рагоцитами* (от греч. ragos - гроздь винограда). Их образование сопровождается активацией ферментов лизосом, выделяющих медиаторы воспаления и тем самым способствующих его прогрессированию. Первая стадия синовита иногда растягивается на несколько лет. 2) **Во второй стадии** синовита наблюдается разрастание ворсин и разрушение хряща. По краям суставных концов костей постепенно возникают островки грануляционной ткани, которая в виде пласта - *паннуса* (от лат. pannus - лоскут) напоздаст на синовиальную оболочку и на суставной хрящ. Этот процесс особенно ярко выражен в мелких суставах кистей рук и стоп. Межфаланговые и пястно-пальцевые суставы легко подвергаются вывиху или подвывиху с типичным отклонением пальцев в наружную (ульнарную) сторону, что придает кистям вид плавников моржа. Аналогичные изменения наблюдаются в суставах и костях пальцев нижних конечностей. В крупных суставах в этой стадии отмечают ограничение подвижности, сужение суставной щели и остеопороз эпифизов костей. Наблюдается утолщение капсулы мелких суставов, ее внутренняя поверхность неровная, неравномерно полнокровная, хрящевая поверхность тусклая, в хряще видны узур, трещины. В крупных суставах отмечается срастание соприкасающихся поверхностей синовиальной оболочки. При микроскопическом исследовании местами виден фиброз синовиальной оболочки, местами - очаги фибриноида. Часть ворсин сохранена и разрастается, строма их пронизана лимфоцитами и плазматическими клетками. Местами в утолщенных ворсинах формируются очаговые

лимфоидные скопления в виде фолликулов с зародышевыми центрами - синовиальная оболочка становится *органом иммуногенеза*. В плазматических клетках фолликулов выявляется ревматоидный фактор. Среди ворсин встречаются поля грануляционной ткани, богатой сосудами и состоящей из нейтрофилов, плазматических клеток, лимфоцитов и макрофагов. Грануляционная ткань разрушает и замещает ворсинки, нарастает на поверхность хряща и проникает в его толщу через небольшие трещины. Гиалиновый хрящ под влиянием грануляций постепенно истончается, расплавляется; костная поверхность эпифиза обнажается. Стенки сосудов синовиальной оболочки утолщены и гиалинизированы. **Третья стадия** ревматоидного синовита, которая развивается иногда через 20-30 лет от начала заболевания, характеризуется появлением *фиброзно-костного анкилоза*. Наличие различных фаз созревания грануляционной ткани в полости сустава (от свежих до рубцовых) и масс фибриноида свидетельствует о том, что в любой стадии болезни, иногда даже при многолетнем ее течении, процесс сохраняет свою активность и неуклонно прогрессирует, что приводит к тяжелой инвалидизации больного. *Висцеральные проявления ревматоидного артрита* обычно выражены незначительно. Они проявляются изменениями соединительной ткани и сосудов микроциркуляторного русла серозных оболочек, сердца, легких, иммунокомпетентной системы и других органов. Довольно часто возникают васкулиты и полисерозит, поражение почек в виде гломерулонефрита, пиелонефрита, амилоидоза. Реже встречаются ревматоидные узлы и участки склероза в миокарде и легких. Изменения *иммунокомпетентной системы* характеризуются гиперплазией лимфатических узлов, селезенки, костного мозга; выявляется плазматическая трансформация лимфоидной ткани, причем имеется прямая зависимость между выраженностью гиперплазии плазматических клеток и степенью активности воспалительного процесса. **Осложнения.** Осложнениями ревматоидного артрита являются: - подвывихи и вывихи мелких суставов, - ограничение подвижности, - фиброзные и костные анкилозы, - остеопороз. - самое грозное и частое осложнение - нефропатический амилоидоз. **Смерть** больных ревматоидным артритом наступает часто от почечной недостаточности в связи с амилоидозом или от ряда сопутствующих заболеваний - пневмонии, туберкулеза и др.

БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА *Болезнь Бехтерева* (синонимы: болезнь Штрюмпелля-Бехтерева-Мари, анкилозирующий спондилоартрит, ревматоидный спондилит) - *хроническое ревматическое заболевание с поражением преимущественно суставно-связочного аппарата позвоночника, ведущим к его неподвижности; возможно вовлечение в процесс периферических суставов и внутренних органов.* **Этиология и патогенез.** Определенное значение в развитии болезни придается: -

инфекционно-аллергическому фактору, - травме позвоночника, - (главное) наследственности: болеют чаще мужчины, у которых в 80-100% случаев выявляется антиген гистосовместимости HLA-B27, - предполагают возможность аутоиммунизации, так как антиген гистосовместимости HLA-B27, встречающийся почти постоянно у больных анкилозирующим спондилоартритом, сцеплен с геном слабого иммунного ответа. Этим объясняют возможность неполноценной и извращенной иммунной реакции при воздействии бактериальных и вирусных агентов, что определяет развитие хронического иммунного воспаления в позвоночнике с остеопластической трансформацией его тканей. Неполноценным и извращенным иммунным ответом объясняют также развитие хронического воспаления и склероза во внутренних органах. **Патологическая анатомия.** При анкилозирующем спондилоартрите возникают деструктивно-воспалительные изменения в тканях мелких суставов позвоночника, которые мало отличаются от изменений при ревматоидном артрите. В результате длительно текущего воспаления разрушаются суставные хрящи, появляются анкилозы мелких суставов. Соединительная ткань, заполняющая полость суставов, подвергается метаплазии в костную, развиваются *костные анкилозы суставов*, подвижность их ограничивается. Такой же процесс с образованием кости развивается в межпозвоночных дисках, что ведет к полной неподвижности позвоночного столба. Нарушаются функции сердца и легких, иногда развивается легочная гипертензия. Поражаются и внутренние органы: в *аорте, сердце, легких* наблюдаются хроническое воспаление и очаговый склероз; развивается *амилоидоз* с преимущественным поражением почек.

