

Министерство образования и науки Украины
Днепропетровский национальный университет
имени Олеся Гончара

Белки крови и мочи
Анализ протеинограмм и клинико-диагностическое значение

К.б.н., доцент Горелая М.В.

Днепропетровск
2015

Белки плазмы крови

В плазме крови содержится 7% всех белков организма при концентрации 60 - 80 г/л. Белки плазмы крови выполняют множество функций. Одна из них заключается в поддержании осмотического давления, так как белки связывают воду и удерживают её в кровеносном русле.

- Белки плазмы образуют важнейшую буферную систему крови и поддерживают рН крови в пределах 7,37 - 7,43.
- Альбумин, транстиретин, транскортин, трансферрин и некоторые другие белки (табл. 1) выполняют транспортную функцию.
- Белки плазмы определяют вязкость крови и, следовательно, играют важную роль в гемодинамике кровеносной системы.
- Белки плазмы крови являются резервом аминокислот для организма.
- Иммуноглобулины, белки свёртывающей системы крови,
- α_1 -антитрипсин и белки системы комплемента осуществляют защитную функцию.

Таблица 1.

Содержание и функции некоторых белков плазмы крови

Группа	Белки	Концентрация в сыворотке крови, г/л	Функция
Альбумины	Транстиретин	0,25	Транспорт тироксина и трийодтиронина
	Альбумин	40	Поддержание осмотического давления, транспорт жирных

			кислот, билирубина, жёлчных кислот, стероидных гормонов, лекарств, неорганических ионов, резерв аминокислот
α_1 -Глобулины	α_1 -Антитрипсин	2,5	Ингибитор протеиназ
	ЛПВП	0,35	Транспорт холестерола
	Протромбин	0,1	Фактор II свёртывания крови
	Транскортин	0,03	Транспорт кортизола, кортикостерона, прогестерона
	Кислый α_1 - гликопротеин	1	Транспорт прогестерона
	Тироксинсвязывающий глобулин	0,02	Транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2 -Глобулины	Церулоплазмин	0,35	Транспорт ионов меди, оксидоредуктаза

	Антитромбин III	0,3	Ингибитор плазменных протеаз
	Гаптоглобин	1	Связывание гемоглобина
	α 2-Макроглобулин	2,6	Ингибитор плазменных протеиназ, транспорт цинка
	Ретинолсвязывающий белок	0,04	Транспорт ретинола
	Витамин D связывающий белок	0,4	Транспорт кальциферола
β -Глобулины	ЛПНП	3,5	Транспорт холестерина
	Трансферрин	3	Транспорт ионов железа
	Фибриноген	3	Фактор I свёртывания крови
	Транскобаламин	25×10^{-9}	Транспорт витамина B ₁₂
	Глобулин связывающий белок	20×10^{-6}	Транспорт тестостерона и эстрадиола
	C-реактивный белок	<0,01	Активация

			комплемента
γ-Глобулины	IgG	12	Поздние антитела
	IgA	3,5	Антитела, защищающие слизистые оболочки
	IgM	1,3	Ранние антитела
	IgD	0,03	Рецепторы В- лимфоцитов
	IgE	<0,01	Реагин

Методом электрофореза на ацетилцеллюлозе или геле агарозы белки плазмы крови можно разделить на альбумины (55-65%), α_1 -глобулины (2-4%), α_2 -глобулины (6-12%), β -глобулины (8-12%) и γ -глобулины (12-22%) (рис. 1).

Применение других сред для электрофоретического разделения белков позволяет обнаружить большее количество фракций. Например, при электрофорезе в полиакриламидном или крахмальном гелях в плазме крови выделяют 16-17 белковых фракций. Метод иммуноэлектрофореза, сочетающий электрофоретический и иммунологический способы анализа, позволяет разделить белки плазмы крови более чем на 30 фракций.

Большинство сывороточных белков синтезируется в печени, однако некоторые образуются и в других тканях. Например, γ -глобулины синтезируются В-лимфоцитами, пептидные гормоны в основном секретируют клетки эндокринных желёз, а пептидный гормон эритропоэтин - клетки почек. Для многих белков плазмы, например альбумина, α_1 -антитрипсина, гаптоглобина, трансферрина, церулоплазмина, α_2 -

макроглобулина и иммуноглобулинов, характерен полиморфизм. Почти все белки плазмы, за исключением альбумина, являются гликопротеинами. Олигосахариды присоединяются к белкам, образуя гликозидные связи с гидроксильной группой серина или треонина, или взаимодействуя с карбоксильной группой аспарагина. Концевой остаток олигосахаридов в большинстве случаев представляет собой N-ацетилнейраминную кислоту, соединённую с галактозой. Фермент эндотелия сосудов нейраминидаза гидролизует связь между ними, и галактоза становится доступной для специфических рецепторов гепатоцитов. Путём эндоцитоза "состарившиеся" белки поступают в клетки печени, где разрушаются. Время полужизни ($T_{1/2}$) белков плазмы крови составляет от нескольких часов до нескольких недель. При ряде заболеваний происходит изменение соотношения распределения белковых фракций при электрофорезе по сравнению с нормой (рис. 1, 2). Такие изменения называют диспротеинемиями, однако их интерпретация часто имеет относительную диагностическую ценность. Например, характерное для нефротического синдрома снижение альбуминов, α_1 - и γ -глобулинов и увеличение α_2 - и β -глобулинов отмечают и при некоторых других заболеваниях, сопровождающихся потерей белков. При снижении гуморального иммунитета уменьшение фракции γ -глобулинов свидетельствует об уменьшении содержания основного компонента иммуноглобулинов – IgG, но не отражает динамику изменений IgA и IgM.

Содержание некоторых белков в плазме крови может резко увеличиваться при острых воспалительных процессах и некоторых других патологических состояниях (травмы, ожоги, инфаркт миокарда). Такие белки называют белками острой фазы, так как они принимают участие в развитии воспалительной реакции организма. Основной индуктор синтеза большинства белков острой фазы в гепатоцитах – полипептид интерлейкин-1, освобождающийся из мононуклеарных фагоцитов. К белкам острой фазы относят С-реактивный белок, называемый так, потому что он

взаимодействует с С-полисахаридом пневмококков, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, кислый гликопротеин, фибриноген. Известно, что С-реактивный белок может стимулировать систему комплемента, и его концентрация в крови, например, при обострении ревматоидного артрита может возрасти в 30 раз по сравнению с нормой. Белок плазмы крови α_1 -антитрипсин может инактивировать некоторые протеазы, освобождающиеся в острой фазе воспаления.

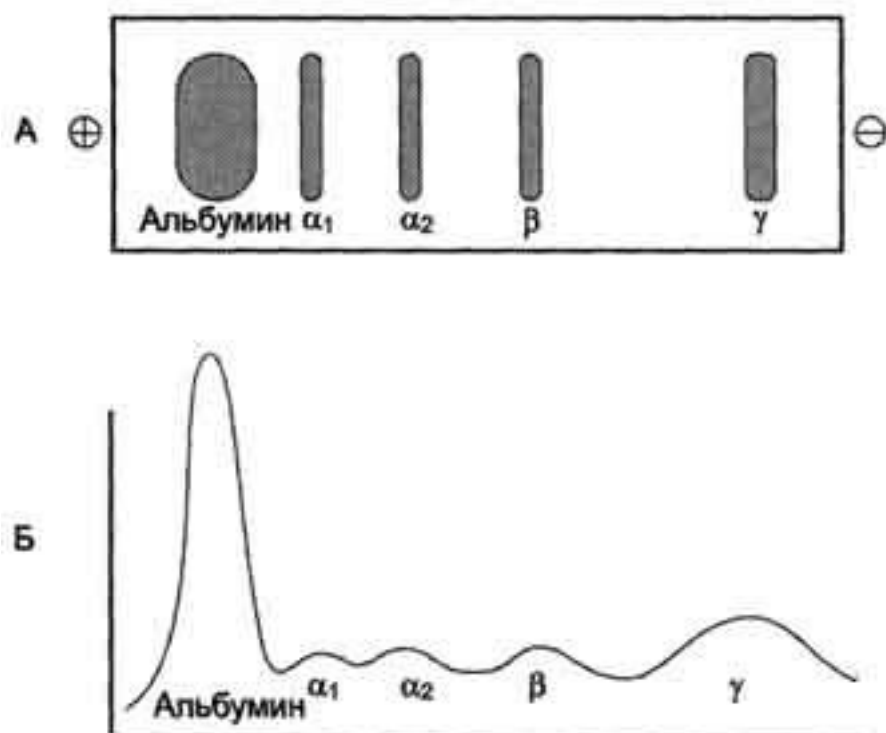


Рис. 1. Электрофореграмма (А) и денситограмма (Б) белков сыворотки крови.

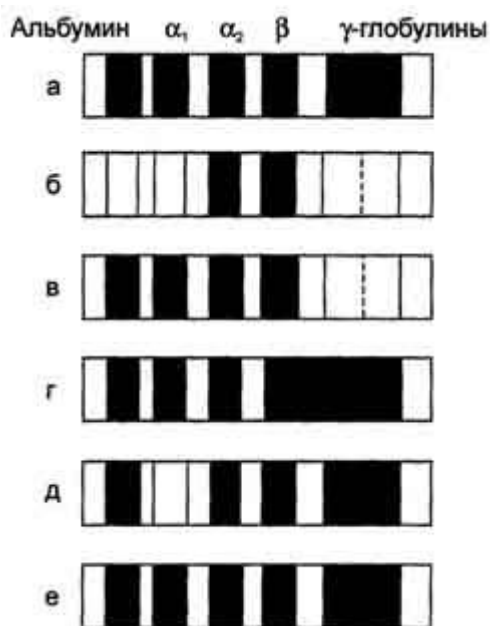


Рис. 2. Протеинограммы белков сыворотки крови.

