**Методические рекомендации к занятию № 5**

**по дисциплине «Клиническая (био)химия»**

**Тема:** **Клинико-биохимические критерии обмена белков и азотсодержащих веществ в норме и патологии**

1. Основные понятия обмена веществ. Основы нарушения обмена веществ

Обмен веществ (метаболизм) - сложная система химических реакций, связанных между собой общими мета­болитами, регуляторами и целями. Целями этих реакций являются извлечение энергии, синтез компонентов восстанови­телей, структурных блоков и синтез полимеров, строение которых соответствует индивидуальной генетической про­грамме организма (анаболизм), а также инактивация отработавших метаболитов собственного синтеза и метаболитов чужеродного происхождения (ксенобиотиков).

Принципиально основной обмен, т.е. обмен, направленный на производство энергии и строительных блоков (энергетический и пластический, который отождествляется с обменом белков, углеводов и липидов) можно подразделить на общие стадии:

1. - деполимеризация, происходящая в ЖКТ(это способ поддержания гомеостаза и зашиты от чужеродной гене­тической информации).
2. - поступление метаболитов в кровь, транспортировка по организму и трансмембранный перенос в клетки, посредством 3 видов транспорта (диффузии, облегченной диффузии и активного транспорта).

III - тканевой метаболизм (а) синтез, б) окислительно-восстановительный распад (образование единого С2-
фрагмента, образование конечных продуктов обмена).

На второй стадии тканевого метаболизма происходит продукция энергии в виде АТФ. АТФ - не накапливается в организме. А энергия запасается в виде накопления углеводов(1 г = 17 кДж), жиров (1 г = 39 кДж) и белков (1 г = 17 кДж). Основные энергетические метаболиты - глюкоза (универсальный), жирные кислоты (не приникают в ЦНС, но более энергемкие и кетоновые тела.

Для регуляции обмена веществ эволюционно сформировались различные механизмы, влияющие на инстру­менты метаболизма - то есть на каталитическую активность энзимов. Особенности химических реакций метаболизма в том, что они все регулируются. Не регулируемые реакции опасны для организма.

Биохимическая схема обмена веществ включает цепи, каскады и циклы химических превращений, связанные метаболическими путями. Под метаболическим путем понимают характер и последовательность превращения опреде­ленного вещества в организме. Различают метаболические пути центральные, специальные и резервные. Кроме того, различают частные метаболические пути (строго специфические для данного вещества) и общие для нескольких сход­ных веществ. Некоторые вещества до какого-то метаболита могут иметь специфические метаболические пути, а затем превращаться одинаково.

Как разнонаправленная равновесная система процессов, обмен веществ не может быть весь изменен в каком-то одном направлении, поэтому выражения типа «обмен веществ усилился», «болезнь привела к снижению обмена ве­ществ» являются не точными и неверными. Метаболизм процесс необратимый. Он всегда стремиться достичь своих целей (основные это извлечение энергии и построение структурных блоков), при любых условиях, с максимальным КПД и минимумом побочных продуктов. Метаболические пути взаимосвязаны и имеют общую регуляцию, поэтому изменения в одном звене обязательно приводят к изменению в других звеньях. Так, например, при ИЗСД, недостаток инсулина первичен, он приводит к снижению запасания глюкозы в виде глюкогена и усиления глюконеогенеза, при этом тормозится ЦТК, избыток А-КоА уходит на другие цели, т.е. включается в синтез трикарбоновых кислот и кетогенез, и поэтому частыми спутниками ИЗСД является ожирение и кетоацидоз. Следовательно, знание метаболических путей в организме необходимо для выбора диагностической тактики.

2. Метаболизм белков

Белок - важнейший пластический компонент диеты, незаменимый источник биогенного азота, необходимый для роста и регенерации. В пересчёте на сухой вес белки составляют 44% массы тела. На долю протеинов приходится более половины его органических соединений. (О. Эдхольм, А. Бахаранч).

