

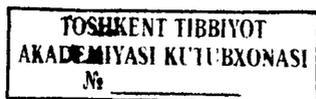
МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

---

**Абидов А.А.**

## **ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

*Рекомендуется в качестве учебника для студентов  
фармацевтических и медицинских вузов*



ТАШКЕНТ  
НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ФИЛОСОФОВ УЗБЕКИСТАНА  
2011

**UDK: 616-07(075)**  
**615:616-07(075)**  
**ББК 54.15я73**  
**A17**

**Абидов А. А.**

**Лабораторно-функциональная диагностика:** Учебник для студ. фарм. и мед. вузов / А. А. Абидов; МВиССО РУз. – Т.: Национальное общество философов Узбекистана, 2011. – 168 с.

В учебнике рассматриваются проблемы нарушения отдельных видов обмена веществ при патологических процессах в организме человека и их клиничко-лабораторная диагностика с помощью биохимических методов. Биохимические изменения при патологических процессах и их роль в развитии клинических проявлений рассматриваются на субклеточном и органном уровне и на уровне целостного организма. Дается оценка диагностической информативности биохимических показателей, их значимости при патологии и лекарственной терапии в зависимости от возраста.

Учебник подготовлен в соответствии с учебной программой и предназначен для студентов фармацевтических и медицинских вузов. Он также может использоваться в практической деятельности врачей-биохимиков.

**ISBN 978-9943-391-15-4**

**UDK: 616-07(075)**  
**615:616-07(075)**  
**ББК 54.15я73**  
**A17**

**Рецензенты:**

- Саатов Т.С.** – доктор биологических наук, академик, директор Института биохимии АН РУз
- Собирова Р.А.** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биохимии Ташкентской медицинской академии
- Алиев Х.У.** – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармации Ташкентского фармацевтического института

**ISBN 978-9943-391-15-4**

© Абидов А. А., 2011.

© Национальное общество философов Узбекистана, 2011.

## ВВЕДЕНИЕ

Клиническая биохимия как раздел биологической химии изучает изменения биохимических процессов в организме человека при патологических состояниях, а также разрабатывает методы обнаружения этих изменений в целях диагностики и прогноза заболеваний. Являясь неотъемлемой частью современной биологии и медицины, она дает материальную основу для понимания функциональной деятельности органов и тканей, координации обмена веществ, который объединяет отдельные части организма в одно целое и обеспечивает поддержание гомеостаза. Достижения биологической химии имеют большое значение для выяснения механизмов патологических процессов, вызванных различными патогенными агентами или возникающих в результате генетических дефектов. Поэтому биохимические методы исследования нашли широкое применение в клинической и экспериментальной медицине — как для изучения патогенеза патологических процессов, так и для дифференциальной диагностики и оценки эффективности применяемой терапии.

Клиническая биохимия позволяет использовать на практике фундаментальные знания в области биохимии человека. Применение новых лекарственных средств и новых методов лечения, проведение сложнейших хирургических вмешательств и реанимационных мероприятий требуют постоянного биохимического контроля. Клинико-биохимические данные и сведения о лечении, особенно медикаментозном, нужны для оценки результатов анализа, позволяющей выявлять возможную токсичность лекарственных препаратов, особенно при испытаниях новых лекарственных средств. Следовательно, задача клинической биохимии состоит в обеспечении биохимической информацией, необходимой для лечения больного.

Без лабораторных анализов не представляется возможным не только поставить клинический диагноз, но и контролировать эффективность и безопасность лекарственной терапии. Поэтому биохимические методы исследования нашли широкое применение на этапах изучения патогенеза болезненных отклонений с целью использования их результатов на практике.

К существенным факторам, меняющим достоверность лабораторных данных, относятся лекарственные препараты. Способность лекарственных препаратов влиять на различные стороны обмена веществ, особенно чувствительных к их воздействию на кровяные органы, эндокринные системы и ферменты, является одной из причин отклонений лабораторных результатов. Причем, следствием неправильного толкования лабораторных исследований является назначение необоснованной фармакотерапии для коррекции выявленных изменений, что приводит не к улучшению, а к ухудшению состояния больного. Участие фармацевта-клинициста в назначении лекарственной терапии, квалифицированное консультирование лечащего врача по вопросам метаболизма и механизма действия лекарств значительно повышают качество лечения и снижают нежелательные побочные явления.

Биохимические анализы широко используются в медицине в тех случаях, когда болезнь имеет очевидную метаболическую основу или когда биохимические изменения являются следствием заболевания. Биохимические тесты применяются для диагностики, прогноза, мониторинга и скрининга, уточняют, насколько выбранный тест соответствует той или иной задаче. Например, последовательные измерения концентрации креатинина в плазме крови при прогрессирующем заболевании почек используются для определения сроков проведения диализа. Результаты анализа могут свидетельствовать о повышенном риске развития патологических состояний, например, риск возникновения коронарной болезни сердца повышается при увеличении содержания холестерина в плазме.

Важной сферой применения биохимических анализов является контроль за течением заболевания и результатами лечения. Для этого должен быть найден соответствующий показатель, например, при сахарном диабете — концентрация глюкозы в крови. Биохимические тесты выявляют осложнения проводимого лечения (например, гипокалиемия вследствие применения диуретиков) и широко используются для скрининга возможной токсичности лекарственных препаратов.

Многие биохимические анализы могут быть выполнены с использованием как плазмы, так и сыворотки, но в некоторых случаях тип материала имеет критическое значение. Например, для электрофореза белков нужна сыворотка, а для определения активности ренина — плазма. На практике ни один метод не является идеаль-

ным, но специалист должен быть уверен, что получаемые результаты достаточно надежны. В каждом результате существует возможность некоторой неточности или аналитической погрешности. Ее степень можно оценить с помощью повторных анализов, используя один и тот же метод и образец. При этом определяют средний результат и вычисляют стандартное отклонение.

Результаты, получаемые разными методами, нельзя считать в полной мере сравнимыми. Для того чтобы сравнение результатов было убедительным, они должны быть получены одним и тем же аналитическим методом.

В настоящее время в биохимических лабораториях для обработки данных все шире используются компьютеры. Результаты лабораторных исследований могут быть представлены с помощью компьютеров, подключенных к аналитической аппаратуре. Компьютерные возможности хранения и обработки данных существенно облегчают подготовку сводных результатов, позволяющих улавливать тенденции изменений в анализах. Ненормальный результат анализа не всегда указывает на наличие патологии, так же как нормальный результат — на ее отсутствие. Однако чем более ненормален результат, т. е. чем дальше он выходит за пределы нормы, тем больше вероятность того, что это связано с патологическим процессом.

Сотрудники лаборатории, насколько это возможно, должны гарантировать правильность и точность результатов, а клиницист — оценить специфичность теста в клиническом контексте его применения.

Результаты некоторых биохимических анализов дают специфическую диагностическую информацию, но во многих случаях биохимические изменения отражают патологические процессы, которые являются общими для целого ряда заболеваний.

Знание клинико-лабораторной диагностики является необходимой составной частью профессиональной деятельности фармацевта-клинициста.

Лабораторно-функциональная диагностика как учебная дисциплина для подготовки специалистов-фармацевтов впервые вводится в учебный процесс в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автор выражает признательность доценту кафедры органической и биологической химии А.А. Жураевой за содействие при подготовке к изданию данного учебника.