а - в норме; б - при нефротическом синдроме; в - при гипогаммаглобулинемии; г - при циррозе печени; д - при недостатке α_1 -антитрипсина; е - при диффузной гипергаммаглобулинемии.

Содержание некоторых белков в плазме крови и их функции представлены в таблице 1.

Альбумин.

Концентрация альбумина в крови составляет 40-50 г/л. В сутки в печени синтезируется около 12 г альбумина, $T_{1/2}$ этого белка - примерно 20 дней. Альбумин состоит из 585 аминокислотных остатков, имеет 17 дисульфидных связей и обладает молекулярной массой 69 кД. Молекула альбумина содержит много дикарбоновых аминокислот, поэтому может удерживать в крови катионы Ca^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} . Около 40% альбумина содержится в крови и остальные 60% в межклеточной жидкости, однако его концентрация в плазме выше, чем в межклеточной жидкости, поскольку объём последней превышает объём плазмы в 4 раза.

Благодаря относительно небольшой молекулярной массе и высокой концентрации альбумин обеспечивает до 80% осмотического давления плазмы. При гипоальбуминемии осмотическое давление плазмы крови снижается. Это приводит к нарушению равновесия в распределении внеклеточной жидкости между сосудистым руслом и межклеточным пространством. Клинически это проявляется как отёк. Относительное снижение объёма плазмы крови сопровождается снижением почечного кровотока, что вызывает стимуляцию системы ренин-ангиотензин-альдостерон, обеспечивающей восстановление объёма крови. Однако при недостатке альбумина, который должен удерживать Na^+ , другие катионы и воду, вода уходит в межклеточное пространство, усиливая отёки.

Гипоальбуминемия может наблюдаться и в результате снижения синтеза альбуминов при заболеваниях печени (цирроз), при повышении проницаемости капилляров, при потерях белка из-за обширных ожогов или катаболических состояний (тяжёлый сепсис, злокачественные новообразования), при нефротическом синдроме, сопровождающемся альбуминурией, и голодании. Нарушения кровообращения, характеризующиеся замедлением кровотока, приводят к увеличению поступления альбумина в межклеточное пространство и появлению отёков. Быстрое увеличение проницаемости капилляров сопровождается резким уменьшением объёма крови, что приводит к падению АД и клинически проявляется как шок.

Альбумин – важнейший транспортный белок. Он транспортирует свободные жирные кислоты, неконъюгированный билирубин, Ca^{2+} , Cu^{2+} , триптофан, тироксин и трийодтиронин. Многие лекарства (аспирин, дикумарол, сульфаниламиды) связываются в крови с альбумином. Этот факт необходимо учитывать при лечении заболеваний, сопровождающихся гипоальбуминемией, так как в этих случаях повышается концентрация свободного лекарства в крови. Кроме того, следует помнить, что некоторые

лекарства могут конкурировать за центры связывания в молекуле альбумина с билирубином и между собой.

Транстиретин (преальбумин) называют тироксинсвязывающим преальбумином. Это белок острой фазы. Транстиретин относят к фракции альбуминов, он имеет тетрамерную молекулу. Он способен присоединять в одном центре связывания ретинолсвязывающий белок, а в другом – до двух молекул тироксина и трийодтиронина.

Соединение с этими лигандами происходит независимо друг от друга. В транспорте последних транстиретин играет существенно меньшую роль по сравнению с тироксинсвязывающим глобулином.

α_1 - **Антитрипсин** относят к α_1 -глобулинам. Он ингибирует ряд протеаз, в том числе фермент эластазу, фермент, освобождающийся из нейтрофилов и разрушающий эластин альвеол лёгких. При недостаточности α_1 -антитрипсина могут возникнуть эмфизема лёгких и гепатит, приводящий к циррозу печени. Существует несколько полиморфных форм α_1 -антитрипсина, одна из которых является патологической. У людей, гомозиготных по двум дефектным аллелям гена антитрипсина, в печени синтезируется α_1 -антитрипсин, который образует агрегаты, разрушающие гепатоциты. Это приводит к нарушению секреции такого белка гепатоцитами и к снижению содержания α_1 -антитрипсина в крови.

Гаптоглобин составляет примерно четверть всех α_2 -глобулинов. Гаптоглобин при внутрисосудистом гемолизе эритроцитов образует комплекс с гемоглобином, который разрушается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы РЭС. Если свободный гемоглобин, имеющий молекулярную массу 65 кД, может фильтроваться через почечные клубочки или агрегировать в них, то комплекс гемоглобин-гаптоглобин имеет слишком большую молекулярную массу (155 кД), чтобы пройти через гломерулы. Следовательно, образование такого комплекса предотвращает потери

организмом железа, содержащегося в гемоглобине. Определение содержания гаптоглобина имеет диагностическое значение, например, снижение концентрации гаптоглобина в крови наблюдают при гемолитической анемии. Это объясняют тем, что при $T_{1/2}$ гаптоглобина, составляющем 5 дней, и $T_{1/2}$ комплекса гемоглобин – гаптоглобин (около 90 мин) увеличение поступления свободного гемоглобина в кровь при гемолизе эритроцитов вызывает резкое снижение содержания свободного гаптоглобина в крови.

Гаптоглобин относят к белкам острой фазы, его содержание в крови повышается при острых воспалительных заболеваниях.

Пять фракций белков в крови

Плазма крови человека в норме содержит более 100 видов белков. Примерно 90% всего белка крови составляют **альбумины, иммуноглобулины, липопротеины, фибриноген, трансферрин**; другие белки присутствуют в плазме в небольших количествах.

Синтез белков плазмы крови осуществляют:

- **печень** – полностью синтезирует фибриноген и альбумины крови, большую часть α - и β -глобулинов;
- **клетки РЭС** костного мозга и лимфатических узлов – часть β -глобулинов и γ -глобулины (иммуноглобулины).

Существует довольно много различных методов разделения белков в зависимости от их некоторых качеств. Наиболее распространенным методом фракционирования белков крови является **электрофорез**.

Электрофорез белков

Ацетатцеллюлозная пленка, гель, специальная бумага (**носитель**) помещается на рамку, при этом противоположные края носителя свисают в кюветы с буферным раствором. На линию старта наносится сыворотка крови.

Метод заключается в движении заряженных молекул белка по поверхности носителя под влиянием электрического поля. Молекулы с наибольшим отрицательным зарядом и наименьшим размером, т.е. **альбумины**, двигаются быстрее остальных. Наиболее крупные и нейтральные (**γ -глобулины**) оказываются последними.

На ход электрофореза влияет **подвижность** разделяемых веществ, находящаяся в зависимости от ряда факторов: заряд белков, величина электрического поля, состав растворителя (буферной смеси), тип носителя (бумага, пленка, гель) (рис. 3).



Рис. 3. Общий вид электрофореза

Количество выделяемых фракций определяется условиями проведения электрофореза. При электрофорезе на **бумаге** и **пленках ацетата целлюлозы** в клинико-диагностических лабораториях выделяют 5 фракций (альбумины, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины) (рис. 4), в то время как в **полиакриламидном** геле — до 20 и более фракций. При использовании более совершенных методов (радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез и других) в составе глобулиновых фракций определяются многочисленные индивидуальные белки.

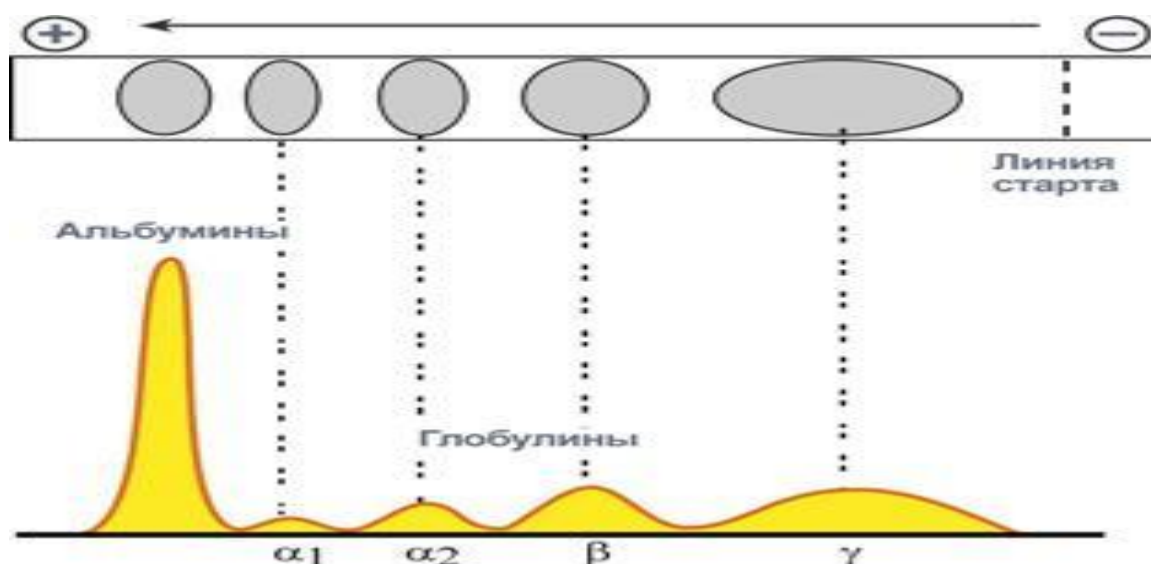


Рис. 4. Электрофореграмма (вверху) и графический результат ее обработки (внизу)

На вид протеинограммы оказывают влияние только те белки, концентрация которых достаточно высока. Нормальные величины фракций белков в плазме крови можно посмотреть в таблице 2.

Таблица 2.