В соматическом отсеке тела (скелет, скелет­ные мышцы, кожа) находится около 63% белка тела, остальные 37% - в висцеральном отсеке. Важность белка как пла­стического компонента доказывается тем, что при хронической белковой недостаточности в питании населения ряда тропических регионов рост и развитие целых народов может замедляться. Известно, что представители многих низко­рослых этносов тропической Африки, Азии, Латинской Америки, переселяясь в раннем детстве в развитые страны и следуя диете с достаточной в качественном и количественном отношении поставкой белка, приобретают антропометри­ческие показатели, сходные с таковыми у коренного населения развитых стран (Ж. де Кастро, 1950; Р. Котран и соавт., 1997). Роль белка:

* структурная;
* транспортная (антитоксическая);
* регуляторная (гормональная, ферментативная);
* защитная.

Белки - носители чужеродной антигенной информации и должны расщепляться при переваривании, утрачивая ан-тигенность, что и происходит в ЖКТ, под действием протеиназ до амнокислот. Через облегченную диффузию и актив­ный транспорт (система пермиаз) аминокислоты попадают в кровяное русло.

Часть из них уходит на:

* синтез белков и функциональных белков клетки;
* синтез гормонов и др. регуляторных молекул;
* синтез функциональных белков плазмы крови;
* в реакции переаминирования, для синтеза заменимых аминокислот;
* для синтеза энергии и в др. виды обмена (избыток).

В организме различают матричный синтез белка (преимущественно) и нематричный - в отдельных случаях (синтез небольших пептидов, например трипептида глютатиона) - он экономически не выгоден.

Конечным продуктом для простых белков является аммиак, который в печени переводится в менее токсичную мо­чевину и экскретируется через почки.

При утилизации сложных белков вначале отщепляется небелковая часть, которая утилизируется в зависимости от вида (углеводная поступает в окислительный распад, при распаде гемоглобина отщепляется гем, разрывается пирольное кольцо по следующей схеме, с образованием биллирубина; нуклеопротеиды разрушаются с образованием мочевины и мочевой кислоты).

3. **Биохимические показатели, характеризующие белковый обмен**

Интегральным показателем общего белкового метаболизма служит азотистый баланс. Это разница между суточ­ным количеством поступающего с пищей азота и количеством азота, выделенного за тот же период в составе азотсодер­жащих компонентов мочи и кала (мочевина, мочевая кислота, аминокислоты, креатинин, соли аммония). Косвенно его можно оценить по соотношению небелкового остаточного азота в сыворотке крови и общим белком. У здорового взрос­лого животного, азотистый баланс нулевой или стремится к нулю.

Положительный азотистый баланс - указывает на то, что аминогруппа задерживается в организме в реакциях аминирования и переаминирования, т.е. идет на синтез белка. Может быть не только в норме (при росте, интенсивной регенерации, лактации и беременности), но и при патологии - опухолевом росте и при гиперсекреции гормона роста.

Отрицательный азотистый баланс указывает на то, что аминокислоты в организме интенсивно дезаминируются, сопровождает состояния с активированным глюконеогенезом (голодание, белково-энергетическая недостаточность, инсулинзависимый сахарный диабет, гиперкортицизм, стресс).

Композиция белков плазмы - т.е. количество общего белка определяемое в плазме крови и количество отдельных видов белков. Характеризует скорость синтеза и распада белка в организме.

Небелковые азотсодержащие компоненты плазмы крови или остаточный азот крови - под которым понимают азот­содержащие соединения остающееся после осаждения в плазме (сыворотке) белков. К ним относятся мочевина - на до­лю которой приходится около 50 % от всех азотсодержащих веществ, мочевая кислота и азот аминокислот по 20 %, креатин и креатинин, полипептидный азот.

Коллоидно-осадочные пробы. Сущность этих проб в том, что белки, находящиеся в виде коллоидных растворов осаждаются какими-то химическими соединениями. Степень осаждения зависит от заряда и размеров белка. Альбумины наиболее сложно осаждаются, а иммуноглобулины легче всего. Поэтому данные пробы позволяют косвенно судить о соотношении между отдельными фракциями общего белка. Наиболее часто используют тимоловую пробу и пробу Вельтмана.

