

**ГБОУ ВПО УГМА
Минздравсоцразвития РФ
Кафедра биохимии**

**Лекция 2
«КЛИНИЧЕСКАЯ (ВОЗРАСТНАЯ)
БИОХИМИЯ»**

Электив, 2 курс ОЛД, ОП

**Лектор д.м.н. проф. Мещанинов В.
Н.**

2012

Клиническая биохимия

- дисциплина, изучающая основы биохимической лабораторной диагностики, патохимии и терапии заболеваний
- Клиническая энзимология – дисциплина, изучающая основы энзимодиагностики, ферментопатии и использование ферментов или их ингибиторов для лечения заболеваний

Структура дисциплины «Клиническая биохимия»

- Клиническая лабораторная биохимическая диагностика возраст-зависимых заболеваний
- Патохимия возраст-зависимых заболеваний
- Биохимические основы терапии возраст-зависимых заболеваний

Структура дисциплины «Клиническая ЭНЗИМОЛОГИЯ»

- 1. энзимодиагностика
- 2. энзимопатологии
- 3. энзимотерапия

ВВЕДЕНИЕ

- Болезнь = заболевание = нозология = нозологическая единица – состояние организма, возникающее в результате воздействия повреждающего агента, характеризующееся нарушением физиологических функций и морфологических структур на основе измененного обмена веществ, снижением адаптивных возможностей, трудоспособности и увеличением вероятности смерти пациента

План изучения заболевания

- 1. Название и учебное определение
- 2. Эпидемиология (частота встречаемости)
- 3. Этиология (причины и условия)
- 4. Патогенез – механизм развития болезни (патохимия - на каф. биохимии)
- 5. Клиника (кратко на каф. биохимии)
- 6. Осложнения (редко на каф. биохимии)
- 7. **ДИАГНОСТИКА = Клиническая биохимическая лабораторная диагностика – НА КАФ. БИОХИМИИ**
- 8. Принципы и биохимические механизмы терапии (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая)
- 9. Профилактика (как воспитание здорового образа жизни)

Цель электива

- **соединить фундаментальные знания и умения по биохимии человека с возможностью использования их в клинической практике**

Задачи дисциплины

- **знание возрастных особенностей протекания различных видов обмена веществ в норме и при некоторых патологиях**
- **знание возрастных особенностей обмена веществ в различных органах и тканях в норме и при некоторых патологиях**
- **понимание целей и задач клинической лабораторной биохимической диагностики у пациентов в разных возрастных группах**

Задачи дисциплины

- уметь пользоваться основными референтными показателями различных видов обмена веществ крови в возрастном аспекте
- овладеть навыком связывать функции органа с обменными процессами в нем в условиях нормы и при некоторых патологиях в возрастном аспекте
- овладеть навыком обоснования биохимических механизмов прогнозирования исходов болезни и ее лечения

Знать

- **возраст-зависимые особенности референтных значений биохимических показателей и их диагностическую ценность**
- **возраст-зависимые особенности основных диагностических биохимических понятий и приемов**
- **основные метаболические возраст-зависимые особенности путей превращения углеводов, липидов, белков, нуклеиновых кислот и минеральных в-в в условиях нормы и их патохимии в условиях болезни**
- **основные возраст-зависимые особенности биохимических механизмов саногенеза (выздоровления)**

Уметь

1. Оценивать отклонения в показателях обмена веществ и связывать это с возрастными особенностями физиологических функций
2. Оценивать возрастные особенности метаболической ситуации в условиях нормы и при патологии
3. Обосновывать на биохимическом уровне возрастные особенности механизма исхода болезни и лечебных воздействий

Владеть

1. Навыком постановки предварительного диагноза на основании результатов биохимических исследований биологических жидкостей организма человека.

2. Навыком конструирования возраст-зависимых метаболических ситуаций в условиях нормы и патологии

3. Навыком прогнозирования и мониторинга на биохимическом уровне течения, прогноза и исхода болезни, а также механизма действия лечебных факторов

1. Клиническая биохимическая лабораторная диагностика

- исследование *in vitro* биоматериала человеческого организма, основанное на использовании биохимических молекулярно-биологических, генетических, методов, сопоставления результатов этих методов с клиническими данными и формулирования лабораторного заключения.

- В Российской Федерации термином **клиническая лабораторная диагностика** официально обозначается научная медицинская специальность (шифр 14.00.46) и соотв. медицинская специальность

КОНЦЕПЦИЯ
Развития службы клинической
лабораторной диагностики
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
на 2003 — 2010 гг.

**(основное содержание по разделу
«биохимия»)**

стратегические направления

- Совершенствование методов клинической лабораторной диагностики и повышение качества лабораторных исследований на базе внедрения новой лабораторной техники и технологий.
- Замена трудоемких ручных методов на автоматизированные, выполняемые на биохимических анализаторах, информатизация и интеграция на основе развития компьютерных технологий.

стратегические направления

- Переход медицинских диагностических технологий на объективные количественные методы исследований, внедрение протоколов лечения и стандартов диагностики.
- Разработка комплекса мер по управлению качеством лабораторных исследований
- Контроль за лечением с использованием лабораторных данных, внедрение технологий лекарственного мониторинга и скрининговых лабораторных программ.

стратегические направления

- Использование при терапии молекулярно-генетических методов, требующих постоянного лабораторного контроля.
- Интеграция лабораторной диагностики с другими медицинскими дисциплинами

стратегические направления

- Улучшение знаний врачей клинических специальностей в области клинической лабораторной диагностики
- Использование лабораторного заключения в качестве окончательного медицинского диагноза (в перспективе)

В наст. время существует только в морфологии

Общие направления развития клинической биохимической лабораторной диагностики

- **1.** развитие компьютерных технологий для формирования электронных сетей (телеконсультации, телеконференции, интраоперационная диагностика, экспертные системы и т.д.).
- **2.** использование минимального числа наиболее информативных для данного конкретного случая исследований. (Избыточная информация не всегда способствует рациональному лечению больных, она может увести в сторону от лечения основного заболевания).