## Глава 1. БИОХИМИЯ КРОВИ

### 1.1. Химический состав крови

Кровь — жидкая подвижная ткань, циркулирующая по кровеносным сосудам, осуществляющая связь организма с внешней средой и поддерживающая гомеостаз. Кровь осуществляет ряд важнейших функций, объединяющих органы в единую систему. К функциям крови относят:

*дыхательную* — перенос кислорода из легких в ткани и углекислого газа из тканей в легкие;

*трофическую* — перенос около 50 субстратов из кишечника в органы, из одного органа в другие;

*регуляторную* — транспорт гормонов и других регуляторов метаболизма к клеткам-мишеням;

*выделительную* — перенос продуктов обезвреживания и продуктов катаболизма к органам выделения;

*защитную* — образование антител и участие в фагоцитозе;

*гомеостатическую* — поддержание осмотического давления, температуры, кислотно-основного состояния и других параметров;

*гемостатическую* — свертывание крови для предотвращения кровопотерь.

Объем крови у взрослого человека в среднем 4,5–5,0 л. Процентное содержание форменных элементов в крови (гематокрит) составляет у мужчин 40–54%, у женщин 36–42%. Жидкая часть крови без форменных элементов называется *плазмой*; плазма, освобожденная от белка фибриногена, называется *сывороткой крови*. Вязкость крови в 5–6 раз больше, чем вязкость воды. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у мужчин равна 1–10 мм/ч, у женщин — 2–20 мм/ч. Время свертывания венозной крови — 5–10 мин., артериальной — от 30 сек. до 5 мин. Время кровотока — не более 4 мин.

Свойства крови и ее химический состав являются зеркалом метаболизма, поэтому анализ отдельных метаболитов и показателей крови имеет большое значение для диагностики заболеваний и контроля эффективности лечения.

Таблица 1

**Химический состав крови (сыворотки, плазмы)  
(по А.И. Воробьеву)**

Показатели		Единицы СИ
Белки сыворотки крови		
Общий белок сыворотки крови		65–85 г/л
Альбумины		40–50 г/л
Глобулины		20–30 г/л
Фибриноген		2–4 г/л
Остаточный азот и его компоненты		
Остаточный азот		7,06–14,1 ммоль/л
Мочевина		3,3–6,6 ммоль/л
Азот аминокислот		1,43–3,07 ммоль/л
Мочевая кислота		0,12–0,38 ммоль/л
Креатин:	муж.	13–53 мкмоль/л
	жен.	27–71 мкмоль/л
Креатинин:	муж.	0,088–0,177 ммоль/л
	жен.	0,044–0,141 ммоль/л
Аммиак		21,4–42,8 мкмоль/л
Цельная кровь		
Гемоглобин:	муж.	130–175 г/л
	жен.	120–160 г/л
Гематокрит:	муж.	40–54%
	жен.	36–42%
СОЭ:	муж.	2–14 мм/ч
	жен.	2–20 мм/ч
Цветовой показатель		0,86–1,1

## 1.2. Ферменты плазмы крови

По происхождению их можно разделить на секреторные и клеточные (индикаторные). Секреторные ферменты синтезируются в основном в печени, выходят из нее в кровь, где выполняют свои функции. К ним относят все ферменты свертывающей системы, холинэстеразу. Клеточные ферменты в плазме крови присутствуют в незначительных количествах (имеют низкую активность), основную функцию выполняют в клетках различных органов, но при патологических процессах в этих органах внутриклеточные ферменты могут проникать в кровь в значительных количествах, что используется в медицине с целью энзимодиагностики. Примерами индикаторных ферментов являются аспартатаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ<sub>1-5</sub>), липаза,  $\alpha$ -амилаза, кислая и щелочная фосфатазы, креатинфосфокиназа (КФК<sub>1-3</sub>).

## 1.3. Биохимия эритроцитов

Эритроциты содержат 34%-ный раствор белка гемоглобина, со свойствами которого связана дыхательная функция крови. Эритроциты образуются в процессе эритропоэза в красном костном мозге из мультипотентных стволовых клеток, которые проходят стадии клеточного деления и дифференцировки и выходят в кровь. Эритропоэз регулируется гликопротеином — эритропоэтином, образующимся в почках. Зрелые эритроциты имеют продолжительность жизни 110–120 дней, после чего разрушаются в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) селезенки, костного мозга, печени. Эритроциты имеют форму двояковогнутого диска диаметром 6–9 мкм. Цитоплазматическая мембрана эритроцитов содержит 49% белков, 44% липидов и 7% углеводов. В наружном липидном слое мембраны находятся преимущественно холинсодержащие фосфолипиды (сфингомиелин и фосфатидилхолин) и гликолипиды, являющиеся детерминантами групповых веществ крови. Во внутреннем слое мембраны локализованы фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин. 25% всех липидов мембраны составляет холестерин. Белки в мембране располагаются поверхностно и интегрально. Белок

спектрин обладает свойствами актомиозиновой системы. Большинство белков выполняет функции транспортных систем с АТФ-азной активностью, поддерживающих постоянство внутреннего состава эритроцита. Главным катионом является  $K^+$  (концентрация его 150 ммоль/л), суммарная концентрация  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  не превышает 25 ммоль/л. Из анионов преобладают  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ . Эритроцит может набухать или сжиматься при изменении осмотического давления плазмы крови, а также способен гемолизироваться в гипотонической среде, при действии поверхностно активных веществ, ядов змей, насекомых, содержащих фосфолипазу  $A_2$ , при действии сильных окислителей. Групповые вещества крови, или антигены, имеются на поверхности эритроцитов и различаются природой концевых участков олигосахаридов, входящих в структуру гликолипидов. По системе АВО(Н) имеются 3 антигена: А, В, О(Н).

Зрелые эритроциты не имеют ни ядер, ни митохондрий, ни полисом, поэтому метаболизм в эритроцитах упрощен и направлен на:

- 1) сохранение мембраны эритроцита от перекисного окисления;
- 2) предотвращение окисления иона железа  $Fe^{2+}$  гемоглобина;
- 3) получение АТФ путем анаэробного гликолиза.

Ферменты, осуществляющие метаболизм, синтезируются на стадии созревания эритроцита. Жизнеспособность эритроцита обеспечивается в основном двумя метаболическими процессами: анаэробным гликолизом, на который расходуется 90% потребляемой эритроцитом глюкозы, и пентозофосфатным окислением, в котором участвует 10% глюкозы.

Анаэробный гликолиз — окисление глюкозы до лактата — в эритроцитах является единственным источником АТФ, наибольшее количество которой используется транспортными АТФ-азами для поддержания разности концентрации веществ в плазме и в эритроцитах. Анаэробный гликолиз является в эритроцитах также источником НАД $^+$ Н $^+$ , который участвует в восстановлении ПВК в лактат, но может использоваться в качестве кофермента метгемоглобинредуктазы. Образующийся в процессе гликолиза 1,3-дифосфоглицерат под действием изомеразы может

превращаться в 2,3-дифосфоглицерат (2,3-ДФГ), который выполняет роль алло-стерического регулятора сродства гемоглобина к кислороду. Лактат, образующийся при гликолизе, выходит из эритроцитов в кровь и используется другими тканями (печенью, миокардом). Пентозофосфатный путь окисления глюкозы является источником НАДФ+Н<sup>+</sup>, который необходим как кофермент глутатионредуктазы.