Нормальные величины белковых фракций плазмы крови

Общий белок	взрослые	65-85 г/л
	дети 1-3 года	55-85 г/л
Белковые фракции		
Альбумины	50-70 %	30-50 г/л
α_1 -Глобулины	3-6 %	1-3 г/л
α_2 -Глобулины	9-15 %	6-10 г/л
β -Глобулины	8-18 %	7-11 г/л
γ -Глобулины	15-25 %	8-16 г/л

Особенности содержания белков в крови у детей

У **новорожденных** содержание общего белка в сыворотке крови значительно ниже, чем у взрослых, и становится минимальным к концу первого месяца жизни (до 48 г/л). Ко второму-третьему годам жизни **общий белок** повышается до уровня взрослых.

В течение первых месяцев жизни концентрация **глобулиновых фракций** низка, что приводит к относительной гиперальбуминемии до 66-76%. В периоде между 2-м и 12-м месяцами концентрация α_2 -глобулинов временно превышает взрослый уровень.

Количество **фибриногена** при рождении гораздо ниже, чем у взрослых (около 2,0 г/л), но к концу первого месяца достигает обычной нормы (4,0 г/л).

Типы протеинограмм

В клинической практике для сыворотки выделяют 10 типов электрофореграмм (**протеинограмм**), соответствующих различным патологическим состояниям (табл.3).

Таблица 3.

Типы протеинограмм

Тип протеинограммы	Альбумины	Фракции глобулинов				Примеры заболеваний
		α_1	α_2	β	γ	
Острые воспаления	↓↓	↑	↑	—	↑	Начальные стадии пневмоний, острые полиартриты, экссудативный туберкулез легких, острые инфекционные заболевания, сепсис, инфаркт миокарда
Хронические	↓	—	↑↑	—	↑↑	Поздние стадии пневмоний,

воспаления						хронический туберкулез легких, хронический эндокардит, холецистит, цистит и пиелит
Нарушения почечного фильтра	↓↓	—	↑	↑	↓	Генуинный, липоидный или амилоидный нефроз, нефрит, нефросклероз, токсикоз беременности, терминальные стадии туберкулеза легких, кахексии
Злокачественные опухоли	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	Метастатические новообразования с различной локализацией первичной опухоли
Гепатиты	↓	—	—	↑	↑↑	Последствия токсического повреждения печени, гепатиты, гемолитические процессы, лейкемии, злокачественные новообразования кроветворного и лимфатического аппарата, некоторые формы полиартрита, дерматозы
Некроз печени	↓↓	—	↓	↑	↑↑	Цирроз печени, тяжелые формы индуративного туберкулеза легких, некоторые формы хронического полиартрита и коллагенозов
Механические желтухи	↓	—	↑	↑	↑	Обтурационная желтуха, желтухи, вызванные развитием

						рака желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы
α_2 -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↑↑	↓	↓	α_2 -Плазмоцитомы
β -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↓	↑↑	↓	β_1 -Плазмоцитомы, β_1 -плазмноклеточная лейкемия и макроглобулинемия Вальденштрема
γ -глобулиновые плазмоцитомы	↓	↓	↓	↓	↑↑	γ -Плазмоцитомы, макроглобулинемия и некоторые ретикулезы

Электрофорез белков

(белки сыворотки крови, парапротеины, белки мочи)

Белки состоят из аминокислот и являются важной составной частью всех клеток и тканей. В организме человека их насчитывают множество видов с различными функциями, например: ферменты, некоторые гормоны, гемоглобин, ЛПНП, фибриноген, коллаген и иммуноглобулины.

Электрофорез является единственным надежным способом обнаружения парапротеинов в биологических жидкостях, а также является первичной процедурой отбора. Это информативный клинический метод для обнаружения изменений сывороточных белков, связанных с определенными заболеваниями. Изменения по сравнению с нормальной структурой белка сыворотки, (наличие дополнительных компонентов (моноклональные полосы), увеличение/уменьшение нормального содержания компонентов, предупреждают врача о необходимости проведения дополнительного анализа белков. Методом электрофореза возможно определить различные виды белка сыворотки крови. Отдельные белки, за исключением альбумина, обычно не

определяются методом электрофореза. Однако, измеряются белковые фракции или группы (Альбумин, α -1, α -2, β -, γ -глобулины). Уровни белковых фракций можно определить путем измерения общего белка сыворотки крови и умножить на относительный процент от каждой доли белкового компонента, или автоматически с применением аппарата HellabioScan. Электрофорез белков сыворотки всегда должен сопровождаться измерением концентраций сывороточных IgG, IgA и IgM. Образцы с повышенным содержанием IgA и IgM, которые не могут быть интерпретированы, как поликлональные согласно шаблону электрофореза, должны быть проанализированы дополнительно.

Электрофорез белков помогает выявить заболевания печени и почек, иммунной системы, некоторые злокачественные новообразования (лейкозы), острые и хронические инфекции, генетические поломки и др. Известен ряд своеобразных электрофоретических "синдромов" – типичных картин электрофореграмм, характерных для некоторых патологических состояний.

Среди них можно отметить:

1. Острое воспаление с активацией системы комплемента и увеличением синтеза острофазных белков (α -1-антитрипсина, гаптоглобина, фибриногена и др.). Оно проявляется увеличением доли α -1- и α -2-глобулинов и может быть подтверждено измерением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), исследованием концентрации С-реактивного белка, фибриногена (в динамике) и других острофазных белков.

2. Хроническое воспаление с усилением синтеза ряда острофазных белков, а также иммуноглобулинов; проявляется умеренным возрастанием α -2- и β -глобулинов, повышением γ -глобулинов и некоторым снижением альбумина. Подобные отклонения могут наблюдаться при хронических инфекциях, коллагенозах, аллергии, аутоиммунных процессах и при малигнизации.

3. Тяжелые заболевания печени сопровождаются снижением синтеза

альбумина и α -глобулинов, что и отражается на электрофореграммах. Как указывалось выше, нужно помнить, что процентная концентрация альбумина может оказаться сниженной лишь относительно, из-за накопления других белков, поэтому оценивать нарушения белково-синтезирующей функции печени следует по абсолютному содержанию альбумина (в г/л). При хронических гепатитах и циррозах печени возрастает как относительное, так и абсолютное количество γ -глобулинов (β - и γ -фракции могут сливаться из-за накопления IgA), причем превышение γ -глобулинов над альбуминами является весьма неблагоприятным прогностическим признаком.

4. Нефротический синдром сопровождается увеличением фильтрации белков в почках и селективной протеинурией – потерей с мочой большого количества альбумина и части низкомолекулярных глобулинов (α -1-антитрипсина, трансферрина). При этом в печени усиливается синтез более крупных протеинов семейства α -2-глобулинов (макроглобулин, апо-B), которые накапливаются в крови и формируют картину со значительным снижением альбумина и повышением α -2-глобулинов.

5. Нарушение всасывания или значительная потеря белков возможна как при нефротическом синдроме, так и при массивных ожогах, синдроме Лаэлла, патологии желудочно-кишечного тракта и т.д. В последнем случае снижается абсолютное содержание общего белка и особенно альбумина, а на протеинограмме оказывается уменьшенной доля альбумина при относительно равномерном возрастании всех глобулинов. Введение белковых препаратов (иммуноглобулины, альбумин или плазма крови) в ходе лечения больных немедленно отражается на электрофоретической картине, что позволяет следить за динамикой потерь или выведения поступивших белков.

6. Тяжелый иммунодефицит врожденного или приобретенного генеза обычно сопровождается выраженным снижением γ -глобулиновой фракции. При этом желательно провести дополнительное количественное определение IgG, IgA и IgM.

7. Парапротеинемия при злокачественных и доброкачественных процессах – симптом, для выявления которого именно электрофорез является методом выбора. При накоплении в крови моноклональных иммуноглобулинов или фрагментов их цепей, как бывает, в частности, при миеломной болезни и некоторых лейкозах, на протеинограмме появляется более или менее острый пик в области от α -2- до γ -глобулинов (так называемый M градиент), хорошо заметный визуально. Электрофорез белков мочи, проведенный параллельно, в этом случае выявит пик, находящийся в той же области. Для дифференцировки парапротеинов и идентификации белковых цепей можно использовать современнейшую модификацию электрофореза – иммунофиксацию, для которой выпускаются специальные гелевые пластины с антисыворотками.

Белки сыворотки разделяют методом электрофореза на альбумины и глобулины.

Альбумин – представляет наибольшую белковую фракцию сыворотки крови человека. Концентрация альбумина отражает протеиновый статус крови и внутренних органов. Главная цель альбумина крови поддерживать коллоидное осмотическое давление, которое удерживает жидкость в пределах васкулярного пространства. Именно поэтому у пациентов с очень истощенным альбуминовым уровнем могут развиваться отек, асциты, легочные отеки.

Глобулины условно делят на α -1, α -2-, β -(β 1 и β 2), и гамма глобулины. Они могут быть разделены и количественно в лаборатории методом электрофореза.

α -1 фракция представляет собой α -1-анти-трипсин и тироксинсвязывающий глобулин.

α -2 фракция содержит гаптоглобин, церулоплазмин, α -2-макроглобулин.

Как правило, увеличения показателей α -1 и α -2 является признаком воспаления.

β -долю представляет трансферрин, комплемент и β -липопротеиды. Доля γ включает в себя различные типы антител (иммуноглобулины М, G, А, D, E) (табл.4).

Таблица 4.

Белки сыворотки крови человека.

Нормальная и патологическая концентрация белков.

Всего белков в сыворотке крови человека:	
Альбумин	3.5 - 5.0 г/дл
α-1-глобулин	0.1 - 0.3 г/дл
α-2-глобулин	0.6 - 1.0 г/дл
β-глобулин	0.7 -1.2 г/дл
γ-глобулин	0.7 -1.6 г/дл
Всего:	6.4 - 8.3 г/дл

На что указывают патологические показатели?