Общие направления развития клинической биохимической лабораторной диагностики

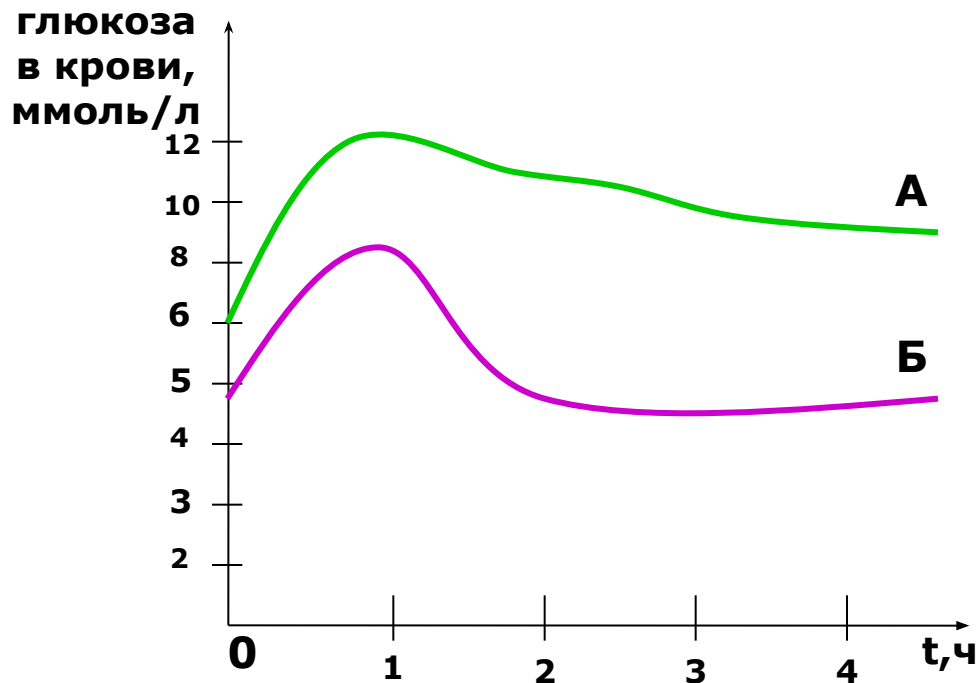
3. сокращение сложных исследований, нагрузочных проб, обременительных для больных и персонала, и чреватых риском осложнений или побочных эффектов.

4. ускорение цикла лабораторного обследования пациентов, особенно в отделениях экспресс диагностики.

Использование методологии комплексного обследования на базе интегрированных систем лабораторного анализа.

Нагрузочная проба (пример)

1. Определение глюкозы в крови (натощак);
2. Определение глюкозы в моче;
3. Определение толерантности к глюкозе.



**А- сахарный диабет;
Б- здоровый человек;**

Формула трёх «П»:
Полиурия (до 10-12 л/д)
Полифагия Полидипсия

Общие направления развития клинической биохимической лабораторной диагностики

5. централизация лабораторных исследований.
6. специализация лабораторных исследований.
7. приближение лабораторной диагностики к пациенту. Развитие прикроватной диагностики на основе чиповых технологий.

Общие направления развития клинической биохимической лабораторной диагностики

8. управление качеством клинических лабораторных исследований.

9. стандартизация лабораторных исследований на базе стандартизованного оборудования, методов, заключений

1. ЛАБОРАТОРНАЯ БИОХИМИЧЕСКАЯ ЭНЗИМОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Этапы лабораторного биохимического исследования

- 1. преаналитический
- 2. аналитический
- 3. постаналитический

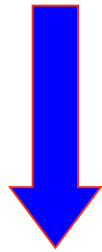
Понятие «диагностическая панель»

- - набор лаб. тестов, направленных на постановку диагноза в зависимости от механизма патологии или пораженного органа

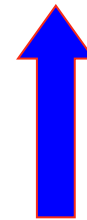
Классификация

- минимальная
- максимальная

Инсулин,
голодание



ГЛЮКОЗА



Глюкагон
адреналин
СТГ

3,5-6,6 ммоль/л (норма у
взрослых)

Референтные значения содержания глюкозы в крови

- при определении глюкозооксидазным или ортотолудиновым методом - 3,3-5,5 ммоль/л.
- методом Хагедорна-Йенсена – 3,89-6,66 ммоль/л.
- По данным ВОЗ (1980), у взрослых нормальный уровень глюкозы в плазме в цельной венозной крови – 5,6 ммоль/л и в цельной капиллярной крови – 5,6 ммоль/л.
- после 60 лет необходимо проводить коррекцию, которая составляет + 0,056 ммоль/л на каждый последующий год. У практически здоровых лиц старческого возраста - 4,4 - 8,0 ммоль/л.

Показатели в крови у детей

Показатель	Возрастная норма			Ед
	До 1 мес.	До 1 года	1-14лет	
Глюкоза	1,7-4,7	3,3-6,1		ммоль/л

Глюкоза сыворотки крови в в разные возрастные периоды в зрелом, пожилом и старческом возрасте у практически здоровых лиц (ммоль/л)

Возраст (годы)	Мужчины	Женщины
20-29	3,4-6,7	3,5-6,7
30-39	3,5-6,7	3,5-6,7
40-49	3,4-7,0	3,4-7,0
50-59	3,6-7,1	3,6-7,1
60-69	3,3-7,4	3,4-7,4
70 и более	2,9-7,5	2,9-7,5

I. Основные маркеры повреждения миокарда

- ЛДГ (лактатдегидрогеназа)
- АсАТ (аспарагиновая аминотрансфераза)
- КК (креатинкиназа)
- Соотношение ЛДГ₁/ЛДГ₂
- Изофермент КК-МВ
- Миоглобин (МГ)
- Тропонин I
- Тропонин T
- Изофермент ЛДГ₋₁
- Соотношение КК-МВ/МГ

II. Дополнительные маркеры

- Изоформы изофермента КК-МВ
- Миозин (легкие цепи)
- Миозин (тяжелые цепи)
- Гликогенфосфорилаза (ГФ);
изофермент ГФ-ВВ
- Карбоангидраза III