#### 1.4. Синтез гема

Гемоглобин синтезируется на стадии созревания эритроцитов. Он состоит из 4 полипептидов ( $\alpha$ -,  $\beta$ -цепи) и 4 молекул гема.

Гем представляет собой протопорфириновое кольцо, имеющее координирующий ион Fe<sup>2+</sup>. Синтез гема происходит в митохондриях клеток костного мозга, а также в печени, почках, слизистой кишечника, в ретикулоцитах. Субстратами для синтеза гема являются глицин и сукцинил-КоА.

#### 1.5. Строение, свойства и функции гемоглобина. Гемоглинопатии

**Гемоглобин и миоглобин** — сложные белки класса хромопротеинов подгруппы гемопротеинов, так как небелковой их частью является гем.

Уникальным свойством этих белков является обратимое связывание с молекулами кислорода без изменения степени окисления иона железа (Fe<sup>2+</sup>). Отличаются эти белки локализацией и функциями. Гемоглобин находится в эритроцитах, транспортирует кислород из легких к тканям, а из тканей в легкие переносит углекислый газ и протоны водорода. Эта его функция тесно связана с регуляцией кислотно-основного состояния организма. Миоглобин локализуется в цитоплазме мышечных клеток (красные мышцы), особенно много его в миокарде, сохраняет запас кислорода для аэробного митохондриального окисления при интенсивной мышечной работе, транспортирует внутриклеточный кислород к митохондриям.

Различия в функциях этих белков обусловлены разной структурной организацией их молекул. Миоглобин состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 153 остатка аминокислот. Гемоглобин имеет четыре попарно идентичные полипептидные цепи. У основного гемоглобина взрослых HbA комбинируется 2  $\alpha$ -цепи, состоящие из 141 остатка аминокислот, и 2  $\beta$ -цепи, содержащие по 146 остатков. Каждая полипептидная цепь, соединенная с молекулой гема, образует субъединицу. Четыре субъединицы, взаимодействуя между собой нековалентными связями, укладываются в форме тетраэдра, образуя глобулярную четвертичную структуру.

Присоединение молекулярного кислорода к гемоглобину и миоглобину осуществляется через ион железа гема. Этот процесс называют *оксигенированием* (не окислением, так как он не приводит к изменению степени окисления железа!). Оксигенированные белки называют оксигемоглобинами ( $\text{HbO}_2$ ) и оксимиоглобинами ( $\text{MyoHbO}_2$ ). Процесс оксигенирования этих белков имеет существенные различия, обусловленные особенностями конформации этих молекул. На процесс оксигенирования гемоглобина влияют парциальное давление кислорода и углекислого газа, концентрация протонов водорода (рН) и концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) — промежуточного метаболита гликолиза в эритроцитах. Эти факторы влияют на конформацию гемоглобина и его функции так же, как аллостерические эффекторы — на активность фермента.

Четвертичная структура гемоглобина, подчиняющаяся кооперативному аллостерическому эффекту, наделяет гемоглобин уникальной способностью насыщаться кислородом постепенно, достигая максимума при высоком парциальном давлении, и отдавать часть кислорода в ткани (диссоциировать) при снижении  $\text{pO}_2$ . Кривая насыщения (или диссоциация) гемоглобина имеет сигмовидный характер. Пусковым механизмом изменения конформации гемоглобина при взаимодействии с  $\text{O}_2$  при его высоком давлении служит перемещение иона железа в плоскость порфиринового кольца (триггерный механизм).

Максимальное насыщение кислородом (на 96%) происходит в эритроцитах легочных капилляров при  $\text{pO}_2 = 100$  мм рт. ст. В

венозной крови гемоглобин насыщен кислородом только на 64%, следовательно, 32% кислорода переходит в ткани. Другими словами, на уровне периферических тканей происходит снижение сродства гемоглобина к  $O_2$  и частичное дезоксигенирование.

**Анемия.** Анемиями называют клинические состояния, обусловленные снижением количества гемоглобина, эритроцитов или нарушением их функций. Причин анемий множество. По классификации Г.А. Алексеева, различают три основные группы анемий:

- 1) вследствие кровопотерь (постгеморрагические);
- 2) вследствие нарушенного кровообразования;
- 3) вследствие повышенного кроворазрушения (гемолитические).

**Гемоглобинопатии** являются причинами анемий 3-й группы. К этой же группе относят анемии, возникающие в результате внутриэритроцитарных энзимопатий при дефектах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и других ферментов.

Наиболее частыми причинами анемии 2-й группы являются железодефицитные состояния, недостаток витаминов  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, белковое голодание.

Анемии любого происхождения приводят к гемическому типу гипоксии. Гипоксия, т. е. снижение кислорода в тканях, приводит к тяжелым биохимическим последствиям:

- 1) снижению синтеза АТФ аэробным путем;
- 2) ингибированию окислительных процессов высокой концентрацией восстановленного НАД<sup>+</sup> (НАДН+Н<sup>+</sup>);
- 3) усилению свободно-радикальных процессов, которые приводят к гибели клеток.

Концентрация гемоглобина в крови у взрослых людей: у женщин – 120–140 г/л (12–14 г%), у мужчин – 130–160 г/л (13–16 г%). Повышение концентрации гемоглобина происходит при первичных и вторичных эритремиях и обезвоживании организма; снижение концентрации гемоглобина – при анемии и гипергидратации.

## **ВЫВОДЫ к главе I**

1. Кровь – жидкая ткань, объединяющая органы в единую систему, а также выполняющая дыхательную, трофическую, регуляторную, выделительную, защитную и другие функции. Свойства крови и ее химический состав полностью отражают состояние метаболизма организма, поэтому показатели отдельных метаболитов в крови имеют большое значение для диагностики заболеваний и контроля эффективности лечения. Например, клеточные ферменты в плазме крови используются в медицине при энзимодиагностике патологических процессов.

2. Гемоглобин находится в эритроцитах, транспортирует кислород из легких к тканям, а из тканей в легкие переносит углекислый газ и протоны водорода. Присоединение молекулярного кислорода к гемоглобину осуществляется через ион железа гема. Этот процесс называют оксигенированием. На его состояние оказывают влияние парциальное давление кислорода и углекислого газа, концентрация протонов водорода (рН) и концентрация 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) – промежуточного метаболита гликолиза в эритроцитах.

3. Гемоглобинопатии являются причинами анемий, возникающих в результате внутриэритроцитарных энзимопатий при дефектах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы и других ферментов. Анемии любого происхождения приводят к гемической гипоксии и снижению кислорода в тканях с последующим нарушением метаболических процессов.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Что называют кровью, плазмой крови, сывороткой крови?
2. Какова роль крови как внутренней среды организма?
3. Каковы физико-химические свойства крови?
4. Каково диагностическое значение определения биохимических показателей цельной крови, плазмы, сыворотки?
5. Какие ферменты сыворотки (плазмы) можно использовать в энзимодиагностике?
6. Какие основные составные части крови вы знаете? Каково клиническое значение их определения?

## Глава 2. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

*Гемостазом* называют систему механизмов, действие которых направлено, с одной стороны, на сохранение жидкого состояния крови, а с другой стороны – на ограничение кровопотерь за счет поддержания целостности сосудистой стенки и образования тромбов. Структурными элементами системы являются эндотелий сосудов, тромбоциты и ферментные системы плазмы (коагуляционная, антикоагуляционная и фибринолитическая).