Увеличение α -1- глобулинов [α -1-анти-трипсин и тироксинсвязывающий глобулин] может указывать на:

- Хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ);
- Острое воспаление;
- Малигнизацию.

Увеличение α -2-глобулин [гаптоглобина, церулоплазмينا, α -2-макроглобулин] может указывать на:

- Острое воспаление;
- Хроническое воспаление;

Увеличение β -глобулинов [трансферрин, β -липопротеидов] может

наблюдаться при:

- Гиперлиппротеинемии (например, семейной гиперхолестеринемии);
- Эстрогенотерапии

Увеличение γ -глобулинов (IgG, IgA, IgM) может указывать на:

- Множественную миелому;
- Хронические воспалительные заболевания (например, ревматоидный артрит, СКВ);

- Гипериммунизацию;
- Острую инфекцию;
- Макроглобулинемию Вальденстрема;
- Хронические заболевания печени.

Снижение общего белка может указывать на:

- Недоедание;
- Нефротический синдром;
- Желудочно-кишечную энтеропатию с потерей белка.

Снижение α -1 глобулиновых белков может указывать на:

- Дефицит α -1-антитрипсина.

Снижение α -2-глобулиновых белков могут указывать на:

- Гемолиз.

Снижение белка β -глобулинов может указывать:

- Врожденную коагулопатию;
- Приобретенную коагулопатию;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

(ДВС).

Парапротеины

Общие положения

Термин парапротеин был введен в 1940 году Апитцем, и описывает патологические белки, которые вырабатываются клетками миеломы и определяются в крови, моче и тканях. Парапротеины являются самыми ранними онко-маркерами и являются неотъемлемой частью диагностики и мониторинга пациентов.

Электрофорез является единственным надежным способом обнаружения парапротеинов в биологических жидкостях. Это исследование является первостепенной процедурой. Электрофорез сыворотки всегда должен сопровождаться измерением концентрации сывороточных IgG, IgA и IgM. Образцы с повышенным содержанием IgA и IgM, которые не могут быть определены, как поликлональные в электрофорез-шаблоне, должны быть проанализированы дополнительно, чтобы исключить иммунофиксацию небольшими группами парапротеинов и закрытие ими нормальной зоны. Большинство из сывороточных парапротеинов можно будет найти на полосе с начала β - до конца γ -зон. Иногда парапротеиновые полосы появляются в α -зоне и в зоне гамма.

Иммунофиксация остается методом выбора для определения парапротеинов, потому что это быстрый, более точный метод, который легко интерпретировать. Кроме того, более чувствительный метод, чем электрофорез при котором возможно обнаружить парапротеиновые полосы, которые не видны при обычном электрофорезе.

Обнаружение парапротеинов

Электрофорез в агарозном геле является наиболее распространенным методом в настоящее время и используется в клинической диагностике для обнаружения парапротеинов в сыворотке крови и моче. Парапротеиновые полосы могут быть "пропущены", если они находятся в низкой концентрации в сыворотке (<5,0 г/л) и/или если их подвижность, совпадает с другими группами, такими как β -глобулины. Иммунофиксация должна быть проведена дополнительно на тех образцах, где определяется повышение содержания IgA и IgM, при отсутствии определения очевидных групп парапротеинов, а также отсутствия увеличения окрашивания β - γ -области, что связано с увеличением поликлональных IgA и IgM. IgD парапротеины со свободными тяжелыми цепями восприимчивы к пост-синтетической деградации, которая приводит к появлению диффузной полосы парапротеинов на электрофорезе.

Существует ряд ситуаций, когда полученные данные нельзя интерпретировать, как выявление моноклональных иммуноглобулинов, например:

- дополнительные полосы в α -1 регионе связаны с изменением α -1-антитрипсина;
- раскол α -2 зоне связан с нарушением подвижности гаптоглобин-гемоглобинового комплекса после внутрисосудистого гемолиза;
- дополнительные полосы в β - γ -зоне связаны с высокими концентрациями С-реактивного белка;
- дополнительные полосы в γ -зоне обусловлены наличием фибриногена. Стоит также отметить, что некоторые парапротеины выпадают в осадок при температуре ниже 37°C – так называемые криоглобулины.

Идентификация парапротеинов

Обнаружение парапротеиновых групп всегда соответствует определенному типу. Важно определить тяжелые и легкие компоненты цепей, поскольку это является подтверждением моноклональности. Определение типа парапротеина может дать врачу дополнительную информацию об основной опухоли и прогнозе. Электрофоретические показатели в образцах пациента могут меняться в ходе заболевания или лечения, поэтому полученные первичные результаты могут служить в качестве точки отсчета. Полное исчезновение парапротеинов – это редкость, но возможно на фоне лечения: химиотерапия, трансплантации стволовых клеток. Поликлональные группы иногда наблюдаются у пациентов после трансплантации костного мозга, и важно отличать их от истинной парапротеинемии.

Парапротеинемии

Парапротеины – это иммуноглобулины, легкие или тяжелые цепи иммуноглобулинов, продуцируемые одним клоном В-лимфоцитов. Диагноз парапротеинемии ставят, если при электрофорезе, иммуноэлектрофорезе или иммунофиксационном электрофорезе сыворотки или мочи выявляются моноклональные антитела. В 30% случаев парапротеинемия обусловлена гемобластозами. Парапротеинемии различаются по типу тяжелых и легких цепей. Частота отдельных форм парапротеинемии соответствует относительному содержанию этих цепей в норме. Так, парапротеинемия, проявляющаяся высоким содержанием IgG, встречается в 60% случаев, IgM – в 20%, IgA – в

10%, IgD – менее чем в 1%, IgE – крайне редко, легких цепей – в 7% при соотношении каппа/лямбда – 2:1.

Моноклональные гаммапатии (один из видов гемобластозов) представляют собой новообразования из клеток В-лимфоцитарного ряда, секретирующие парапротеины – иммуноглобулины или их фрагменты. Болезни этой группы – миеломную болезнь, макроглобулинемию Вальденстрема, AL-амилоидоз, болезнь тяжелых цепей – называют также парапротеинемическими гемобластозами и парапротеинемиями.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема – это опухоль костного мозга, характеризующаяся высокой продукцией IgM. По всем признакам, особенно в начальной стадии заболевания, этот процесс очень похож на хронический лимфолейкоз. Однако из-за системных поражений возникает повышенная вязкость крови, которая может привести к множественным мелким тромбозам, тромбоцитопении, геморрагическому синдрому.

Болезнь тяжелых цепей Франклина

Болезнь тяжелых цепей Франклина. Основные симптомы – увеличенные и болезненные при пальпации лимфоузлы, лихорадка, анемия, недомогание, увеличение печени и селезенки, слабость; отек неба (из-за лейкоемического поражения лимфатического кольца Вальдейера). Обычно наблюдается быстрое ухудшение течения болезни с летальным исходом от инфекции; химиотерапия увеличивает длительность выживания.

Множественная миелома

Злокачественная опухоль системы В-лимфоцитов, возникающая на уровне пре-В-клеточных стадий моноклонального развития и сохраняющих способность к дифференцировке до конечной стадии – плазмочита.

Определение множественной миеломы как плазмоклеточной опухоли с парапротеинемией не совсем точно, так как выделен вариант заболевания, при котором патологические клетки синтезируют иммуноглобулины, но не секретируют их в кровь (так называемая несекретирующая миелома).

Контрольные вопросы:

1. Назовите основные белки плазмы крови, охарактеризуйте их функции.
2. На какое количество фракций разделяются белки крови при электрофорезе.
3. Дайте определение термину «парапротеины».
4. Каковы способы идентификации парапротеинов?
5. Дайте характеристику парапротеинемиям.

Белки мочи

Общие положения

Электрофорез белков мочи – метод выявления в моче патологических белков (парапротеинов) при ряде опухолевых заболеваний (множественная миелома). Основные показания к применению: уточнение причин протеинурии, клинические признаки множественной миеломы. Наиболее ранним и постоянным признаком миеломной болезни (при развитии миеломной почки) является протеинурия, обнаруживаемая у 65% и более больных. В ряде случаев стойкая протеинурия является единственным признаком миеломной болезни. При помощи электрофореза мочи можно установить природу появления белка, в данном случае Бенс-Джонса. Белок Бенс-Джонса представляет собой димеры легких цепей иммуноглобулинов (L- цепи), синтезируемых плазматическими клетками в избыточных количествах при миеломе, болезни Ходжкина, макроглобулинемии Вальденстрема, хронических лейкозах. Поэтому, в случае обнаружения протеинурии неясной этиологии в разовой или суточной моче обычными

биохимическими методами, следует проводить электрофорез белков мочи. Обнаружение белка Бенс-Джонса в моче является диагностическим критерием множественной миеломы. Этот белок, проникая в канальцы почек, повреждает их эпителий, что в конечном итоге приводит к склерозированию стромы почек и ведет к почечной недостаточности (одной из причин смерти при миеломной болезни). Исследование содержания этого белка имеет большое и прогностическое значение. Стойкое наличие этого белка свидетельствует о развитии необратимой почечной недостаточности.

Нормальные значения белка в моче

В моче практически здорового человека имеется незначительное количество белка, которое не обнаруживается качественными пробами, поэтому считается, что белка в моче нет. В норме в сутки с мочой теряется незначительное количество белка, которое восстанавливается организмом без всяких последствий. Выделение белка с мочой (протеинурия) имеет большое диагностическое значение. Даже следы белка (0,033 г/л), обнаруженные в разовой порции мочи, требуют уточнения причин его появления. Белок в моче может использоваться для оценки функционального состояния почек.