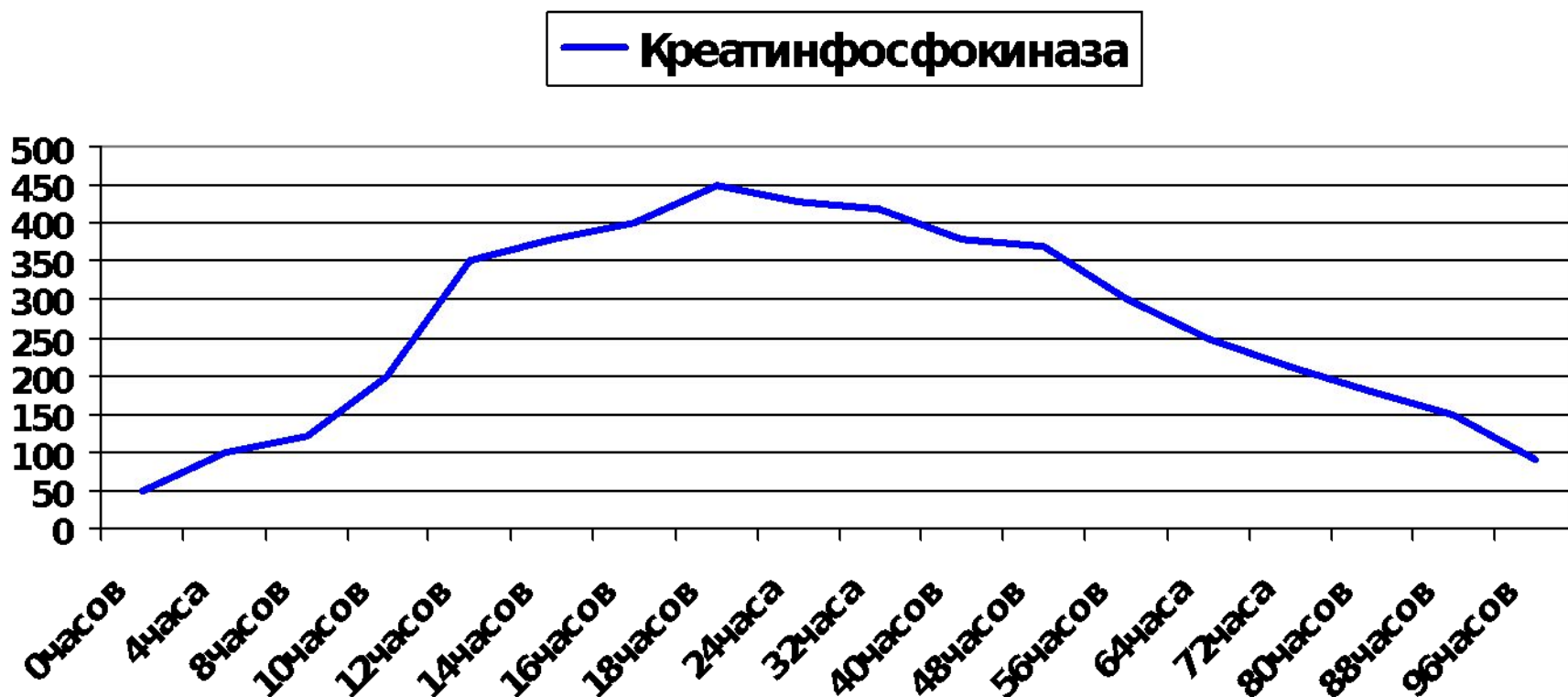
III. Разрабатываемые маркеры

- **Белок, связывающий жирные кислоты**
- **альфа-актин**

Лабораторная диагностика ОИМ

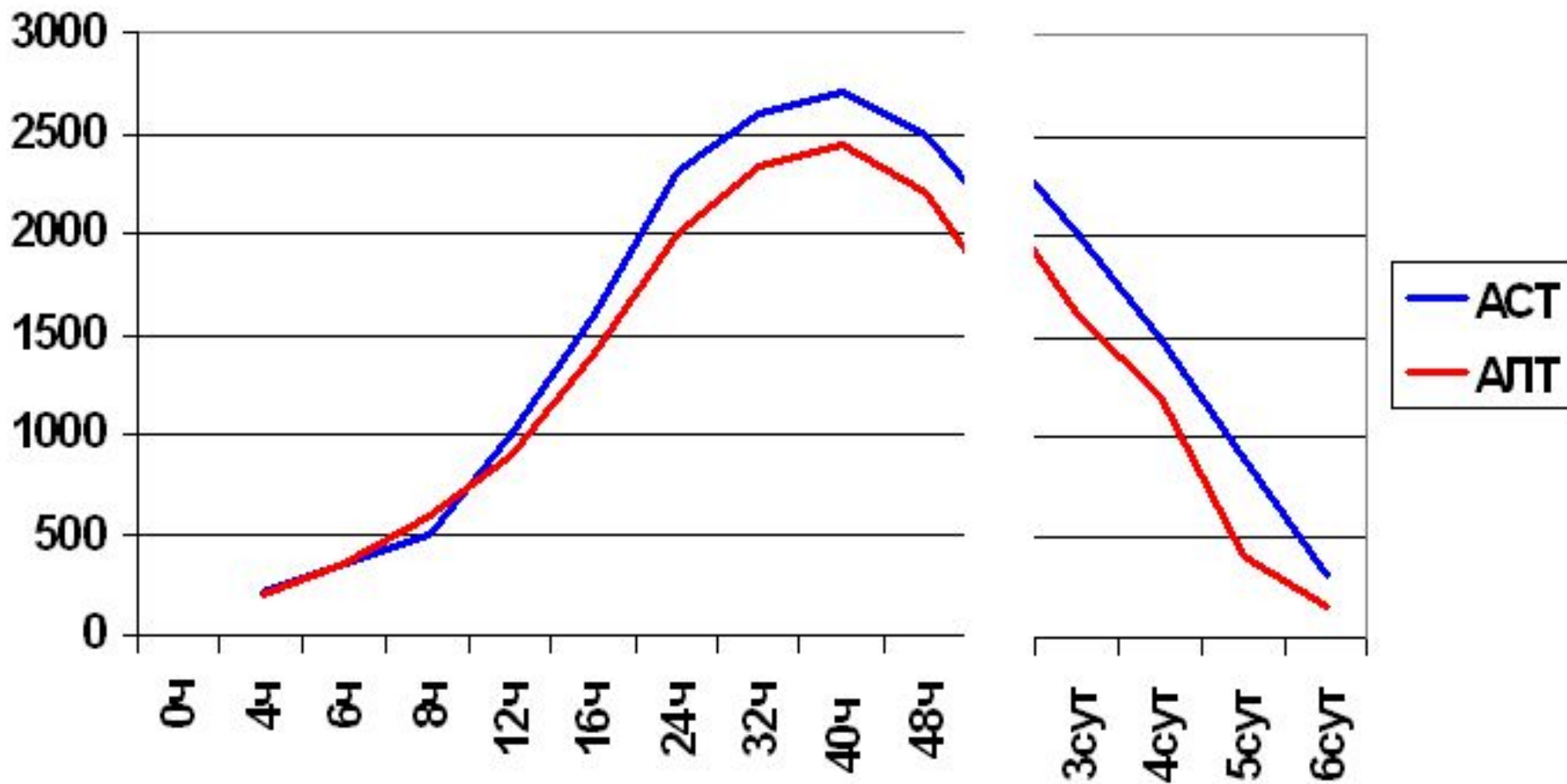
Ферменты	Время от возникновения инфаркта		Длит. Повыш. дни и кратность повышения
	Начинает нарастать	Начинает снижаться	
КФК	4-8ч	24-48ч	3-5 (в 5-10раз)
АСТ	6-8ч	24-48ч	4-6 (в 2-20раз)
АЛТ	6-8ч	24-48ч	4-6 (в 2-20раз)
ЛДГ	12-24ч	48-72ч	7-12(в10-15раз
Миоглобин	6-10ч	28-32ч	3-5
Транскетолаза	7-8ч	24-30ч	3-5(в 2-3)раза
Тропонин Т	2-3ч	14-24ч	12
Фибриноген	3-5сут	1-2неделя	2нед.
Альдолаза	2-3сут	7-9сут	2нед.
Сиалов.кисл.	1-2сут	2мес.	Несколько мес.