Гемостатический процесс включает 5 стадий: локальную вазоконстрикцию, формирование тромбоцитарного тромба, стабилизацию его фибрином, ретракцию тромба и его растворение после восстановления поврежденной стенки сосуда. Свертывание крови обеспечивается взаимодействием белков плазмы и клеток крови с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. Условно система гемостаза подразделяется на 3 системы: свертывание, противосвертывание и фибринолиз, которые тесно взаимосвязаны.

### 2.1. Компоненты системы свертывания

Большинство факторов свертывания были открыты к середине 50-х годов XX в. при исследовании крови больных с нарушениями свертываемости. Поскольку они получали разные названия, это затрудняло систематизацию данных. В 1957 г. Международный комитет по номенклатуре факторов свертывания крови ввел цифровые обозначения факторов. Плазменные факторы свертывания были пронумерованы римскими цифрами, а тромбоцитарные – арабскими.

*Первичный, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.* Эндотелий сосудов имеет тромборезистентность, обусловленную несколькими факторами, в том числе выделением клетками эндотелия мощного ингибитора агрегации тромбоцитов – простаглицлина (простагландина I). При повреждении эндотелия обнажается коллаген, при контакте с которым тромбоциты прилипают к стенке сосудов (адгезия тромбоцитов) и склеиваются в комья (агрегация тромбоцитов). Эти процессы происходят при участии фактора Виллебранда (агрегационный компо-

нент ф. VIII : ФВ), синтезирующегося в эндотелии сосудов, ионов  $Ca^{2+}$  и тромбоцитарных факторов — тромбосана  $A_2$  и АДФ. Образуется тромбоцитарный тромб. Адгезированные тромбоциты, кроме того, выделяют серотонин и катехоламины, вызывающие спазм сосудов, способствующий остановке кровотечения. Этот этап гемостаза может быть достаточен для остановки кровотечения в капиллярах.

*Коагуляционный, или плазменный гемостаз*, — это сложный многоступенчатый ферментативный процесс, приводящий к формированию фибринового сгустка, который повышает плотность тромбоцитарного тромба, закрепляет его на сосудистой стенке в месте повреждения. В коагуляционном гемостазе участвуют 15 факторов плазмы (обозначаются римской цифрой, к которой прибавляется буква «а», если фактор активный) и факторы тромбоцитов (обозначаются арабской цифрой).

*Плазменные факторы свертывающей системы:*

ф. I — фибриноген — фибриллярный белок, превращается в фибрин (ф. Ia);

ф. II — протромбин — кальцийзависимый предшественник активного протеолитического фермента тромбина (ф. IIa);

ф. III — тканевый тромбопластин — фосфолиппротеины клеточной мембраны;

ф. IV — ионы  $Ca^{2+}$ , обеспечивающие сближение и оптимальную ориентацию ферментов свертывания на кислых фосфолипидах поверхности тромбоцитов (ф. 3), на тканевом тромбопластине;

ф. V — проакцелерин — предшественник акцелерина (ф. V'), являющегося аллостерическим активатором липопроteidной природы, который вместе с  $Ca^{2+}$ , ф. Ха на поверхности тромбоцитов ускоряет активацию ф. II в сотни раз;

ф. VII — проконвертин — предшественник протеолитического фермента конвертина (ф. VIIa), активирующего в присутствии  $Ca^{2+}$  ф. X;

ф. VIII' — антигеофильный глобулин — гликопротеин, который имеет субъединицу VIII : К — носитель адгезионной активности; VIII : ВФ;

VIII : ФВ (фактор Виллебранда) — носитель адгезионной активности; ф. VIII — аллостерический активатор ф. X в присутствии  $Ca^{2+}$  и ф. 3;

ф. IX (Кристалла) – предшественник протеолитического фермента (ф. IXa), кальцийзависимый гликопротеин, активатор ф. X;

ф. X (Стюарта-Проуэра) – предшественник протеолитического фермента тромбиназы (ф. Xa), кальцийзависимый гликопротеин, активирующий превращение протромбина в тромбин;

ф. XI (Розенталя) – предшественник протеолитического фермента плазменного тромбопластина (ф. XIa), гликопротеин, активатор ф. IX;

ф. XII (Хагемана) – предшественник ф. XIIa, фактор контакта, который активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, коллагеном, хондроитинсульфатом, под действием катехоламинов, калликреина;

ф. XIII – предшественник фермента трансглутаминазы (ф. XIIIa), образующего ковалентные связи между молекулами фибрина (фибринстабилизирующий фактор);

ф. XIV (Флетчера) – прекаликреин – предшественник протеолитического фермента калликреина (ф. XIVa), катализирующего активацию ф. XIIa, а также образующего кинины;

ф. XV (Фитцджеральда-Вильямса-Флоджека) – высокомолекулярный кининоген; образующийся из него кинин (ф. XVa) повышает чувствительность ф. XI к действию ф. XIIa.

Факторы IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, XIVa являются трипсиноподобными сериновыми протеазами (имеют в активном центре радикал серина), осуществляют частичный протеолиз соответствующих белков по пептидным связям, в образовании которых участвуют АРГ- и ЛИЗ-карбоксильные группы.

*Тромбоцитарных факторов известно 11, из которых:*

ф. 3 – тромбоцитарный тромбопластин – кислые фосфолипиды;

ф. 8 – тромбостенин или ретрактоэнзим, катализатор ретракции сгустка, обладает АТФ-азной активностью.

Плазменные факторы в норме присутствуют в крови в виде предшественников (неактивных форм). Активация свертывающей системы может осуществляться по внутреннему или внешнему пути в зависимости от вызвавших ее причин: внешний путь – при травме сосудов и тканей, внутренний – при появлении аномальной поверхности на внутренней стенке сосуда (атеросклеротическая бляшка, обнажение коллагена, инородное

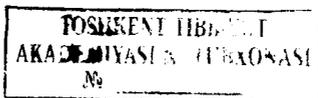
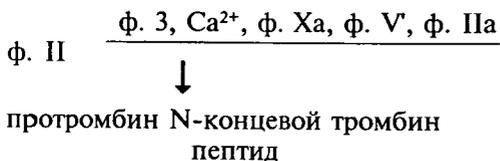
тело) или при резком спазме сосуда под действием катехоламинов.

Внутренний путь реализуется при адсорбции фермента калликреина (ф. XIVa) на аномальной поверхности эндотелия сосудов. Калликреин активирует ф. XII двумя путями: с образованием ф. XIIa или с образованием фрагмента, активирующего, в свою очередь, прекалликреин.

Кроме того, калликреин отщепляет от высокомолекулярного кининогена кинин (ф. XVa). Активированный фактор Хагемана (ф. XIIa) вместе с калликреином и кинином участвует в активации ф. XI, который активирует фактор IX в присутствии  $Ca^{2+}$ . Активный фактор Кристмаса на поверхности тромбоцитов (ф. 3) в присутствии  $Ca^{2+}$  вызывает образование активного фактора Стюарта-Проуэра (ф. Ха). Этот процесс резко ускоряется в присутствии ф. VIII'.