Протеинурии могут иметь различное происхождение:

- протеинурии, связанные с заболеваниями мочевыводящих путей: воспалительными процессами в лоханках почек, мочеточниках, мочевом пузыре и мочеиспускательном канале; количество белка при этом не достигает высоких цифр;
- протеинурии, вызванные усиленным распадом белка тканей: они возникают при ожогах, обморожениях, опухолях, гемолитической болезни (склеивании и распаде эритроцитов) и т.д.;
- протеинурии, связанные с поражением ткани почек: в результате

воспалительных процессов (пиелонефриты), инфекционно-аллергических заболеваний (гломерулонефриты), обменных нарушений (нефрозы) в почках, воздействия на почки токсических веществ или инфекционных факторов, а также при поражении кровеносных сосудов почек (например, при нефропатии беременных).

Особенности отдельных видов протеинурий

Важно разобраться, какой вид протеинурии присутствует у данного конкретного больного. Так, протеинурия при заболеваниях мочевыводящих путей сопровождается появлением в моче большого количества клеток крови (лейкоцитов или эритроцитов), которые образуются при воспалительном процессе или при кровотечении (например, при повреждении слизистой оболочки камнем).

При почечной форме протеинурии в моче кроме клеток крови обычно присутствуют цилиндры (белковые клеточные образования, которые образуются в почках). Почечная протеинурия вызывается при нарушении процессов фильтрации – реабсорбции в почках и является одним из наиболее важных признаков заболеваний почек. Она может возникать при:

- инфекционно-аллергических заболеваниях почек (гломерулонефритах);
- воспалительных заболеваниях почек (пиелонефритах);
- токсикозах второй половины беременности (гестозах);
- нарушениях работы сердца, при которых в области почек образуется застой крови (например, при гипертонической болезни);
- обменных нарушениях в почках (нефрозах);
- туберкулезе почек;
- системных заболеваниях соединительной ткани с поражением почек (например, при склеродермии);

- заболеваниях мелких кровеносных сосудов в области почек (васкулитах);
- гемолитической анемии (в основе которой лежит склеивание и разрушение эритроцитов).

Качественный состав белка мочи

В норме белок мочи содержит молекулы белков разной молекулярной массы: альбуминов (с низкой молекулярной массой) – 20% и глобулинов (с высокой молекулярной массой: α -1-глобулины – 12%, α -2-глобулины – 17%, β -глобулины – 43%, γ -глобулины 8%). Избирательность протеинурии (способность почек пропускать молекулы белка плазмы в зависимости от его молекулярной массы) имеет большое диагностическое значение. При незначительном поражении почечной ткани в моче преобладают низкомолекулярные белки (альбумины), тогда как белки с большой молекулярной массой (глобулины) составляют небольшое количество. При тяжелых почечных заболеваниях избирательность протеинурии снижается, и в моче появляются высокомолекулярные белки (глобулины).

Белки мочи условно разделяют на альбумины (менее 50 мг/дл) и глобулины. Электрофорез белков мочи может быть назначен, для определения причины появления белка в моче или в качестве скрининг-теста для измерения различных видов белков в моче.

Селективная протеинурия и ее клиническое значение

Под селективной протеинурией понимается способность поврежденного клубочкового фильтра пропускать белковые молекулы в зависимости от размеров, т. е. по молекулярному весу. Если исходить из такого определения, то селективность должна являться показателем степени повреждения

почечного клубочкового фильтра и может иметь диагностическое и прогностическое значение. Этот вопрос был предметом серьезного изучения в течение последних лет, хотя еще Longsworth и McInnes путем свободного электрофореза сыворотки и мочи в двух случаях липоидного нефроза обнаружили, что состав белков мочи и сыворотки является зеркальным отражением друг друга (высокий уровень альбуминов в моче и низкий – в сыворотке; нарастание содержания α -2-глобулинов в сыворотке и отсутствие их в моче). Высокомолекулярные белки – α -2- и γ -глобулины – в моче отсутствовали. Такой тип уропротеинограммы был назван нефротическим и считается типичным для селективной протеинурии. В то же время при гломерулонефритах селективность значительно снижалась, в мочу поступали и γ -глобулины, а протеинограмма мочи начинала напоминать протеинограмму сыворотки. Такой тип протеинограммы называется нефритическим, или сывороточным.

Moeller и Steger показали, что во всех случаях дегенеративных воспалительных болезней почек доля α -1-глобулина в сыворотке всегда меньше, чем доля α -2-глобулина. В моче обычно имеются обратные соотношения.

Сопоставление протеинограмм сыворотки и мочи должно производиться с известной осторожностью в связи с тем, что белковое зеркало крови отражает не только вымывание сывороточных белков через почечный фильтр, но и те изменения, которые свойственны самому заболеванию. В острой фазе болезни в сыворотке появляются серомукоид и гликопротеины (обеих α -фракций), а при подостром и субхроническом течении также нарастает и содержание γ -глобулинов. Кроме того, при сопоставлении белков сыворотки и мочи следует помнить, что, хотя при нефротическом синдроме в крови нет белков, отличных от наблюдающихся у здоровых лиц, все же базальная мембрана может оказывать особо активное ферментативное действие на проходящие через нее белки. Известную ценность представляет динамическое изучение клиренса

специфических белков, из которых специально изучались трансферрин, гаптоглобин и гемоглобин. Клиренс трансферрина широко применяется как стандарт, по отношению к которому производится сравнение с выделением других белков. Что касается гаптоглобинурии, то надо иметь в виду, что гаптоглобин является не только специфическим протеином, но и тем белком, содержание которого в сыворотке увеличивается в острую фазу заболеваний и может служить тестом обострения (активности) последних. Указанные методы со всеми оговорками позволяют с определенной точностью характеризовать состояние почечного фильтра и протеинограммы сыворотки. Произведенная протеинограмма сыворотки и мочи при патологии показывает, что происходит выделение не только мелко-, но и крупномолекулярных белковых фракций. Показано уменьшение клиренса выделяемого белка по мере нарастания его молекулярного веса. Однако малая селективность протеинурии определяется прохождением и достаточно высоким клиренсом высокомолекулярных белков.

Установлено, что селективная протеинурия не коррелирует с суточной потерей белка. Наиболее высокая селективность отмечалась при нормальном или почти нормальном гистологическом строении клубочка, в то время как при наибольших изменениях она минимальна.

Диагностика множественной миеломы не может быть осуществлена на основании только одного методического подхода, исследования только одного биологического материала. Именно поэтому параллельно с иммунофенотипированием клеток костного мозга проводят исследование сыворотки крови (или мочи) методом иммунофиксации для выявления моноклонального характера продукции белка. Таким образом, реализация возможностей иммунологической лаборатории позволяет получать данные, необходимые для верификации диагноза множественной миеломы и достижения клинко-иммунологической ремиссии, в соответствии с современными требованиями клиники.

Протеинурия (белок в моче)

Протеинурия – это наличие белка в моче. В физиологических условиях прохождение белков через клубочковый фильтр определяется размером пор базальной мембраны, молекулярной массы белка (ММ), формой и электрическим зарядом его молекул, зависимостью между концентрацией белка в плазме и фильтрате.

Однако наличие белка в моче не означает, что этот белок почечного происхождения. Протеинурия – это кардинальный симптом заболевания почек, но может также свидетельствовать о патологическом состоянии организма.

Усиление протеинурии зависит от:

- поражения базальной мембраны и подоцитов (клеток капсулы нефрона);
- недостаточности канальцевой реабсорбции;
- фильтрации патологических белков (парапротеинов) с низкой молекулярной массой, которые из-за большого количества или в связи с их качественными особенностями полностью не реабсорбируются;
- повышенной секреции белков (слизь) эпителием почек, мочевыводящих путей, вспомогательных желез.

Виды протеинурии

Выделяют несколько типов протеинурии:

1. Преренальную протеинурию
2. Ренальную протеинурию
3. Постренальную протеинурию

Преренальная протеинурия

Преренальная протеинурия характеризуется поступлением в мочу через неповрежденный почечный фильтр патологических белков плазмы с низкой ММ.

Наблюдается преренальная протеинурия при:

- моноклональных гаммапатиях вследствие повышенного синтеза легких цепей иммуноглобулинов;
- гемолитических анемиях с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов;
- при некротическом, травматическом, токсическом и других повреждениях мышц, сопровождающихся миоглобинемией и миоглобинурией.

Эти состояния лишь при небольших концентрациях и в самом начале не вызывают поражения почечного нефрона. Высокие концентрации или/и длительный патологический процесс рано или поздно приводит к нарушению почечного фильтра и развитию острой почечной недостаточности.

Ренальная протеинурия

Ренальная протеинурия делится на:

1. Функциональную протеинурию:
 - транзиторная или преходящая;
 - рабочая или напряжения;
 - застойная;
 - лихорадочная и токсическая;
 - ортостатическая;
 - гиперлордозная;
2. Органическую протеинурию, обусловленную поражением почечного нефрона.

Функциональная протеинурия наблюдается чаще в возрасте до 20-30 лет. Концентрация белка мочи при функциональных протеинуриях не бывает обычно массивной. При транзиторных – выделение белка не превышает 1-2 г/сутки. Застойной протеинурии свойственно уменьшение количества мочи с высокой плотностью при наличии белка 1 -2 г/л, иногда и выше (до 10 г/сут). Нарушение гемодинамики (ишемическая протеинурия) развивается в результате изменения электрического заряда молекул альбумина, адсорбированного на порах мембраны, и сопровождается альбуминурией. Ишемическая протеинурия может наблюдаться при сердечной декомпенсации, застое, беременности. Протеинурия экстраренального происхождения может появляться при инфаркте миокарда, апоплексии, черепно-мозговой травме (ЧМТ), эпилептическом припадке, колике, лихорадочном состоянии, в послеоперационном периоде и исчезает после удаления причины.

Органическая протеинурия может быть клубочкового и канальцевого происхождения.