Норма креатинкиназа сумма — от 0 до 100 нмоль/(с.л) сыворотки;

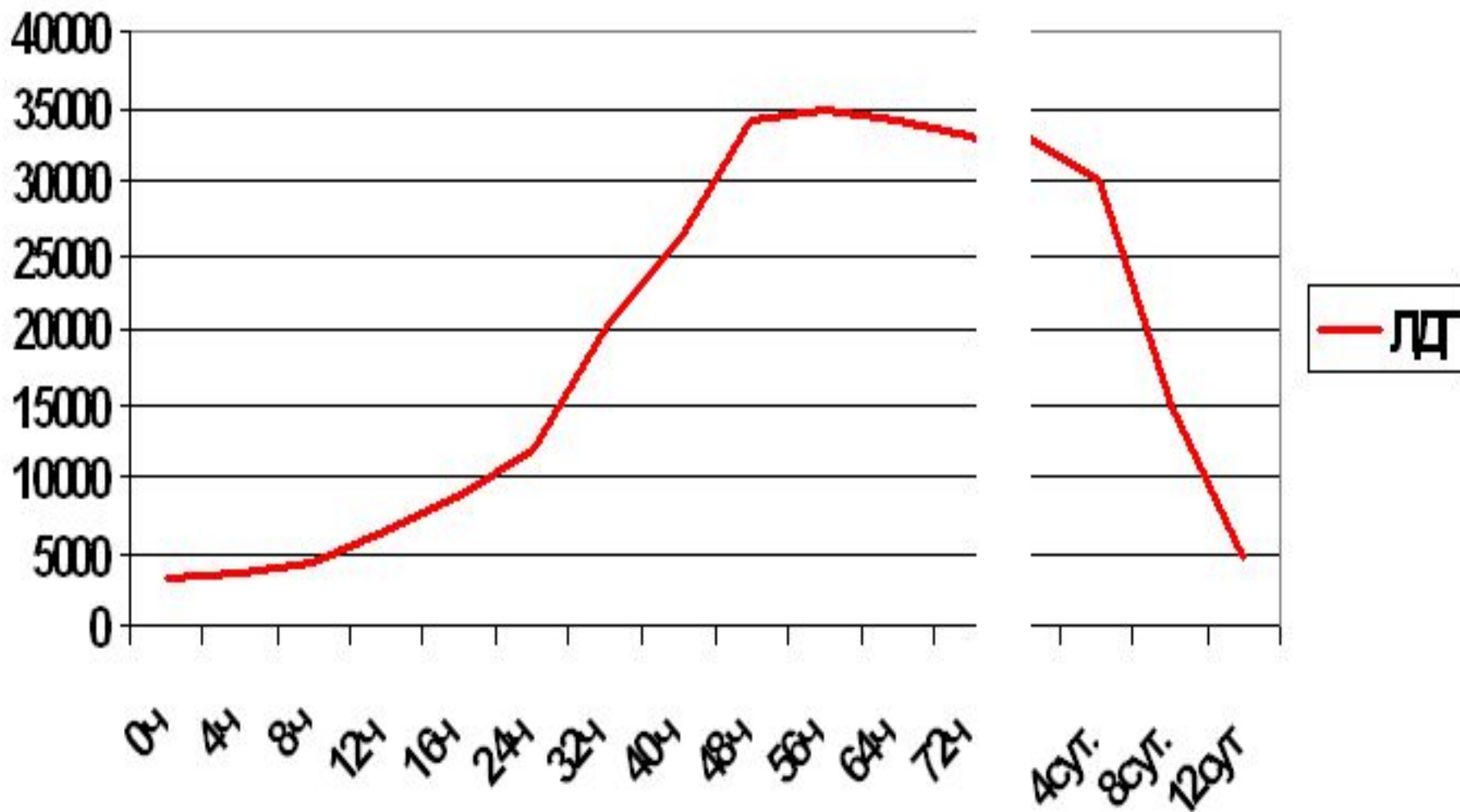


АСТ (норма) — 30-420 нмоль/(с.л.) сыворотки;

АЛТ — 30-420 нмоль/(с,л), или 2-25 Е/л сыворотки (тот и другой показатель при 30°C):