4. **Виды нарушений белкового обмена**

Собственно нарушения обмена белков включают:

* нарушения количественного поступления белка в организм (белковый перекорм и белковая недостаточность);
* нарушения качественного состава белков (недостаток незаминимых аминокислот, дефицит и избыток отдельных аминокислот, причём последний может приводить как к их антагонизму, так и прямой токсичности);
* нарушения переваривания белков в ЖКТ (что ведет в белковой недостаточности и кишечной аутоинтоксикации, продуктами гнилостного распада белка);
* нарушения чрезмембранного транспорта аминокислот (расстройства кишечного всасывания при заболеваниях ЖКТ);
* нарушения промежуточного обмена аминокислот (расстройства дезаминирования; переаминирования; декарбокси-лирования при заболеваниях печени, прежде всего, а так же недостаточности ферментных систем).
* нарушения композиции белков плазмы (при заболеваниях органов синтезирующих плазменные белки).
* нарушения конечных этапов обмена белка (аномалии и недостаточность цикла мочевины, и прежде при функцио­нальной недостаточности печени, а также при нарушениях почек - нарушение экскреции конечных продуктов).

4. 1. Нарушения композиции белков плазмы

Около 7% массы плазмы крови составляют различные белки. Современными методами специфика их обмена зак­лючается в том, что они возникают в одних клетках и органах, а утилизируются, как правило, - в других. В связи с этим, плазма крови - динамическая равновесная система, и её протеинограмма, подобно зеркалу, отражает состояние разных тканей. Количество белков в плазме или сыворотке достаточно постоянный для каждого вида животных показатель.

Количественные изменения в сторону увеличения называются гиперпротеинемией, а в сторону у менынения гипопротеинемией.

Различают абсолютную и относительную гипер или гипопротеинемии.

Абсолютная гиперпротеинемия встречается редко и может наблюдаться при: внутривенном введении белковых препаратов (при переливании крови, плазмозаменители и др.), после вакцинаций, аутоиммунных заболеваниях, бело-ксинтезирующих опухолях и др.

Относительная гиперпотеинемия сопровождает патологические состояния, связанные с потерей организмом жидко­сти при диареиных заболеваниях, усиленном потоотделении, хроническом нефрите и т.д.

А задержка жидкости в организме (отмечают при уменьшении диуреза, повышенной секреции антидиуретического гормона, водной нагрузке и др.) сопровождается относительной гипопротеинемией. Дополнительными лабораторным тестами для дифференциации этих состояний служат определение гематокритной величины и СОЭ, т.е. необходимо выяснить соотношение между плазмой и форменными элементами.

Абсолютная гипопротеинемия наиболее часто встречаемая форма нарушения обмена белка и может указывать на:

* физиологическое состояние (наблюдается при тяжелых мышечных нагрузках, в последние месяцы беременности, в период интенсивной лактации);
* недостаточное поступление белка в организм (при алиментарном голодании, нарушении функции желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы);
* подавление биосинтеза белка, сопровождающее хронические патологические процессы в печени;
* повышенный распад белков в организме (при тиеротоксикозе, обширных ожогах, длительных лихорадках, опухо­лях, передозировке кортикостероидов);
* повышенное выделение белка с мочой (нефротический синдром, гломерулонефрит, сахарный диабет) и калом (профузная диарея);
* перемещение белка из сосудистого русла (при развитии асцита, экссудативном плеврите, выпотевании транссудата, кровотечении).

 При подавляющем большинстве заболеваний внутренних органов, сопровождающихся сдвигами в белковом обмене, обнаруживается гипопротеинемия, носящая обычно вторичный, приобретённый характер. Абсолютную гипопротеинемию, возникающую, как правило, из-за снижения величин альбуминов, обусловливают многочисленные причины (недостаточное поступление белков с пищей, их повышенный распад в организме, потеря с кровью и мочой, перемещение в другие ткани при формировании экссудатов и отёков, генетически детерминированные нарушения в генезе ферментов), а также подавление протеосинтетической функции печени. Последнее наблюдается при паренхиматозных гепатитах и циррозах.

 Более половины всего количества белков плазмы (35-55 г/л) приходится на долю альбуминов, которые обновляются достаточно быстро: в течение суток образуется и разрушается 10-16 г подобных соединений. Благодаря значительной концентрации, высокой гидрофильности и небольшим размерам молекул они выполняют важную функцию по поддержанию коллоидоосмотического давления плазмы, тем самым участвуя в обмене воды между кровью и межтканевым пространством.