Клубочковая (гломерулярная) протеинурия развивается вследствие повреждения клубочкового фильтра, в результате нарушается фильтрация и диффузия в клубочках.

Клубочковая протеинурия наблюдается при всех заболеваниях почек, протекающих с поражением клубочков:

- острый и хронический гломерулонефрит;
- сахарный диабет;
- опухоль почки;
- токсикоз беременных;
- нефрозы;
- подагра;
- киста почки;
- хронический дефицит калия;
- коллагенозы;

- гипертоническая болезнь.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия обусловлена угнетением или недостаточностью ферментных систем почечного эпителия в результате токсического воздействия.

Канальцевая протеинурия развивается при наследственных (врожденных) или приобретенных тубулопатиях:

- острая и хроническая почечная недостаточность;
- острый и хронический пиелонефрит;
- тубулярные нефропатии, вызванные отравлением тяжелыми металлами (ртуть, свинец), токсическими веществами и нефротоксическими препаратами.

В зависимости от целостности базальной мембраны и ее способности пропускать в мочу белок, выделяют:

1. Селективную протеинурию
2. Неселективную протеинурию

Селективную протеинурию, в свою очередь, подразделяют на высоко-, умеренно- и низкоселективную.

Селективная протеинурия характеризуется избирательной способностью базальной мембраны, при которой фильтруются белки низкой ММ (альбумины, трансферрин).

При низкоселективной протеинурии в мочу переходят не только низкомолекулярные, но и высокомолекулярные белки. Низкоселективная протеинурия наблюдается при выраженных поражениях клубочков, например, при хронических нефритах в стадии обострения.

Подострому течению заболевания более свойственна умеренноселективная протеинурия.

Микроальбуминурия — это выделение с мочой за сутки от 30 до 300 мг белка, отмечается при нарушении фильтрации альбумина в клубочках и является критерием ранней нефропатии при диабете.

Постренальная протеинурия

Постренальная протеинурия возможна в результате секреции белков (мукоидов) эпителием мочевыводящих путей. Незначительный белок составляют погибшие клетки крови, в том числе эритроциты в виде микрогематурий при мочевых камнях, проходящих по мочевыводящим путям, клетки эпителия мочевыводящих путей и новообразования, слизь.

Причины и патогенез протеинурии

При наличии выраженной лейкоцитурии и особенно гематурии положительная качественная реакция на белок в моче обусловлена распадом клеточных элементов при длительном стоянии мочи; в этой ситуации патологической считают протеинурию, превышающую 0,3 г/сут.

Осадочные белковые пробы дают ложноположительные результаты при наличии в моче йодсодержащих контрастных веществ, большого количества антибиотиков (пенициллинов или цефалоспоринов), метаболитов сульфаниламидов.

В ранних стадиях развития большинства нефропатий в мочу проникают преимущественно низкомолекулярные плазменные белки (альбумин, церулоплазмин, трансферрин и др.). Однако возможно обнаружение и высокомолекулярных протеинов (α -2-макроглобулина, γ -глобулина), более типичных для выраженного поражения почек с «большой» протеинурией.

К селективной относят протеинурию, представленную белками с низкой молекулярной массой не более 65 000 кДа, главным образом альбумином. Неселективная протеинурия характеризуется повышением клиренса средне- и высокомолекулярных белков: в составе белков мочи преобладают α ₂-макроглобулин, β -липопротеиды, γ -глобулин. Кроме плазменных белков в моче определяют белки почечного происхождения – уропротеин Тамма-Хорсфолла, секретлируемый эпителием извитых канальцев.

Клубочковая (гломерулярная) протеинурия обусловлена увеличением фильтрации плазменных белков через клубочковые капилляры. Это зависит от структурного и функционального состояния стенки клубочковых капилляров, свойств белковых молекул, давления и скорости кровотока, определяющих СКФ. Клубочковая протеинурия – обязательный признак большинства заболеваний почек.

Стенку клубочковых капилляров составляют эндотелиальные клетки (с округлыми отверстиями между ними), трехслойная базальная мембрана – гидратированный гель, а также эпителиальные клетки (подоциты) со сплетением ножковых отростков. Благодаря сложному строению клубочковая капиллярная стенка может «просеивать» плазменные молекулы из капилляров в пространство капсулы клубочка, причём эта функция «молекулярного сита» в значительной степени зависит от давления и скорости кровотока в капиллярах.

В патологических условиях размеры «пор» увеличиваются, отложения иммунных комплексов вызывают локальные изменения капиллярной стенки, повышают её проницаемость для макромолекул. Помимо размеров клубочковых «пор», важны и электростатические факторы. Клубочковая базальная мембрана заряжена отрицательно; отрицательный заряд несут на себе и ножковые отростки подоцитов. В нормальных условиях отрицательный заряд клубочкового фильтра отталкивает анионы - отрицательно заряженные молекулы (в том числе молекулы альбумина). Изменение заряда способствует фильтрации альбумина. Предполагают, что слияние ножковых отростков – морфологический эквивалент изменения заряда.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия обусловлена неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтрованные в нормальных клубочках. Протеинурия редко превышает 2 г/сут, экскретируемые белки представлены альбумином, а также фракциями с ещё более низкой молекулярной массой

(лизоцим, β -2-микроглобулин, рибонуклеаза, свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов), отсутствующими у здоровых лиц и при клубочковой протеинурии в связи со 100% реабсорбцией эпителием извитых канальцев. Характерный признак канальцевой протеинурии - преобладание β -2-микроглобулина над альбумином, а также отсутствие высокомолекулярных белков. Канальцевую протеинурию наблюдают при поражении почечных канальцев и интерстиция: при тубулоинтерстициальном нефрите, пиелонефрите, калийпенической почке, остром канальцевом некрозе, хроническом отторжении почечного трансплантата. Канальцевая протеинурия характерна также для многих врождённых и приобретённых тубулопатий, в частности синдрома Фанкони.

Протеинурия «переполнения» развивается при повышении концентрации низкомолекулярных белков (лёгких цепей иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина) в плазме крови. При этом данные белки фильтруются неизменёнными клубочками в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции. Таков механизм протеинурии при множественной миеломе (протеинурии Бенс-Джонса) и других плазмоклеточных дискразиях, а также миоглобинурии.

Выделяется так называемая **функциональная протеинурия**. Механизмы развития и клиническое значение большинства её вариантов не известны.

Ортостатическая протеинурия возникает при длительном стоянии или ходьбе («proteinuria en marche») с быстрым исчезновением в горизонтальном положении. При этом величина экскреции белков с мочой не превышает 1 г/сут. Ортостатическая протеинурия является клубочковой и неселективной и, по данным длительных проспективных исследований, всегда доброкачественна. При изолированном её характере отсутствуют другие признаки поражения почек (изменения в мочевом осадке, повышение артериального давления). Чаще наблюдается в юношеском возрасте (13-20 лет), у половины людей исчезает через 5-10 лет от момента возникновения. Характерно отсутствие белка в

анализах мочи, взятых сразу после пребывания больного в горизонтальном положении (в том числе утром до подъёма с постели).

Протеинурия напряжения, обнаруживаемая после интенсивных физических нагрузок не менее чем у 20% здоровых лиц, в том числе у спортсменов, по-видимому, также доброкачественна. По механизму возникновения её считают канальцевой, обусловленной перераспределением внутрипочечного кровотока и относительной ишемией проксимальных канальцев.

При лихорадке с температурой тела 39-41 °С, особенно у детей и лиц пожилого и старческого возраста, обнаруживают так называемую лихорадочную протеинурию. Она является клубочковой, механизмы её развития не известны. Возникновение протеинурии у больного с лихорадкой иногда указывает на присоединение поражения почек; в пользу этого свидетельствуют одновременно возникающие изменения мочевого осадка (лейкоцитурия, гематурия), большие, особенно нефротические величины экскреции белков с мочой, а также артериальная гипертензия.

Протеинурия, превышающая 3 г/сут, – ключевой признак нефротического синдрома.

Протеинурия и прогрессирование хронических нефропатий

Значение протеинурии как маркера прогрессирования поражений почек во многом обусловлено механизмами токсического действия отдельных компонентов белкового ультрафильтрата на эпителиоциты проксимальных канальцев и другие структуры почечного тубулоинтерстиция. Характеристика белкового ультрафильтрата при протеинурии представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Компоненты белкового ультрафильтрата, оказывающие нефротоксическое действие

Белок	Механизм действия
Альбумин	<p>Увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов (моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1, RANTES*).</p> <p>Токсическое действие на эпителиоциты проксимальных канальцев (перегрузка и разрыв лизосом с высвобождением цитотоксических ферментов)</p> <p>Индукция синтеза молекул вазоконстрикции, усугубляющих гипоксию тубулоинтерстициальных структур</p> <p>Активация апоптоза эпителиоцитов проксимальных канальцев</p>
Трансферрин	<p>Индукция синтеза компонентов комплемента эпителиоцитами проксимальных канальцев</p> <p>Увеличение экспрессии провоспалительных хемокинов</p> <p>Образование реактивных кислородных радикалов</p>
Компоненты комплемента	Формирование цитотоксического МАК** (C5b-C9).

* RANTES (Regulated upon activation, normal T-lymphocyte expressed and secreted) – активируемая субстанция, экспрессируемая и секретируемая нормальными Т-лимфоцитами.

** МАК – мембраноатакующий комплекс.

Многие мезангиоциты и гладкомышечные клетки сосудов претерпевают аналогичные изменения, означающие приобретение основных свойств макрофага. В почечный тубулоинтерстиций активно мигрируют моноциты из крови, также превращающиеся в макрофаги. Белки плазмы индуцируют процессы тубулоинтерстициального воспаления и фиброза, называемые протеинурическим ремоделированием тубулоинтерстиция.