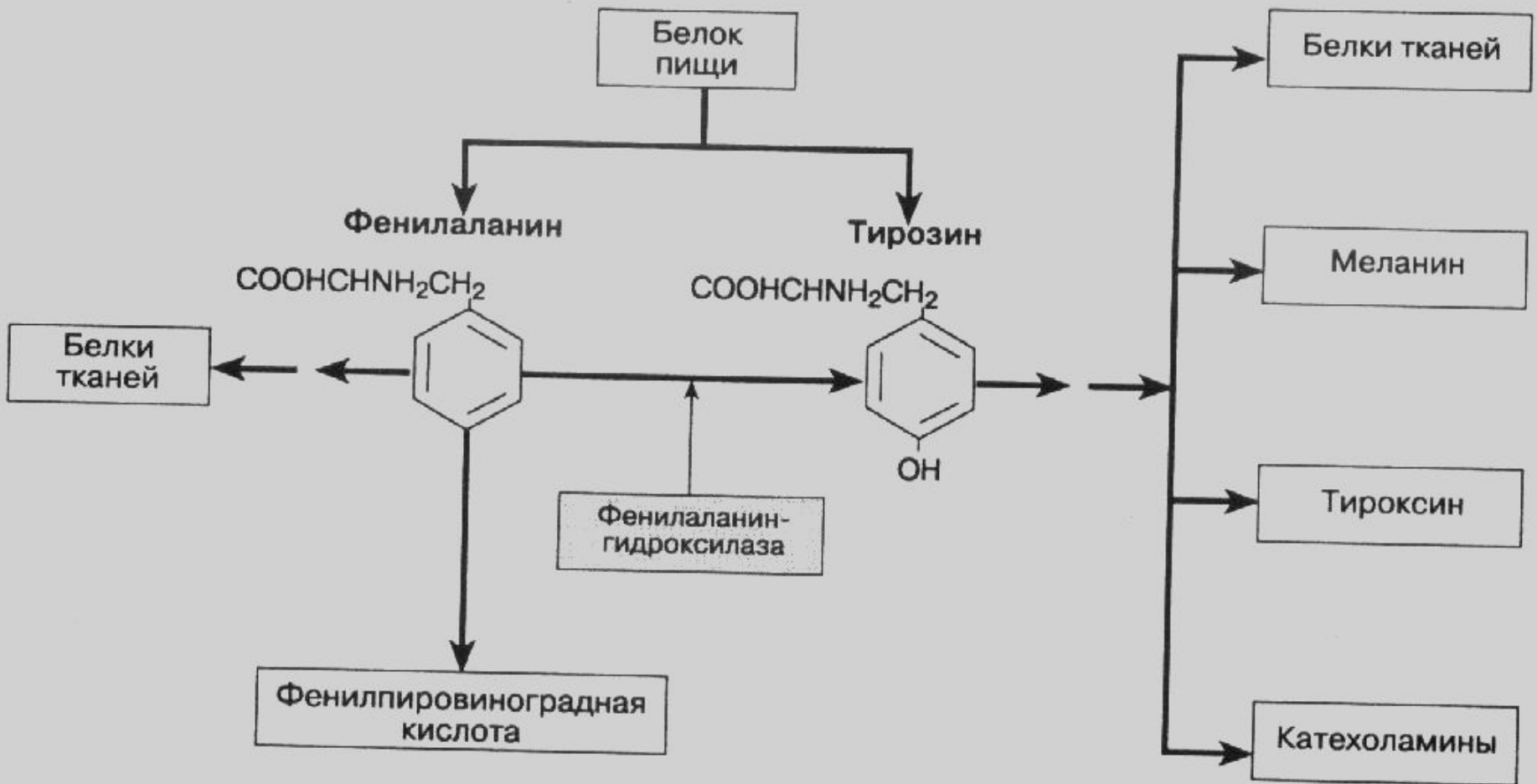


ЛДГ (сумма) — у взрослых до 3 200 нмоль/(с.л) сыворотки.



РАННИЙ МАРКЕР ОИМ

- БСЖК – белок, связывающий жирные кислоты – кинетика подобна миоглобину, повышается к 3 часу ОИМ, нормализуется к 12 - 24 часам



Фенилкетонурия – клинико-диагностическая панель

- возможный родственный брак родителей больного ребенка;
- аналогичная патология у родных или двоюродных сибсов (братьев или сестер);
- судороги, нарушение мышечного тонуса;
- экзематозные изменения кожи;
- гипопигментация волос, кожи, радужной оболочки глаз;
- «мышиный» запах мочи;

Биохимическая диагностическая панель

- повышенный уровень фенилаланина в крови > 900 мкмоль/л;
- присутствие в моче фенилпировиноградной, фенилмолочной, фенилуксусной кислот;
- положительная проба Феллинга.
- анализ наиболее частых мутаций в гене PAH (ФАГ) методом ПЦР
- генах других ферментов – PTS и QDPR и др.
- Биохимическая часть подчеркнута

Референтные возрастзависимые значения содержания фенилаланина в крови (мкмоль/л)

- в раннем возрасте 120-240
- дошкольный возраст - < 360
- у школьников - < 480
- у старшего школьного возраста < 600