Свертывание крови по внешнему пути начинается с повреждения сосуда и тканей, в результате чего в кровь высвобождается тканевый тромбопластин (ф. III), вызывающий активацию ф. VII в присутствии  $Ca^{2+}$  (впоследствии этот процесс резко усиливается тромбином). Комплекс, состоящий из ф. III, ф. VIIa, ионов  $Ca^{2+}$ , на поверхности тромбоцитов приводит к активации ф. X.

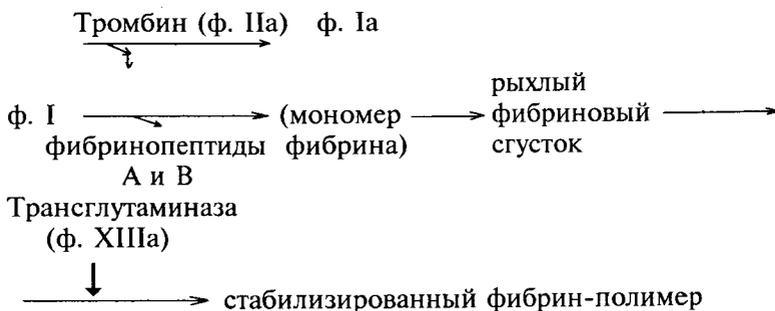
Таким путем в крови образуется фермент тромбиназа (активный фактор Стюарта-Проуэра, ф. Ха). Остальные реакции свертывания крови одинаковы в обоих механизмах. Тромбиназа осуществляет частичный протеолиз протромбина, в результате чего образуется тромбин (ф. IIa). Эта реакция происходит на фосфолипидных мембранах агрегированных тромбоцитов (ф. 3), в присутствии  $Ca^{2+}$  и под действием ф. V' ускоряется в  $10^4$ – $10^5$  раз благодаря близости и оптимальной ориентации всех компонентов на мембране. При активации протромбина отщепляется N-концевой фрагмент, содержащий  $Ca^{2+}$ -связывающие участки. Аналогичен механизм активации ф. VII, ф. IX, ф. XI, ф. XII:



*Тромбин* — центральный наиболее мощный фермент свертывания крови, который превращает молекулы белка фибриногена в молекулы фибрин-мономеров — это главное звено в свертывании крови.

*Фибриноген* — гликопротеин, состоит из шести полипептидных цепей, соединенных дисульфидными связями (две  $\text{A}\alpha$ -, две  $\text{B}\beta$ -, две  $\gamma$ -цепи). Концы А- и В-цепей имеют сильный отрицательный заряд, что обуславливает хорошую растворимость фибриногена в плазме. Тромбин отщепляет эти заряженные концевые пептиды (фибринопептиды А и В), и образуется мономер фибрина  $(\alpha\beta\gamma)_2$ .

Множество фибрин-мономеров участвует в образовании нерастворимого фибрин-полимера, чему способствует фермент трансглутаминаза (ф. XIIIa), образующий поперечные сшивки при взаимодействии радикалов лизина и глутамина, находящихся в разных молекулах фибрин-мономеров:



Активный тромбин, помимо образования фибрина, осуществляет активацию ф. XIII, ф. VII, ф. V, ф. VIII, что необходимо для образования огромного количества мономеров фибрина и из них — фибрин-полимера. Фибрин-полимер — это нерастворимая трехмерная сетчатая структура, в которой задерживаются форменные элементы, образуется рыхлый тромб (кровоной сверток). Далее происходит ретракция свертка: под действием тромбостенина (ф. 8), обладающего АТФ-азной активностью, выдавливается жидкая часть из рыхлого тромба, остается плотный тромб, фиксированный к поврежденной поверхности.

## Роль витамина К

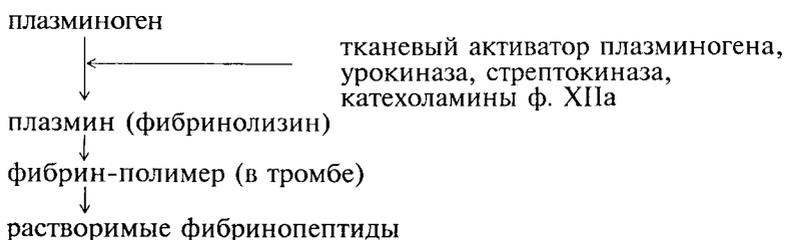
Все плазменные факторы, кроме ф. III, ф. IV, синтезируются в печени. Для синтеза ф. II, ф. VII, ф. IX и X требуется участие витамина К как кофактора  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы – фермента, образующего дополнительную карбоксильную группу в радикалах глутаминовой кислоты при посттрансляционной модификации этих факторов. Дополнительные карбоксильные группы участвуют в связывании  $\text{Ca}^{2+}$ . Недостаточность витамина К или  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к нарушению свертывания. Добавление цитрата к донорской крови связывает ионы  $\text{Ca}^{2+}$  и исключает их из процесса свертывания, что обеспечивает длительность консервации крови (цитратная кровь).

### 2.2. Фибринолиз

Образовавшийся тромб существует 3–7 дней, после чего подвергается растворению под действием специфической трипсиноподобной протеазы плазмينا (фибринолизина) – этот процесс называется фибринолизом.

Плазмин образуется из белка плазминогена, синтезируемого в почках и циркулирующего в крови. Активация плазминогена осуществляется специфическим тканевым активатором плазмينا (сериновой протеазой), которая активируется при контакте с фибрином. Наибольшее количество этого активатора имеется в ткани легких, в матке и предстательной железе.

Образование плазмينا происходит также под действием протеолитического фермента урокиназы, присутствующего во многих тканях, фермента стрептокиназы гемолитического стрептококка. Активацию плазминогена усиливают катехоламины, трипсин, ф. XIIa. Активный плазмин расщепляет фибриновый сгусток до растворимых фибринопептидов (продукты деградации фибрина), что приводит к рассасыванию тромба:



**Антикоагуляционная система.** В плазме существует система факторов, препятствующих свертыванию, – антикоагулянты. Это разные по структуре и свойствам вещества, тормозящие плазмокоагуляцию на разных уровнях, в зависимости от чего их разделяют на:

- 1) ингибиторы образования активной тромбиназы – анти-тромбопластиновая система;
- 2) ингибиторы активации тромбина – антитромбиновая система.

К антитромбопластинам относят антифакторы XII, XI, IX, VIII, VII, XIV, V, X, синтезирующиеся в печени и связывающие соответствующие факторы при их активации.

Из антитромбинов наиболее активным является белок анти-тромбин III. В присутствии гепарина антитромбин III образует прочный неактивный комплекс с тромбином, но может необратимо ингибировать и другие сериновые протеазы – плазмин, трипсин, ф. IXa, ф. Xa, ф. XIa, ф. XIIa, ф. XIVa.

**Гепарин** – гетерополисахарид, синтезируется в тучных клетках, имеет высокий отрицательный заряд, связывается со специфическим катионным участком антитромбина III и других протеаз, вызывая конформационное изменение их молекулы. Антитромбин III и гепарин взаимодействуют с протеазами порознь, при этом ингибирование менее эффективно, так как обратимо. Гепарин в небольшом количестве находится на стенках сосудов, снижая активацию внутреннего пути и препятствуя агрегации тромбоцитов. Таким образом гепарин проявляет анти-тромбиновое, антикоагулянтное и антиагрегационное действие в системе гемостаза.

Регуляция гемостаза направлена на:

- 1) поддержание в норме жидкого состояния крови;

2) быстрое локальное тромбообразование при повреждении сосудов;

3) активацию фибринолиза при заживлении ран.