Выраженность протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция – один из основных факторов, определяющих скорость прогрессирования почечной недостаточности при хронических нефропатиях. Зависимость увеличения концентрации сывороточного креатинина от величины протеинурии и распространённости тубулоинтерстициального фиброза неоднократно продемонстрирована для различных форм хронического гломерулонефрита и амилоидоза почек.

Классификация протеинурии

По содержанию в плазме и моче определённых белков условно выделяют следующие типы протеинурии:

- селективная;
- неселективная.

По локализации:

- клубочковая;
- канальцевая.

По этиологии:

- протеинурия «переполнения»;
- функциональная протеинурия;
- ортостатическая;

- идиопатическая;
- протеинурия напряжения;
- лихорадочная протеинурия.

Симптомы протеинурии

Протеинурия, как правило, выступает признаком заболеваний почек. Высокая («большая») протеинурия также рассматривается как маркер тяжести и активности поражения почек.

Диагностика протеинурии

Лабораторная диагностика протеинурии

При количественном определении показателя экскреции белков с мочой в диапазоне величин, не превышающих 1 г/сут, пирогаллоловый метод имеет преимущества по чувствительности перед более распространённым сульфосалициловым.

Типы протеинурии дифференцируют с помощью определения отдельных белковых фракций в моче биохимическим и иммуногистохимическим методами.

Ортостатическая протеинурия подтверждается результатами специальной пробы: мочу собирают утром перед вставанием с постели, затем после пребывания в вертикальном положении (желательно после ходьбы с гиперлордозом) в течение 1-2 ч. Увеличение экскреции белков с мочой только во второй порции подтверждает ортостатическую протеинурию.

Дифференциальная диагностика протеинурии

Экскреция белков с мочой достигает значительных величин (более 3 г/сут) при хроническом и, реже, остром гломерулонефрите, гломерулонефрите при системных заболеваниях (системная красная волчанка, пурпура Шёнлейна-Геноха), поражении почек при подостром инфекционном эндокардите и парапротеинемиях (множественная миелома,

смешанная криоглобулинемия), тромбозе почечных вен, а также при диабетической нефропатии.

Умеренную, в том числе «следовую» (менее 1 г/сут) протеинурию обнаруживают не только у больных хроническим гломерулонефритом, брайтовым или в рамках системных заболеваний, но и при сосудистых нефропатиях, в том числе поражении почек при эссенциальной артериальной гипертензии, узелковом полиартериите и атеросклеротическом стенозе почечных артерий (ишемической болезни почек).

Важны сопутствующие протеинурии изменения мочевого осадка и функции почек. При большинстве хронических нефропатий протеинурия, как правило, сочетается с эритроцитурией. Изолированный характер протеинурии, нередко нефротической, свойствен тромбозу почечных вен и, особенно, амилоидозу почек. Сохранение значительной экскреции белков с мочой при стойком или быстро нарастающем ухудшении функции почек характерно для амилоидоза почек, а также для диабетической нефропатии.

Наличие микроальбуминурии у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов с эссенциальной артериальной гипертензией достоверно указывает на развитие поражения почек.

Лечение протеинурии

Лечение протеинурии основано на выраженности нефропротекторного действия большинства препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, статины, блокаторы кальциевых каналов), что обусловлено именно их антипротеинурическим действием. Воздействие на протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – один из наиболее эффективных способов, тормозящих прогрессирование хронической почечной недостаточности («Нефропротективная стратегия»).

Какой прогноз имеет протеинурия?

Важна динамика экскреции белков с мочой при назначении патогенетической терапии. Относительно быстрое уменьшение протеинурии рассматривают как благоприятный прогностический признак.

Своевременная диагностика и лечение протеинурии позволяют в большинстве случаев предупредить или, по крайней мере, уменьшить темп прогрессирования большинства хронических нефропатий.

Микроальбуминурию рассматривают в качестве маркера генерализованной дисфункции эндотелия, что свидетельствует о значительном ухудшении не только почечного прогноза, но и о повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у лиц, не страдающих нарушениями углеводного обмена.

Контрольные вопросы:

1. Какова в норме концентрация белка в моче?
2. Дайте определение термину «белки Бенс-Джонса».
3. Дайте характеристику протеинуриям.
4. Приведите современную классификацию протеинурий
5. Какие существуют отличия между селективной и неселективной протеинуриями?

Тестовые задания

1.ПОВЫШЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТИ КРОВИ
ВЫЗЫВАЕТ

- 1) плазмин
- 2) гепарин
- 3) фактор XIIa
- 4) фибриноген

2.МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЮ ВЫЗЫВАЕТ

- 1) низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе;
- 2) отравление угарным газом;
- 3) отравление окислителями;
- 4) низкая активность карбоангидридазы.

Для каждого вопроса, пронумерованного цифрой, подберите соответствующий ответ, обозначенный буквенным индексом. Один и тот же ответ может быть использован несколько раз.

3.НОРМАЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ 1) НОВОРОЖДЕННОГО 2) РЕБЁНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОД 3) ВЗРОСЛОГО ЧЕЛОВЕКА

1. 60-80 г/л
2. 47-65 г/л
3. 65-85 г/л

4.ТРАНСПОРТНЫЙ БЕЛОК ПЛАЗМЫ КРОВИ 1)ТРАНСФЕРРИН 2)ЦЕРУЛОПЛАЗМИН 3)АЛЬБУМИН 4)ТРАНСКОРТИН 5)ГАПТОГЛОБИН ТРАНСПОРТИРУЕТ

1. Гемоглобин
2. Fe^{2+}
3. Cu^{+}
4. Билирубин
5. Кортизол

Выберите несколько правильных ответов.

5. ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЙ

1. Систематические кровопотери
2. Беременность
3. Врожденная недостаточность трансферрина
4. Операции на желудочно-кишечном тракте
5. Однообразное питание

6. ФЕРМЕНТЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ИНАКТИВАЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

1. Глутатионпероксидаза
2. Каталаза

3. Супероксиддисмутаза
4. Глутаматдегидрогеназа
5. Цитохромоксидаза

Эталоны ответов на задания для контроля исходного уровня знаний

1.- 2); 2.-3); 3. – 1)Б, 2)А, 3)Б;

4. – 1)Б, 2)В, 3)Г, 4)Д, 5)А

5.- 1), 2), 3), 4), 5);

6.- 1), 2), 3)

Биохимия мочи

Для каждого вопроса выберите правильный ответ

1. ПЛОТНОСТЬ МОЧИ В НОРМЕ (г/см³)

1. А. 1,00-1,010
2. В. 1,026-1,030
3. Б. 1,015-1,025
4. Г. 1,031-1,040

2. БИЛИРУБИН В МОЧЕ БЫВАЕТ ПРИ

1. «Физиологической» желтухе новорожденных
2. Гемолитической желтухе.
3. Обтурационной (подпеченочной) желтухе
4. Печеночно-клеточной желтухе.

3. НАЙДИТЕ СООТВЕТСТВИЕ : А. 125 мл/мин Б. 350 мл/мин В. 1300 мл/мин

- 1) Скорость почечного кровотока
- 2) Скорость клубочковой фильтрации
- 3) Транспорт-максимум глюкозы
- 4) Клиренс инулина
- 5) Клиренс диодраста (рентгеноконтрастного вещества)

4. НАЙДИТЕ СООТВЕТСТВИЕ: А. СОДЕРЖИТСЯ В МОЧЕ ВЗРОСЛЫХ В НОРМЕ Б. ПОЯВЛЯЕТСЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ В. ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ В МОЧЕ

ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА Г. ПОЯВЛЯЕТСЯ ПРИ БОЛЬШОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

1. Мочевина
2. Креатин
3. Глюкоза
4. Альбумин
5. Ca²⁺
6. Уробилин
7. Креатинин

Эталоны ответов на тесты контроля исходного уровня знаний

1.- 2);

2.- 3), 4)

3.- 1)В; 2)А; 3)Б; 4)А; 5)В.

4.- 1)А,Б; 2)Б,В; 3)Б, 4)Б, Г; 5)А,В, 6)Б, 7)А,В

Ситуационные задачи

Задача 1. В крови больного обнаружены патологические белки, не существующие в нормальных условиях. Как называется это состояние? О каком заболевании свидетельствует появление миеломных белков?

Ответ. Появление в плазме крови «патологических белков» называют парапротеинемией, с ней часто связано увеличение общего содержания белков до 100-160 г/л. Так, у больных миеломной болезнью в сыворотке крови появляются специфические миеломные белки (тяжелые или легкие цепи иммуноглобулинов). Они могут преодолевать почечный барьер и появляются в моче, при этом их называют белковыми телами Бенс-Джонса.

Задача 2. Дикумарол и варфарин являются структурными аналогами витамина К и применяются в клинике как антикоагулянты для профилактики тромбозов. Почему эти лекарства не влияют на свертывание крови *in vitro* (в пробирке)? При ответе: а) укажите, коферментом какого фермента является витамин К; б) перечислите плазменные факторы свертывания крови, в посттрансляционной модификации которых принимает участие витамин К.

Подготовьте к предстоящему занятию протокол лабораторных работ: выпишите кратко принципы методов и техники их выполнения, показатели нормы, оставляя место для расчетов и выводов.