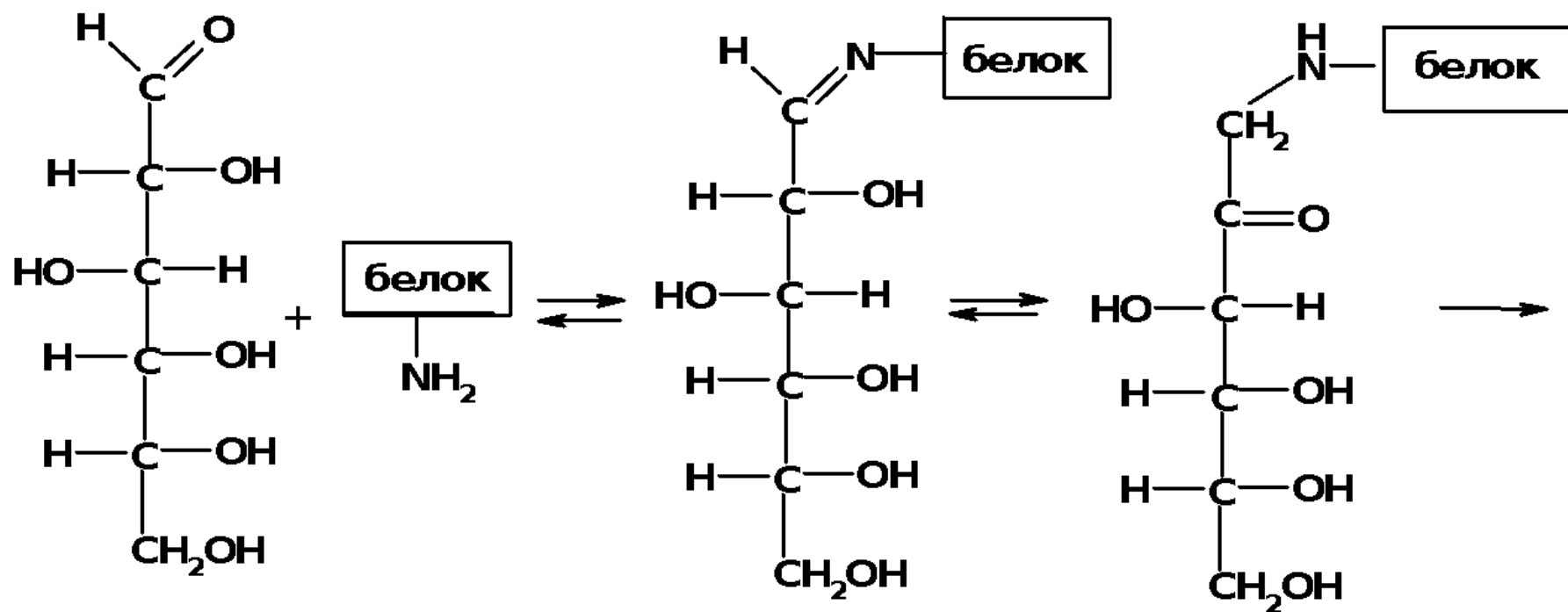
- 2. Патохимия – возрастные аспекты

- **Патохимия** - раздел общей нозологии в части патогенеза болезни, занимающийся изучением нарушенного обмена веществ (= метаболизма)
- **Общая нозология** – учение о болезни.

Патохимия гипергликемической комы

↓ инсулина □ ↓ поступление глюкозы в
миоциты и адипоциты □ ↓ уровень
глюкозы в клетках □ ↑ «энергетический
голод» ткани □ ↑ секреция
контринсулярных гормонов
(соматотропина, глюкагона, кортизола,
адреналина) □ ↑ концентрации глюкозы
до неконтролируемого уровня
(суперкомпенсация) □ нарушение ЦНС

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РЕАКЦИИ – образование продукта Амадори



продукт Амадори

↑ Гликозилирование . . .

- ...белков мембран эритроцитов □
 - ↓ эластичность клетки □
 - ↓ микроциркуляция □ ↓ время жизни эритроцитов □ ↓ кровообращения □ ангиопатии
- ...иммуноглобулинов крови □ потеря свойств □ ↓ защитных реакции организма □ инфекционные осложнения
- ...базальных мембран клубочковых капилляров почек □ утолщение □ ↓ проницаемости □ диабетическая ангио-нефропатия

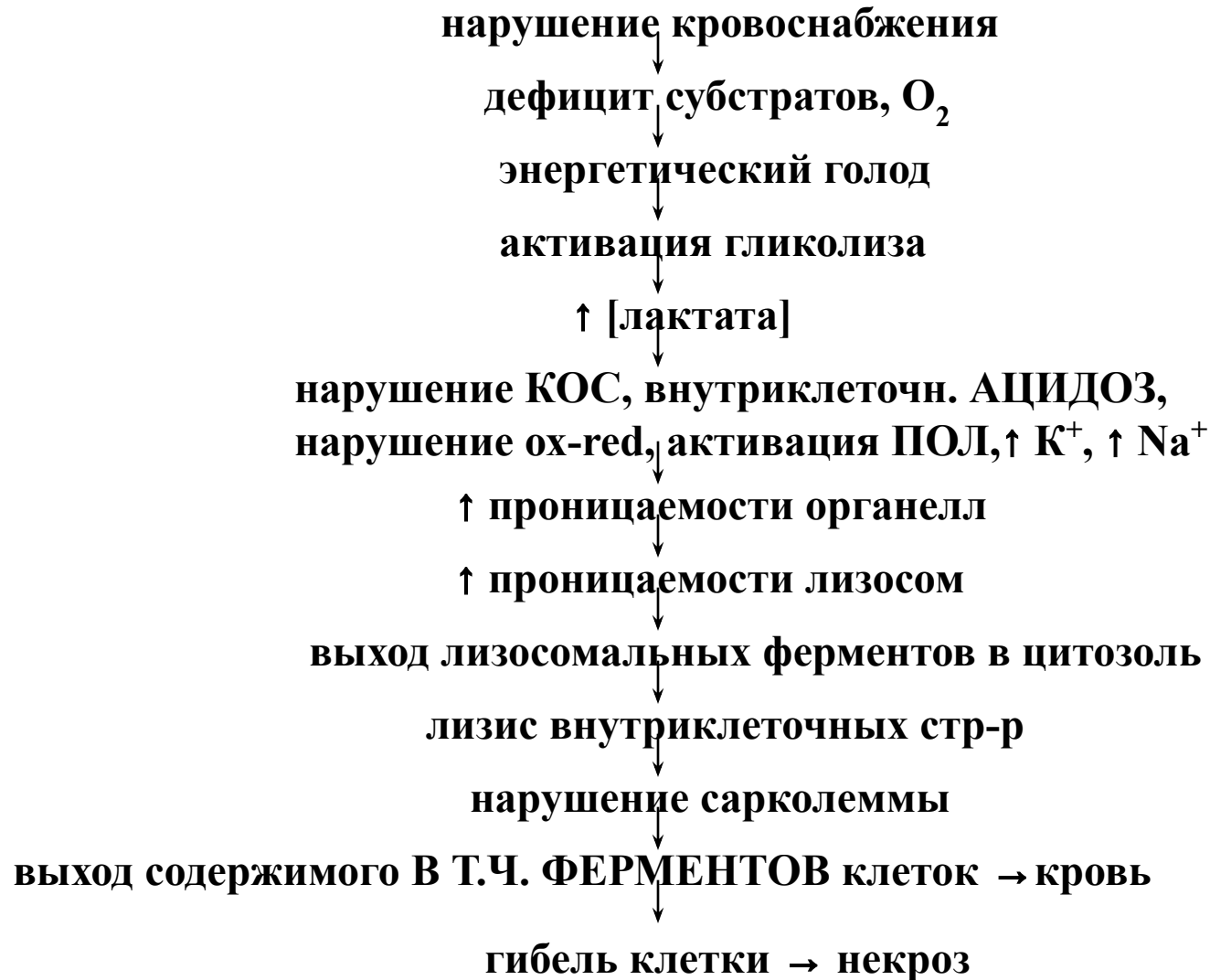
↑ Гликозилирование...