В здоровом сосуде кровь не свертывается по следующим причинам:

1) присутствие в плазме ингибиторов, нейтрализующих действие активных факторов свертывания;

2) кратковременность существования активных факторов, которые быстро удаляются из крови гепатоцитами;

3) ограничение действия активных факторов вследствие их прочной связи с тромбоцитами в кровяном сгустке.

4) быстрое уменьшение концентрации активных факторов вследствие высокой скорости кровотока;

5) высокая тромборезистентность эндотелия сосудов.

При повреждении сосуда скорость тромбообразования определяется не только последовательностью реакций, но и концентрацией факторов, которая резко возрастает в ходе свертывания в результате активации тромбинами ф. V, ф. VIII и ф. VII по принципу положительной обратной связи. Этим достигается эффект каскада.

Нарушение гемостаза может быть связано с тромбоцитами, со стенкой сосудов или плазменными факторами. Наследственные аномалии или дефицит факторов плазмокоагуляции приводят к различным типам гемофилий.

**Гемофилия А** – связана с недостаточностью или аномалиями ф. VIII (VIII : К). Клинические проявления: кровоизлияния в суставы, под кожу и мышцы, кровопотеря при травмах; носовые, желудочно-кишечные кровотечения и т. д.

При недостаточности агрегационного компонента ф. VIII (VIII : ФВ) возникает болезнь Виллебранда, характеризующаяся длительными кровотечениями даже после небольшой травмы. В отличие от гемофилии А, при болезни Виллебранда снижается адгезивность тромбоцитов к стеклу (*in vitro*), которая исчезает при добавлении нормальной бестромбоцитной плазмы или при добавлении ф. VIII.

**Гемофилия В** (болезнь Кристмаса) обусловлена врожденным дефицитом ф. IX. По симптоматике аналогична гемофилии А, однако при добавлении к крови больного гемофилией А ф. IX плазмокоагуляция нормализуется.

Т а б л и ц а 2

## Коагулограмма в норме

Первичный гемостаз	
Количество тромбоцитов	180–320 тыс.
Агрегация тромбоцитов	14–18 сек.
Фазы вторичного гемостаза	
I фаза. Активированное время рекальцификации (ABP)	50–70 сек.
II фаза. Протромбиновый индекс	80–100%
III фаза. Фибриноген	2–4 г/л
Тромбиновое время	14–17 сек.
Антикоагулянты	
Толерантность плазмы к гепарину	7–12 мин.
Антитромбин III	85–115%
Фибринолиз	
XII-A калликреинзависимый фибринолиз	4–10 мин.
Свойства кровяного сгустка	
Гематокрит	36–42% жен. 40–48% муж.
Ретракция	60–75%

**Гемофилия С** обусловлена врожденным дефицитом ф. XI. Характеризуется кровотечением лишь при значительных травмах.

Помощь больным гемофилиями оказывают путем переливания нормальной крови, плазмы или введением недостающих факторов.

Геморрагические состояния могут возникнуть при недостатке витамина К, связанном с поражением кишечника дисбактериозом, поражением печени, что ведет к нарушению синтеза полноценных факторов II, VII, IX, X.

Усиление свертываемости проявляется в склонности к тромбозам. Для предотвращения тромбозов в качестве антикоагулянтов применяют антивитамины К (дикумарол, синкумар и др.), являющиеся конкурентными ингибиторами  $\gamma$ -глутамилкарбоксилазы, а также гепарин, обладающий антикоагулянтным, антитромбическим и антиагрегационным действием.

Для ускорения растворения уже образовавшихся тромбов применяют фибринолизин (плазмин), стрептокиназу (стрептазу), урокиназу.

### **2.3. Клиническое значение определения концентрации фибриногена**

**Фибриноген** — белок острой фазы; его уровень в плазме может значительно повышаться при многих заболеваниях. Синтез фибриногена стимулируется ИЛ-6. Концентрация фибриногена повышается с возрастом, при нарушениях метаболизма (например, при гиперлипидемии), курении и приеме пероральных контрацептивов. Для фибриногена характерны сезонные изменения концентрации с максимумом в зимние и минимумом в летние месяцы.

В проспективных исследованиях показано, что с повышением уровня фибриногена увеличивается риск заболевания ССС. Хотя уровень фибриногена коррелируется со многими известными факторами риска заболеваний ССС, данные ряда проспективных исследований свидетельствуют о том, что фибриноген можно рассматривать как независимый фактор риска, значимость которого увеличивается при сочетании с гиперхолестеринемией и повышением систолического АД. Значимость фибриногена в патогенезе заболеваний ССС может быть обусловлена тем, что этот белок определяет вязкость плазмы крови, повышает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Фибриноген накапливается в области атеросклеротических бляшек, где после превращения в фибрин стабилизирует тромбоцитарные агрегаты. Фибрин и продукты его разрушения стимулируют пролиферацию ГМК и моноцитов, обеспечивая матрикс для роста клеток и связывая тромбин, обладающий митогенной активностью.

## **В Ы В О Д Ы к главе 2**

---

---

1. Гемостаз – это система механизмов, направленных на сохранение жидкого состояния крови и ограничение кровопотерь путем поддержания целостности сосудистой стенки и образования тромбов. Условно система гемостаза состоит из трех взаимосвязанных систем: свертывание, противосвертывание и фибролиз.

2. Эндотелий сосудов обладает тромборезистентностью с выработкой ингибитора агрегации тромбоцитов – простациклина. При повреждении эндотелия тромбоциты прилипают к обнаженной стенке сосудов и образуют комья – агрегация тромбоцитов при участии агрегационного компонента фактора VIII, ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и тромбоспандина  $\text{A}_2$ .

3. Коагуляционный гемостаз – многоступенчатый ферментативный процесс, приводящий к формированию фибринового сгустка. В коагуляционном гемостазе участвуют 15 факторов плазмы (обозначаются римской цифрой) и факторы тромбоцитов (обозначаются арабской цифрой).

4. Активация свертывающей системы осуществляется в зависимости от вызвавших ее причин: внешний путь – при травме сосудов и тканей, внутренний – при появлении на стенках сосудов атеросклеротических бляшек или инородных тел. Внутренний путь реализуется при участии калликреин-кининовой системы в присутствии  $\text{Ca}^{2+}$ . Тромбин – центральный фермент свертывания крови, превращающий молекулы белка фибриногена в фибрин – главное звено в свертывании крови.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Что называется системой механизма гомеостаза и каковы его структурные элементы?
2. Перечислите плазменные компоненты системы свертывания.
3. Какова роль витамина К и  $\text{Ca}^{+2}$  в процессе свертывания?
4. Каковы факторы, препятствующие свертыванию?
5. По каким причинам кровь в здоровом сосуде не свертывается?
6. Каковы наследственные аномалии плазмокоагуляции и их клинико-биохимические проявления?
7. Каково клиническое значение определения концентрации фибриногена?

### Глава 3. БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ

Белки входят в состав всех биологических жидкостей, но именно белки плазмы крови, различающиеся по происхождению и функциям, исследуют наиболее часто для постановки диагноза. Более 100 белков выполняют в плазме определенные физиологические функции. В количественном отношении наиболее важным белком является альбумин. Другая группа белков известна под общим названием глобулины. Поскольку при многих заболеваниях наблюдается изменение содержания отдельных белков, определение их концентрации может дать полезную диагностическую информацию.