 При содержании указанной фракции протеинов в плазме крови ниже 30 г/л онкотическое давление уменьшается настолько, что вода переходит из внутри- во внесосудистый сектор, что может обусловить возникновение отёков. Определение уровня альбуминов в сыворотке крови играет существенную роль для оценки тяжести течения заболеваний, сопровождающихся гипоальбуминемией, одной из причин которой является распад гепатоцитов.

 Вторичная гипоальбуминемия наблюдается при альтерациях печени, портальном циррозе, длительной механической желтухе. Снижение цифр данных белков крови при хронических поражениях органа (тяжёлом длительном вирусном гепатите, циррозах печени) имеет прогностическое значение и служит неблагоприятным признаком. При острых повреждениях гепатоцитов определение содержания альбуминов в биологических жидкостях особого значения не имеет.

 Для диагностики заболеваний внутренних органов большую значимость приобретает комплексная оценка количественных вариаций всех выявляемых белковых фракций. Принято выделять несколько, нередко разных по патофизиологической природе типов изменений в их спектре, отражающих как дис-, так и парапротеинемии. Отдельные типы электрофореграмм включают следующие сдвиги в профиле сывороточных протеинов (табл. 1):

*Таблица 1*

*Типы протеинограмм, соответствующие определённым видам*

*заболеваний внутренних органов*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Тип протеинограммы,соответствующий | Альбу-мины | Глобулины |
| α1 | α2 | β | γ |
| 1. | Острым воспалительным процессам |  |  |  |  |  |
| 2. | Хроническому воспалению |  |  |  |  |  |
| 3. | Нефротическому симптомокомплексу |  |  |  |  |  |
| 4. | Злокачественным новообразованиям |  |  |  |  |  |
| 5. | Гепатитам |  |  |  |  |   |
| 6. | Циррозам печени |  |  |  |  |  |
| 7. | Обтурационной желтухе |  |  |  |  |  |

Примечание: - значительное увеличение; - умеренное увеличение;

 - уровень не меняется;

 - значительное снижение; - умеренное снижение;

 **1-й тип протеинограмм** характеризуется резким снижением величин альбуминов и возрастанием уровня α-1- и α-2-глобулинов. Такая диспротеинемия обусловлена усиленным синтезом белков острой фазы (α-1- и α-2-глобулинов, составляющих группу гликопротеинов) и подавлением продукции альбуминов в гепатоцитах (вследствие интоксикации, отчасти компенсаторной). Чаще наблюдается при острых воспалительных процессах, а также при обширном свежем инфаркте миокарда, сепсисе, начальной стадии пневмонии, туберкулёзе лёгких, остром полиартрите.

 **2-й тип протеинограмм** отличается умеренным падением доли альбуминов и значительным увеличением концентрации α-2- (нередко α-1-) и γ-глобулинов. Последние усиленно синтезируются системой мононуклеарных фагоцитов. Цифры общего белка и β-глобулинов в крови сохраняются в пределах нормы. Специфический признак – снижение коэффициента альбумины/(α-2- + γ-глобулины) менее 2,2. Встречается при синдроме хронического воспаления (холецистит, поздняя стадия пневмонии, хронические формы туберкулёза лёгких).

 **В 3-м типе протеинограмм** регистрируется значительное уменьшение величин альбуминов, повышение значений α-2- и β-глобулинов при умеренном падении уровня γ-глобулинов. Данный тип изменений свойственен синдрому нарушения функции почечного фильтра.

 **У 4-го типа протеинограмм** выявляется вилка, подобная 3-му типу, только фиксируется подъём количества всех глобулиновых фракций (вследствие их гиперпродукции в ответ на угнетение синтеза альбуминов, обусловленное синдромом интоксикации). Именуется типом злокачественных новообразований.

 **5-й тип протеинограмм** связан с умеренным уменьшением концентрации альбуминов (из-за нарушения протеосинтетической функции гепатоцитов), ростом долей γ-глобулинов (в силу «раздражения» системы мононуклеарных фагоцитов и усиления продукции IgG, IgA, IgM) и менее выраженным накоплением β-фракции. Наблюдается при гепатитах, последствиях токсического повреждения печени. Уровень общего белка крови сохраняется в пределах нормальных границ.