- ... коллагена соединит. ткани по остаткам лизина и оксилизина ---□ ↓ эластичности
- ... миелина ---□ дисфункции ---□ ↓ проведения нервного импульса ---□ диабетическая невропатия (энцефалопатия)
- ... белка хрусталика глаза - кристаллина ---□ катаракта
- ... инсулина ---□ ↓ связи с циторецепторами ---□ ↓ восприятия инсулина клеткой

Патохимия гипогликемической комы

↓ глюкозы □ ↓ потребления кислорода
клетками ЦНС при достаточном
насыщении крови кислородом □ ↑
симпатоадреналовую систему □ ↑
катехоламинов и контринсулярных
гормонов - соматотропина, глюкагона,
кортизола □ функциональные □
морфологические изменения мозга (отек и
некроз).

Патобиохимия **ИНФАРКТА МИОКАРДА**



- 3. Биохимические основы прогнозирования, исходов болезни и терапии

Исходы болезни

- **Выздоровление**
- **Переход в хроническое течение**
- **Осложнение**
- **Смерть**

Виды терапии (лечения)

- **1. этиотропная -**
- **2. патогенетическая**
- **3. симптоматическая**

Этиотропная - мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира

- **рациональное питание - с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных.**
- **Ограничивается потребление жира до 25-30% от суточной нормы калорий (уменьшение поступления насыщенных жиров до 8-10% от общего количества жира, полиненасыщенных менее 10%, мононенасыщенных 15% от нормы потребления жира).**
- **Снижение потребления холестерина до 250 мг в сутки.**
- **Ограничение потребления быстроусвояемых углеводов.**
- **Введение в рацион большого количества пищевых волокон.**
- **Снижение потребления алкоголя, отказ от курения, увеличение физической активности.**

Патогенетическая терапия

- метформин улучшает чувствительность периферических тканей к инсулину.
- ↓ гиперинсулинемии.