Конечный уровень знаний.

1. Поддержание осмотического давления внутри сосуда обеспечивается:

- 1) альбуминами;
- 2) катионами натрия;
- 3) действием цАМФ;
- 4) катионами кальция;
- 5) содержанием глюкозы.

2. Протеогликановый агрегат содержит:

- 1) хондроитинсульфаты;
- 2) коровый белок;
- 3) гепарин;
- 4) кератансульфаты;
- 5) связывающий белок;
- 6) гиалуроновую кислоту;

- 7) дерматансульфаты;
- 8) альбумин.

3. Поперечные сшивки в молекуле эластина образуются с участием следующих аминокислот:

- 1) десмозина;
- 2) лизина;
- 3) лизинорлейцина;
- 4) изодесмозина;
- 5) лейцина;
- 6) глицина.

4. Десмозин – это:

- 1) 4 остатка лизина;
- 2) 4 остатка оксилизина;
- 3) 4 остатка аргинина;
- 4) 4 остатка валина.

5. Назовите особенности строения соединительной ткани:

- 1) большое содержание клеток;
- 2) малое содержание клеток;
- 3) богата межклеточным веществом;
- 4) содержит большое количество липидов;
- 5) содержит большое количество белков;
- 6) богата фибрильными структурами.

6. Надмолекулярная структура коллагена - это:

- 1) альфа спираль полипептидной цепи;
- 2) объединение полипептидных цепей в фибриллу;
- 3) объединение фибрилл тропоколлагена.

7. Выберите аминокислоты, отсутствующие в молекуле коллагена:

- 1) аланин;
- 2) триптофан;
- 3) пролин;
- 4) лейцин;
- 5) метионин;
- 6) валин.

8. В составе коллагена у детей:

- 1) больше оксипролина;
- 2) меньше оксипролина;
- 3) меньше сшивок между фибриллами;

4) больше ковалентных сшивок между фибриллами.

9. Коровый белок – это:

- 1) белок, объединяющий протеогликаны в углеводно-белковые комплексы (УБК);
- 2) белок, объединяющий глюкозамингликаны в протеогликаны.

10. Какие связи стабилизируют коллагеновое волокно?

- 1) водородные, нековалентные;
- 2) альдольные, ковалентные;
- 3) адсорбционные;
- 4) ионные;
- 5) пептидные.

11. Какие условия необходимы для гидроксирования пролина при синтезе коллагена?

- 1) ионы Fe;
- 2) НАДФН;
- 3) НАД;
- 4) аскорбиновая к-та;
- 5) кислород;
- 6) пролилгидроксилаза.

12. Межклеточное вещество в соединительной ткани представлено:

- 1) протеогликанами;
- 2) гликопротеинами;
- 3) гетерополисахаридами;
- 4) углеводно-белковыми комплексами.

13. При гипервитаминозе D₃ происходит деструкция как минеральных, так и органических компонентов кости. Концентрация каких компонентов будет увеличиваться в моче?

- 1) коллагена;
- 2) глицина;
- 3) оксипролина;
- 4) оксализина.

14. Какие витамины могут явиться причиной нарушения образования коллагенового волокна:

- 1) биотин;
- 2) витамина С;

- 3) витамина А;
- 4) витамин В₁₂.

15. Укажите свойства, характерные для эластина (отличные от коллагена):

- 1) имеет много генетических типов;
- 2) имеет один генетический тип;
- 3) представлен тройной спиралью;
- 4) состоит из одной спирали;
- 5) первичная структура состоит из последовательности аминокислотных остатков (Гли-Х-У);
- б) содержит углеводный компонент.

16. Какие факторы могут явиться причиной нарушения первичной структуры коллагена?

- 1) дефицит витамина С;
- 2) мутации в ДНК фибробластов;
- 3) дефицит меди;
- 4) недостаток витамина А;
- 5) недостаточность кислорода.

17. Об обмене соединительной ткани судят по выведению с мочой:

- 1) мочевины
- 2) оксипролина
- 3) глицина
- 4) мочевой кислоты
- 5) гиалуроновой кислоты

18. Витамин С принимает участие в:

- 1) синтезе гликогена
- 2) созревании коллагена
- 3) синтезе гемоглобина
- 4) синтезе нуклеиновых кислот
- 5) синтезе фосфолипидов мембран

19. Роль АТФ при мышечном сокращении заключается в следующем:

- 1) активация мышечного сокращения;
- 2) регуляция функции тропонина;
- 3) активация аденилатциклазной реакции;
- 4) активация Са²⁺-АТФ-азы;
- 5) обеспечение реполяризации мембраны.

20. Гидролиз АТФ:

- 1) запускает мышечное сокращение;
- 2) запускает цикл ассоциации и диссоциации актина и миозина;
- 3) активирует тропониновую систему;
- 4) вызывает стадию расслабления мышечного сокращения;
- 5) вызывает конформационные изменения в головках миозина.