Концентрация белков в плазме зависит от соотношения между их синтезом и катаболизмом, а также от их выведения из организма. Многие белки синтезируются в печени, тогда как плазматические клетки и лимфоциты иммунной системы синтезируют иммуноглобулины. Пассивная потеря белков с низкой молекулярной массой происходит через почечные клубочки и стенки кишечника. Большинство белков плазмы катаболизируется в клетках эндотелия капилляров или мононуклеарных фагоцитах. Данные об общем содержании белков в плазме крови могут быть дезориентирующими; при общем уровне в пределах нормы концентрация отдельных белков бывает существенно изменена. Например, понижение уровня альбумина может быть приблизительно сбалансировано повышением содержания иммуноглобулинов. В отличие от альбумина, большинство других индивидуальных белков плазмы составляет относительно небольшую долю от общей массы белка крови. Значительное изменение концентрации одного из них может не сказываться на изменении общего содержания белка.

Из 9–10% сухого остатка плазмы крови на долю белков приходится 6,5–8,5%. Используя метод высаливания нейтральными солями щелочных или щелочноземельных металлов, белки плазмы крови можно разделить на три группы: альбумины, глобулины и фибриноген. Нормальное содержание альбуминов в плазме крови составляет 4–5 г/100 мл, глобулинов – 2–3 г/100 мл, фибриногена – 0,2–0,4 г/100 мл. Физиологическая роль белков плазмы крови многогранна:

1) Поддержание коллоидно-осмотического (онкотического) давления и, тем самым, сохранение объема циркулирующей крови. Белки, являясь коллоидами, связывают воду и задерживают ее, не позволяя выходить из кровяного русла. В этом процессе особенно велика роль альбуминов.

2) Белки принимают активное участие в свертывании крови. Ряд белков плазмы, в том числе фибриноген, является компонентом системы свертывания крови.

3) Поддержание постоянного рН крови, ибо белки плазмы являются одной из важнейших буферных систем крови.

4) Транспортная функция. Белки плазмы крови соединяются с целым рядом нерастворимых веществ (липиды, билирубин, жирные кислоты, стероидные гормоны, жирорастворимые витамины и др.) и переносят их в ткани и органы.

5) Белки плазмы крови играют важную роль в иммунных процессах организма. Сывороточные иммуноглобулины входят в состав фракции глобулинов сыворотки крови.

6) Поддержание уровня катионов в крови путем образования с ними недиализируемых соединений. Например, 40–50% кальция, значительная часть железа, магния, меди и других элементов связаны с белками сыворотки.

7) Сывороточные белки образуют своеобразный «белковый резерв» организма. При голодании они могут распадаться до аминокислот, которые используются для синтеза белков головного мозга, миокарда и других органов.

Современные физико-химические методы исследования позволили открыть и описать около 200 различных белковых компонентов плазмы крови. При этом особое значение приобрело электрофоретическое разделение белков сыворотки крови.

В сыворотке крови здорового человека при электрофорезе на бумаге можно обнаружить, по крайней мере, пять фракций: альбумины,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулины.

С помощью электрофореза в агаровом геле в сыворотке крови выявляется до 7–8 фракций, а при электрофорезе в крахмальном геле – до 16–17 фракций.

Обычно при электрофорезе в крахмальном геле удается обнаружить две-три преальбуминовые фракции, одну широкую гомогенную фракцию, соответствующую альбуминам, две-три постальбуминовые фракции.

Следует помнить, что терминология белковых фракций, получаемых при различных видах электрофореза, еще окончательно не установилась. При изменении условий электрофореза, а также при электрофорезе в различных средах (например, в полиакриламидном геле) скорость миграции и, соответственно, порядок расположения белковых зон могут изменяться.

Еще большее число белковых фракций можно получить, применяя метод иммуноэлектрофореза. Последний представляет собой своеобразную комбинацию электрофоретического и иммунологического метода анализа белков.

### 3.1. Общий белок плазмы

Колебания концентрации белков в плазме определяются изменениями трех факторов: скорости синтеза белков, скорости их удаления, объема распределения.

Т а б л и ц а 3

Функции белков плазмы

№	Функция	Пример
1.	Транспортная	Тироксинсвязывающий глобулин (тиреоидные гормоны). Аполипопротеины (холестерин, триглицерид) Трансферрин (железо)
2.	Гуморальный иммунитет	Иммуноглобулины
3.	Поддержание онкотического давления	Все белки, особенно альбумин
4.	Ферменты	Ренин, факторы свертывания крови, белки комплемента
5.	Ингибиторы протеаз	$\alpha_1$ -антитрипсин (действует на протеазы)
6.	Буферность	Все белки

Значимые изменения концентрации общего белка связаны, в первую очередь, с колебаниями в содержании альбумина и

иммуноглобулинов, превалирующих по количеству среди других белков плазмы.

За исключением случаев внутривенного введения крови или белковой фракции, быстрое увеличение концентрации общего белка плазмы всегда связано с уменьшением объема распределения (эффект дегидратации). В свою очередь, быстрое снижение концентрации белков чаще всего является следствием увеличения объема плазмы. Таким образом, по изменениям концентрации белков в плазме можно судить о степени гидратации организма больного.

Концентрация общего белка в плазме может быстро снижаться при увеличении проницаемости капилляров, что приводит к выходу белков в интерстициальное пространство. Именно такие условия возникают у пациентов с септициемией или генерализованным воспалением.

Т а б л и ц а 4

Основные белки плазмы

Класс	Белок	Средняя концентрация в сыворотке, г/л
	Преальбумин	0,25
	Альбумин	40
$\alpha_1$ -глобулин	$\alpha_1$ -антитрипсин	2,9
	$\alpha_1$ -гликопротеин кислый	1,0
$\alpha_2$ -глобулин	Гаптоглобины	2,0
	$\alpha_2$ -макроглобулин	2,6
$\beta$ -глобулин	Церулоплазмин	0,35
	Трансферрин	3,0
	Липопротеин низкой плотности	1,0
	IgG	14,0
$\gamma$ -глобулины	IgA	3,5
	IgM	1,5
	IgD	0,03
	IgE	следы

Методом электрофореза на ацетате целлюлозы или агаровом геле белки разделяются на альбумин,  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулины,  $\beta$ -глобулины и  $\gamma$ -глобулины. В табл. 4 перечислены основные белки, входящие в указанные группы. Иногда при избыточном содержании в виде отдельных полос выявляется С-реактивный белок. При связывании белков с лекарственными препаратами, особенно альбумина, их электрофоретическая подвижность меняется, и появляются дополнительные полосы.

Многие другие важные белки присутствуют в очень низких концентрациях, например тироксинсвязывающий глобулин, транскортин или глобулин, связывающий витамин Д.

### 3.2. Специфические белки плазмы и их характеристика

**Преальбумины.** Гетерогенность молекулярных типов преальбуминов у человека была обнаружена с помощью электрофореза в крахмальном геле при значениях рН. Этот же метод позволяет более четко отделить преальбумины от альбумина. Было установлено, что имеется 3 кодоминантных аллеля, обуславливающих быструю (Prf), среднюю (Prm) и медленную (Prs) подвижность преальбумина.