Ответ. Поступивший в организм витамин К (нафтохинон) восстанавливается в печени НАДФН-зависимой витамин К-редуктазой с образованием дигидрохинона витамина К, служащего коферментом глутамат-карбоксилазы, катализирующей карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в проферментах прокоагулянтного пути (фФ. II, VII, IX, X) в γ -карбоксиглутаминовую. Остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты в факторах IIa, VIIa, IXa, Xa обеспечивают их взаимодействие посредством Ca^{2+} с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран и другими белками. Факторы VIIa и IXa участвуют в превращении фX→фXa(Iфаза), фXa – в превращении фII→фIIa, а последний – в III фазе (образовании фибрина). Таким образом, витамин К необходим для созревания некоторых плазменных факторов свертывания крови в печени и непосредственного участия в процессах гемокоагуляции не принимает и, следовательно, его структурные аналоги дикумарол и варфарин не могут тормозить свертывание крови в пробирке

Задача 3. В странах Средиземноморья в пищу используют конские бобы. Однако их потребление может привести к развитию тяжелого гемолиза у лиц, страдающих дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Клинически состояние таких больных выражается в бледности кожных покровов, гемоглобинурии, желтухе и тяжелой форме анемии в течение 24–48 часов после употребления конских бобов в пищу. Конские бобы содержат гликозид вицин и изоурамил, которые, как считается, разрушают глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу. Такая патология имеет название «фавизм».

Объясните молекулярную основу гемолиза при данной патологии.

Для этого:

а) представьте метаболический путь в эритроцитах, в котором участвует глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа;

б) опишите, как в норме нейтрализуются активные формы кислорода (АФК) в эритроцитах и последствия воздействия АФК на клетку?

Ответ.

а) Пентозофосфатный способ превращения глюкозы происходит в цитозоле клеток и выполняет следующие основные функции:

- образование NADPH;
- источник рибозо-5-фосфата для синтеза нуклеотидов.

Задача 4. В результате дегенеративного процесса поражен юкстагломерулярный аппарат петли Генле и приносящих артериол. Какие изменения и почему могут возникнуть в водно-солевом обмене?

Ответ. Юкстагломерулярный аппарат петли Генле контролирует концентрацию ионов натрия в почечной ткани и побуждает синтез ренина при снижении концентрации ионов натрия. Ренин, в свою очередь, катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин, стимулирующий продукцию альдостерона. Альдостерон обеспечивает задержку ионов натрия путем ускорения его реабсорбции в почечных канальцах. При поражении юкстагломерулярного аппарата петли Генле потери Na^+ увеличиваются, что приведет к росту диуреза и компенсаторной гиперкалиемии.

Задача 5. К врачу обратился пациент с жалобами на сухость во рту, постоянную жажду, выделение больших количеств мочи. При исследовании мочи было установлено: суточный диурез - 4,5 л; цвет – слабо-желтый; запах – отсутствует; pH 5; прозрачность – прозрачная; удельный вес (плотность) – 1,006. Патологические компоненты – отсутствуют. Для какого заболевания характерны указанные изменения в моче и клинические симптомы?

Подготовьте к предстоящему занятию протокол лабораторных работ: выпишите кратко принципы методов и техники их выполнения, показатели нормы, оставляя место для расчетов и выводов.

Ответ. Олигоурия, жажда, выраженный диурез, моча с низким удельным весом (низкой плотностью) характерны для несахарного диабета, развивающегося при недостаточной продукции вазопрессина (антидиуретического гормона).

Задача 6. Препарат «Каптоприл» служит ингибитором карбоксидипептидилпептидазы. Каптоприл оказывает гипотензивное, вазодилатирующее действие, поэтому его часто назначают при артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности. Объясните механизм снижения артериального давления при использовании каптоприла.

Для ответа:

а) опишите реакцию, катализируемую карбоксидипептидилпептидазой, укажите другое название этого фермента, класс, к которому он относится;

б) назовите гормоны, синтез которых снижается при приеме каптоприла;

в) укажите места их синтеза, клетки – мишени, механизм передачи сигнала в клетки (изобразите схематично) и процессы, на которые действует каждый из этих гормонов.

Ответ:

а) Карбокси-дипептидилпептидаза катализирует реакцию превращения ангиотензина I в ангиотензин II, поэтому этот фермент еще называют ангиотензинпревращающим (АПФ). Он относится к классу гидролаз. Его субстратом служит ангиотензин I- декапептид, с С-конца которого удаляются 2 аминокислоты частичным протеолизом, в результате чего образуется функционально активный ангиотензин II.

б) При ингибировании карбокси-дипептидилпептидазы нарушается синтез ангиотензина II, который стимулирует синтез и секрецию альдостерона.

в) Ангиотензин II образуется из ангиотензина I, который является продуктом частичного протеолиза ангиотензиногена – глобулина плазмы крови, вырабатываемого печенью. Ангиотензин II действует на рецепторы клеток клубочковой зоны коры надпочечников и гладких миоцитов сосудов через инозитолфосфатную систему.

Темы аналитических обзоров

1. Биохимические основы адгезии и агрегации тромбоцитов.
2. Молекулярные механизмы противосвертывающего действия аспирина.
3. Система гепарин – антитромбины, их физиологическая роль.
4. Система фибринолиза. Механизмы регуляции фибринолиза.
5. Желтухи: причины, нарушения пигментного обмена, дифференциальная диагностика.
6. Иммуноглобулины – антитела. Особенности образования комплекса антиген-антитело.
7. Роль печени в обмене липидов. Липоидоз печени.
8. Искусственная печень.
9. Биохимические изменения при тяжелых поражениях печени.

10. Роль печени в превращениях ксенобиотиков. Пробы на детоксикационную функцию печени.
11. Полихлорированные диоксины: токсичность, биологический эффект, метаболизм.
12. Метаболизм и особенности токсического действия хлорорганических пестицидов. Пути их детоксикации.
13. Афлотоксины.
14. Оксид азота (II): механизм образования, биологические функции.
15. Витамины – антиоксиданты.
16. Перекисное окисление липидов и патология мембран.
17. Современные представления о биохимических особенностях памяти.
18. Физиологически активные пептиды мозга.
19. Диагностическая ценность биохимических исследований при инфаркте миокарда.
20. Биохимические основы утомления мышц. Проблема обезвреживания аммиака и выведения лактата из мышечной ткани.
21. Особенности состава и строения коллагена.
22. Гликозаминогликаны: состав, строение, функции.
23. Мукополисахаридозы: патогенез, клинические проявления.
24. Биосинтез коллагена. Нарушение биосинтеза коллагена при некоторых заболеваниях.
25. Неколлагеновые белки межклеточного матрикса соединительной ткани. Структура, биологическая роль.
26. Остеопороз как проявление дефицита половых гормонов.

Список рекомендованной литературы

Основная:

Березов, Т.Т. Биологическая химия [Текст]/
Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – М., 2004. – 748 с.

Камышников, В.С. Карманный справочник по диагностическим тестам [Текст]/ В.С. Камышников. – М.:МЕДпресс-информ, 2004. – 464 с.

Камышников, В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили [Текст]/ В.С. Камышников – М.:МЕДпресс-информ, 2007. – 320 с.

Кольман, Я. Наглядная биохимия [Текст]/Я.Кольман, К.Г.Рем–М.: Мир, 2004. – 496 с.

Марк, Х. Б. The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение [Текст]/ Х. Б. Марк; пер. с англ. под ред. А. Г. Чучалин. – М.:Литтерра, 2011. – 3695 с.

Мари, Р. Биохимия человека: в 2-х томах [Текст]/ Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – Москва: Мир, 2004. – Т. 1. – 381 с.

Мари, Р. Биохимия человека: в 2-х томах [Текст]/ Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. – Москва: Мир, 2004. – Т. 2. – 414 с.

Николаев, А.Я. Биологическая химия [Текст]/ А.Я. Николаев. – 3-е изд, перераб. и доп. – М. : Мед. информ. агентство, 2007. – 568 с.

Подзолков, В.И. Внутренние болезни: руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учеб. пособие [Текст]/ В.И. Подзолков. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2010. – 640 с.

Северин, Е.С. Биохимия с упражнениями и задачами [Текст]/ Е.С. Северин.– М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 609 с

Северин, Е.С. Биохимия тесты и задачи: учебное пособие для студентов медвузов [Текст]/ под ред. Чл.корр. РАН, проф. Е.С. Северина.– ВЕДИ. – М., 2004. – 368 с.

Северин, Е.С. Биологическая химия [Текст]/ Е.С. Северин - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2013. - 768 с.

Тиц, Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам [Текст]/ Н.У. Тиц. – М.: Юнимед-пресс, 2003. – 960 с.

Дополнительная:

Аблаев, Н.Р. Биохимия в схемах и рисунках [Текст]/ Н.Р. Аблаев. – Алматы : НИЦ Гылым, 2001. – 287 с.

Адекенова, С.М. Биохимия в вопросах и ответах [Текст]/ С.М. Адекенова. – М.: Астана, 2003. – 288 с.

Виноградов, А. В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней [Текст]/ А. В. Виноградов. – Медицинское информационное агентство, 2009. – 912 с.

Плешкова, С.М. Учебное пособие для самостоятельной подготовки студентов по биохимии, 3 том [Текст]/ С.М.Плешкова, С.А. Абитаева и соавт.– М.: Алматы, 2009. – 344 с.

Рис, П. Д. 100 клинических разборов. Внутренние болезни. 100 Cases in Clinical Medicine [Текст]/ Под ред. П. Джон Рис, Джеймс Паттисон, Гуин Вильямс. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 320с.

Шулутко, Б. И. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней. 5-е изд. [Текст]/ Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко. – Медкнига ЭЛБИ-СПб, Ренкор, 2009. – 704 с.

www.tdmu.edu.ua: Тубулоинтерстициальный нефрит и амилоидоз почек

СОДЕРЖАНИЕ

Белки плазмы крови.....	3
Альбумин.....	9
Типы протеинограмм.....	12
Электрофорез белков.....	17
Парапротеины.....	23
Белки мочи.....	27
Протеинурии.....	30
Селективная протеинурия и ее клиническое значение.....	33
Тестовые задания.....	45
Ситуационные задачи.....	48
Темы аналитических обзоров.....	51
Список рекомендованной литературы.....	52