Глюкобай – гипогликемический препарат

Глюкобай = Акарбоза

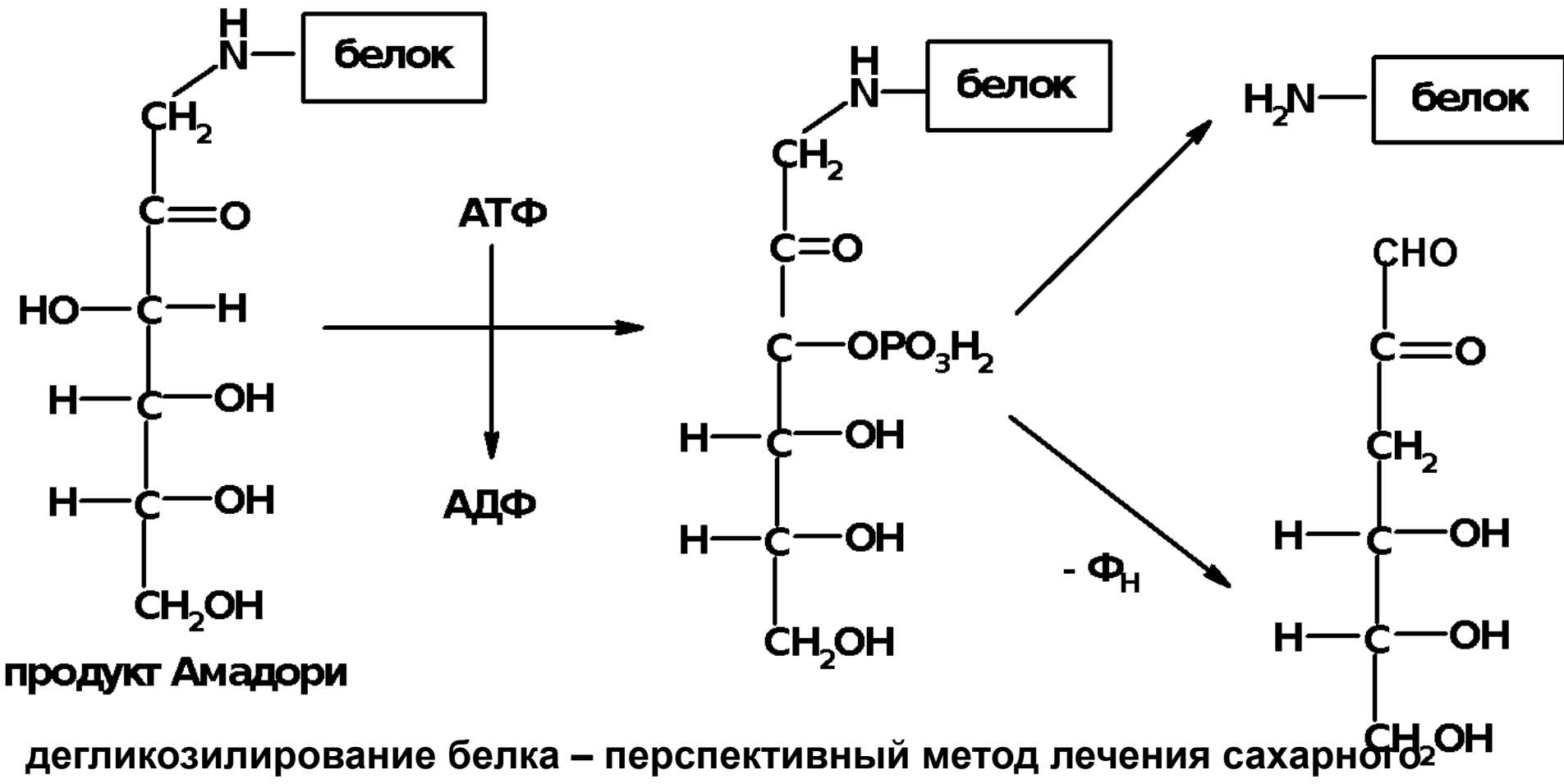


↓ альфа-глюкозидаза

↑ сложные сахара ----- □ ↓ глюкоза □

↓ всасывание в тонкой кишке □ ↓ глюкозы крови

Фермент амадориаза



продукт Амадори

дегликозилирование белка – перспективный метод лечения сахарного диабета

Гиполипидемические средства - орлистат (Ксеникал)

- ↓ липазы желудочно-кишечного тракта,
↓ расщепление и всасывание пищевых жиров.
- ↓ масса висцерально-абдоминального жира, улучшается чувствительность тканей к инсулину,
- ↓ гиперинсулинемия.

препараты для лечения атеросклероза —
ингибиторы синтеза ХС

статины (*мевакор*)



ГМГ-КоА-редуктаза ↓

Глюкоза -----.....----- □ холестерин

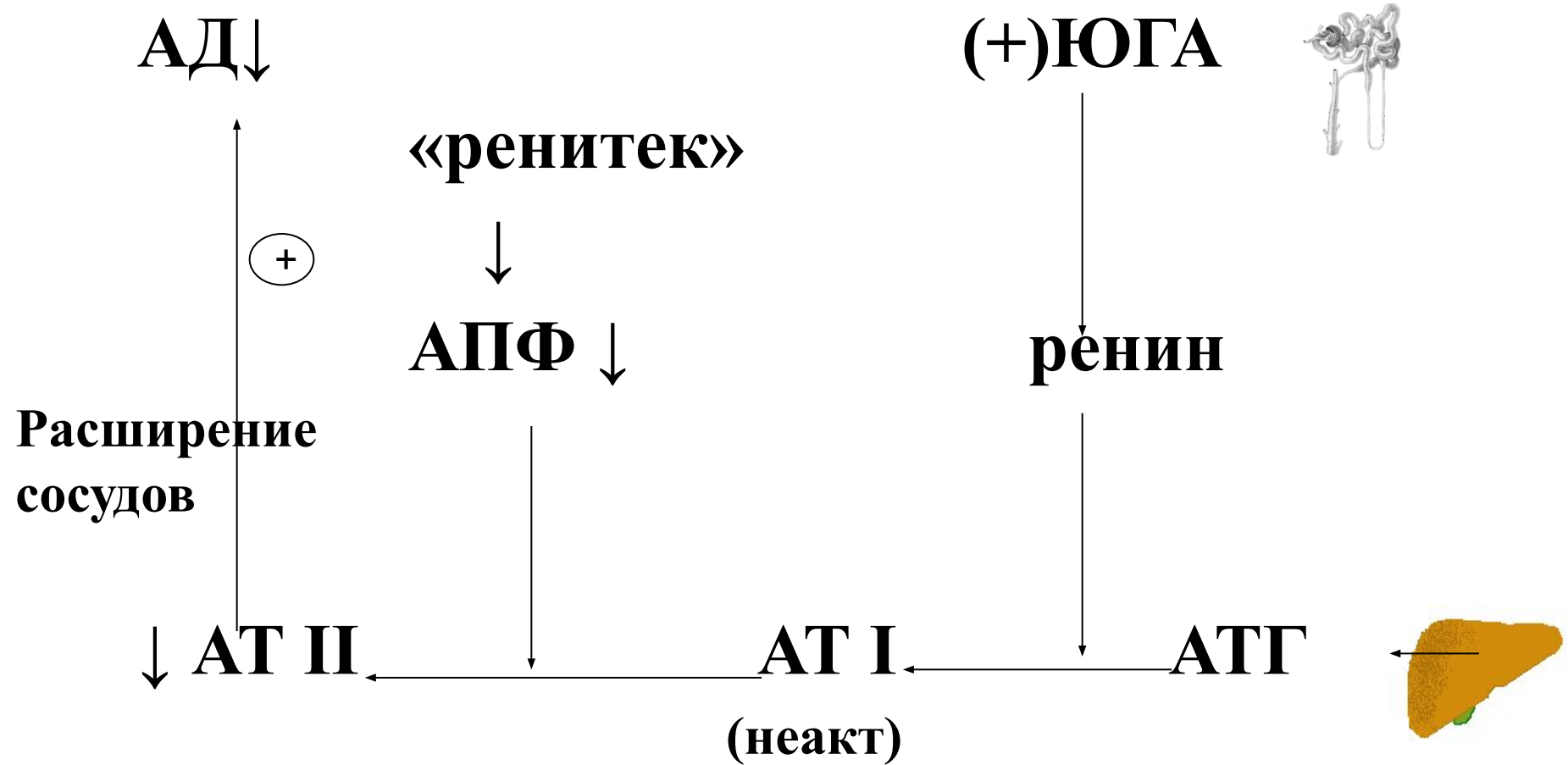


Гидроксиметилглутарил-коэнзимА-
редуктаза

Терапия гипертонической болезни

- Ингибиторы АПФ
(ангиотензинпревращающего фермента) (каптоприл, эналаприл и т.п.) вызывают расширение периферических сосудов, уменьшение нагрузки на миокард, снижение артериального давления.

Механизм снижения АД ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента при гипертонической болезни



Лечение фенилкетонурии

- белковые гидролизаты: Нофелан (Польша), Апонти (США), Лофенолак (США),
- смеси L-аминокислот, лишенные фенилаланина, но содержащие все другие незаменимые аминокислоты: Фенил-Фри (США), Тетрафен (Россия), П-АМ универсальный (Великобритания).

- Симптоматическая терапия (не рассматривается)

Спасибо за внимание !