 **6-й тип протеинограмм** отличает глубокая гипоальбуминемия с параллельным падением в классе α-2-глобулинов (из-за глубоких дистрофических повреждений гепатоцитов) при сильном увеличении (отчасти компенсаторном) цифр γ-глобулинов (за счёт IgA, IgG). Обнаруживается при циррозе печени.

 **7-**й тип протеинограмм включает уменьшение содержания альбуминов с небольшим повышением величин α-2-, β- и γ-глобулинов. Встречается при обтурационной желтухе, вызванной наличием камней в общем жёлчном протоке, закупоркой его раковой опухолью, злокачественным новообразованием в головке pancreas (что создаёт механическое препятствие оттоку жёлчи).

**ДИСПРОТЕИНЕМИИ**

В сыворотке крови содержится большое число простых и сложных белков. В настоящее время с помощью электро-форетических, хроматографических, иммунохимических методов удалось показать наличие в сыворотке крови более 100 индивидуальных белков. Но только меньшую часть из них удалось выделить, достаточно хорошо очистить, изучить строение и свойства, а также биологическую функцию.

Наиболее распространенным методом исследования фракций белка является электрофорез. Возможность исследо­вания белковой композиции плазмы в решающей степени была достигнута благодаря разработке А. Тиселиусом мето­да электрофореза на бумаге, с подвижной границей, разделяющего плазменные протеины. В 1948 г. это открытие, в связи с его гигантским прикладным медицинским значением, было удостоено Нобелевской премии по химии. Электоро-форетически удается разделить белок на 4-16 фракций. При классических условиях электрофореза белки подразделяют­ся на 4 фракции (альбумины, а-глобулины, в-глобулини и гаммаглобулины). (Таблица).

При исследовании фракций белка сыворотки крови можно выявить такие нарушения, как диспротеинемия (нару­шение количественного состава белков крови) и парапротеинемия (накопление в крови аномальных белков).

По изменению содержания отдельных белковых фракций можно судить о причинах и направленности нарушений белкового обмена.

Около половины всех содержащихся в сыворотке белков приходится на долю альбумина. Синтезируется в печени. Снижение концентрации альбумина (гипоальбуминемия) наблюдается при голодании, воспалительных заболеваниях, циррозе печени, злокачественных опухолях, кровотечениях, хронических гастритах, выходе белка из русла крови: в просвет кишечника - при завороте кишок, перитоните; на ожоговую поверхность - при обширных ожогах; с мочой - при нефротическим синдроме (для которого характерно повышенное выделение почками альбумина и некоторых других белковых фракций). То же отмечается при остром и хроническом гломерулонефрите, острой и хронической печеночной недостаточности.

Возрастание уровня альбумина в плазме крови (гиперальбуминемия) практически не встречается, а если и обнару­живается, то оно, как правило, вызывается уменьшением содержания воды в русле крови (дегидратация). То же отмеча­ется при внутривенном введении больших количеств концентрированных растворов альбумина.

Белки фракций альфа-1- и альфа-2-глобулинов включают в себя белки "острой фазы", и их количество возрастает при многих острых, подострых и хронических воспалительных процессах, в том числе пневмонии, туберкулезе легких (экссудативном), острых инфекциях, остром ревматизме, сепсисе, острых некрозах (омертвении ткани).

Бетаглобулины - самая богатая липидами фракция общего белка. Содержание бета-глобулинов обычно увеличива­ется при злокачественных новообразованиях, тяжелой форме туберкулеза легких, инфекционном, токсическом гепатите, желтухе.

Основное количество белков с электрофоретической подвижностью гамма-глобулинов составляют иммуноглобу­лины A, G, М, обладающие свойствами антител. Содержание белков этой фракции увеличивается при хронических вос­палительных процессах, при инфекционном гепатите, токсическом поражении печени, механической (обтурационной) желтухе и ряде других заболеваний. Гипогаммаглобулинемия может указывать на иммунодефицитное состояние орга­низма.

4. 2. Изменения остаточного азота в крови

Повышение концентрации остаточного азота - гиперазотемия (часто не совсем правильно в этих случаях использу­ют слово «азотемия»). Гиперазотемия может быть абсолютной, связанной с действительным накоплением в крови ком­понентов остаточного азота, и относительной, обусловленной, например, обезвоживанием, дегидратацией.

А по происхождению ретенционной и продукционной.

Ретенционная гиперазотемия наблюдается при нарушении выделительной способности почек, поэтому определе­ние остаточного азота приобрело большое значения для клинико-лабораторной диагностики заболеваний почек (острого и особенно хронического нефрита). В ряде случаев важно исследовать содержание остаточного азота в динамике разви­тия заболевания. Так, констатация у больных хроническим нефритом стойкой гиперазотемии обычно указывает на раз­вившуюся недостаточность почек. Степень повышения концентрации остаточного азота при этом коррелирует с тя­жестью патологического процесса.

Продукционная гиперазотемия, как правило, сопровождает процесс усиленного распада белков. Она сопутствует патологическим состояниям, сопровождающимся синдромом эндогенной интоксикации, пролонгированного стресса (часто наблюдается в послеоперационном периоде). Отмечается при инфекционных заболеваниях, протекающих с лихо­радкой и прогрессирующим распадом ткани (крупозной пневмонии). То же отмечается при туберкулезе, сахарном диа­бете (особенно в прекоматозной стадии), злокачественных новообразованиях (умеренное увеличение содержания оста­точного азота идет параллельно возрастанию степени кахексии), острой желтой атрофии, тяжелых циррозах печени.

Наиболее часто в лабораторной практике используют определение мочевины и креатинина.

Незначительное изменение содержания мочевины в крови (снижение или увеличение) может наблюдаться при по­треблении пищи со слишком малым или чрезмерно большим количеством белка.

Гораздо более выраженные сдвиги в уровне этого продукта отмечаются у больных с нарушением выделительной функции почек, а также у пациентов, страдающих заболеваниями, при которых происходит усиленный распад белка, а значит, и повышенное образование мочевины. Так, содержание мочевины в крови увеличивается при острой и хрониче­ской почечной недостаточности, опухолях мочевыводящих путей, предстательной железы, почечнокаменной болезни, недостаточности деятельности сердца, а также при лейкозах, паренхиматозной желтухе, тяжелых инфекционных забо­леваниях, непроходимости кишечника, кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, дизентерии, ожогах, шоке, после приема некоторых лекарств: сульфониламидов, левомицетина, тетрациклина, гентамицина, фуро-семида и др. Увеличение концентрации мочевины - уремиея (гиперуремия).

Поскольку мочевина образуется в печени, при тяжелых поражениях этого органа (декомпенсированном циррозе; отравлениях фосфором, мышьяком и другими гепатотропными, печеночными ядами) концентрация мочевины в крови может быть снижена (гипоуремия).

Креатинин это продукт дегидратации креатина - макроэргического соединения. В лабораторной практике исполь­зуется как показатель фильтрационной способности почек, так как это вещество фильтруется и не реабсорбируется.

4. 3. Нарушение количественного поступления белка (белковая недостаточность и белковый перекорм)

Как впервые показано русским учёным Б.А. Словцовым (1898), белки не депонируются в организме. Избыток или недостаток белка немедленно приводит к метаболическим сдвигам.

Белковая недостаточность самая распространенная форма патологии белкового обмена. При дефиците белка в ра­ционе организм вынужден извлекать аминокислоты из структурных белков для синтеза регуляторных и функциональ­ных, а также для включения их энергетический метаболизм при общем голодании. Белковая недостаточность значи­тельно сказывается на рост и развитие организма, состояние иммунной защиты (снижается синтез белковых защитных факторов). Наиболее часто бывает алиментарного происхождения (недостаток белка в рационах, его неполноценность) и вторичного происхождения (при заболеваниях ЖКТ, с нарушением переваривания и всасывания).

При избытке белка дополнительные аминокислоты подвергаются энергетической утилизации с образованием большого конечного продукта (аммиака и мочевины), создавая нагрузку на органы утилизации(печень) и экскреции (почки). Избыток белка не ведет к ожирению. Есть данные о развитии гипертрофииэпителия нефронов. При избытке некоторых аминокслот возможное прямое токсическое воздействие, например, избыток метионина может привести к избытку гомоцистеина, который может обусловить возникновение гепатонекрозов, гемолитической анемии и миокар-диодистрофии или избыток триптофана вызывает избыток серотонина, который не безразличен для ЦНС. Структурно схожие аминокислоты могут подавлять утилизацию друг друга (например, лейцин - изолейцина).