**Альбумины.** На долю альбуминов приходится больше половины от общего количества белков плазмы крови человека. По относительной молекулярной массе альбумины являются самыми легкими белками крови (около 70000). Сывороточные альбумины сравнительно быстро обновляются (период полураспада альбуминов человека равен 7 дням). Концентрация альбумина в плазме крови существенно повышена благодаря относительной непроницаемости стенок кровеносных сосудов. Этот концентрационный градиент важен для поддержания объема плазмы крови.

Альбумины обладают высокой гидрофильностью. Благодаря этому качеству, а особенно в связи с относительно небольшой молекулярной массой и значительной концентрацией в сыворотке, альбумины играют важную роль в поддержании онкотического давления крови.

Альбумин вносит основной вклад (примерно 80%) в фор-

мирование онкотического давления плазмы. Онкотическим давлением называют осмотическое давление, обусловленное присутствием белков. Оно играет важную роль в распределении внеклеточной жидкости между сосудами и интерстициальным пространством.

При **гипоальбуминемии** сниженное онкотическое давление плазмы нарушает равновесие между плазмой и интерстициальной жидкостью, результатом чего становится снижение обратного поступления интерстициальной жидкости в кровь на веноулярном конце капилляра. Клинически накопление интерстициальной жидкости проявляется в виде отека. Относительное уменьшение объема плазмы приводит к снижению почечного кровотока, что стимулирует выработку ренина, а следовательно, и альдостерона через образование ангиотензина (вторичный альдостеронизм). В результате происходит задержка натрия, увеличивается объем внеклеточной жидкости и развивается отек.

Гиперальбуминемия может быть вызвана либо искусственной причиной (например, венозным стазом при заборе крови), либо избыточным вливанием раствора альбумина, либо дегидратацией. Синтез альбумина возрастает при некоторых патологических состояниях, однако это никогда не приводит к гиперальбуминемии.

Альбумины выполняют важную функцию по транспортировке многих биологически активных веществ (в частности, гормонов). Они способны связываться с холестерином, желчными пигментами, свободными жирными кислотами. Значительная часть кальция в сыворотке крови также связана с альбуминами. Альбумин связывает неконъюгированный билирубин, и гипоальбуминемия увеличивает риск развития ядерной желтухи у новорожденных с неконъюгированной гипербилирубинемией. Сходный эффект дают салицилаты, способные вытеснять билирубин из комплекса с альбумином.

Многие лекарственные препараты в кровеносном русле связываются с альбумином. Снижение концентрации альбумина может вызывать серьезные фармакокинетические последствия, способствуя увеличению фракции свободного лекарственного препарата, повышает риск проявления токсичности, например, при приеме салицилатов, пенициллина и сульфаниламидных

препаратов. Связанные с альбумином фракции лекарств физиологически и фармакологически неактивны. Значительное уменьшение альбумина плазмы, приводя к снижению связывающей способности, может повысить уровень свободных фракций указанных веществ, результатом чего могут быть токсические эффекты при обычных дозировках лекарственных средств. Лекарства, связываемые альбумином, могут в условиях комбинированного применения конкурировать за центры связывания, что также приводит к повышению концентраций свободных фракций. Примером такого явления служит сочетанное введение салицилатов и антикоагулянта уорфина с усилением действия последнего.

В частности, описано появление быстрого компонента альбумина у больных, получавших большие дозы пенициллина. После прекращения терапии пенициллином этот компонент вскоре исчезал из крови.

Измерение концентрации альбумина в плазме часто используют для оценки реакции организма больного на лечебное питание. Для краткосрочных целей этот показатель не является информативным, поскольку период полусуществования альбумина в плазме примерно 20 дней, но может быть полезен для оценки водного баланса. Концентрацию альбумина определяют для контроля состояния пациентов, длительное время получающих лечебное питание (несколько недель или более).

Концентрацию альбумина в плазме используют также в качестве теста функции печени. Поскольку полусуществование альбумина в плазме достаточно большое, его концентрация при острых гепатитах обычно близка к норме. Для хронических заболеваний печени характерны низкие концентрации, обусловленные как снижением синтеза, так и увеличением объема распределения в результате задержки жидкости и образования асцитов. В норме приблизительно 4% имеющегося в организме альбумина ежедневно обновляется за счет его синтеза в печени. Синтез альбумина зависит от адекватного поступления с пищей аминокислот, возмещающих потери азота, экскретируемого почками преимущественно в виде мочевины, связанные с катаболизмом белков. Гипоальбуминемия, следовательно, может быть результатом хронической дисфункции печени, нарушений питания или всасывания.

## Причины гипоальбуминемии

Снижение синтеза	Увеличение объема распределения	Увеличение экскреции (деградации)
Недостаточность питания Мальабсорбция Заболевание печени	Избыточная гидратация Повышенная проницаемость капилляров: септицемия нипоксемия	Нефротический синдром Энтеропатии, приводящие к потере белков Ожоги Геморрагии Катаболические состояния: тяжелый сепсис лихорадка травма злокачественные новообразования

**Глобулины.** Известно, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулиновые фракции содержат липопротеиды и гликопротеиды. Среди компонентов  $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов имеются также белки, связанные с ионами металлов. Большая часть антител в сыворотке крови при фракционировании осаждается совместно с  $\gamma$ -глобулинами.

### 3.3. Клиническое значение исследования общего белка и белковых фракций крови

В клинической практике довольно часто встречаются состояния, характеризующиеся изменением общего количества белков плазмы крови. Гиперлиппротеинемия – увеличение общего содержания белков плазмы. Диарея у детей, рвота при непроходимости верхнего отдела тонкой кишки, обширные ожоги могут вызвать повышение концентрации белков. Потеря воды организмом, а следовательно, и плазмой приводит к повышению концентрации белка в крови.

Следует заметить, что чаще развиваются относительные гиперлиппротеинемии, обусловленные резким увеличением количества  $\gamma$ -глобулинов, например гиперпротеинемии в результате инфекционного или токсического раздражения

ретикулоэндотелиальной системы. Появление в плазме патологических белков, отсутствующих в нормальных условиях, принято называть парапротеинемией. Суть этого синдрома заключается в том, что в плазме появляется белок в довольно значительной концентрации с большой относительной молекулярной массой (1–1,6 млн). Общая же концентрация белка при макроглобулинемии часто составляет 15–16 г/100 мл.

**Гипопротеинемия** — уменьшение общего количества белка в плазме крови — возникает, главным образом, за счет уменьшения количества альбуминов. Выраженная гипопротеинемия — постоянный и патогенетически важный компонент нефротического синдрома. Общий белок может снижаться до 3–4 г/100 мл. Степень гипопротеинемии не всегда соответствует тяжести и продолжительности протеинурии. Гипопротеинемия также встречается при поражении печеночных клеток (острая атрофия печени, токсический гепатит, эклампсия), а также при нарушении проницаемости почечного фильтра (липидный нефроз). Кроме того, гипопротеинемия может возникать при резко увеличенной проницаемости стенок капиллярных сосудов, при белковой недостаточности (поражение желудочно-кишечного тракта, карцинома и др.).

Следовательно, можно считать, что гиперпротеинемия, как правило, связана с гиперглобулинемией, а гипопротеинемия — с гипоальбуминемией.

При многих заболеваниях очень часто изменяется процентное соотношение отдельных белковых фракций, хотя общее содержание белка в сыворотке крови остается в пределах нормы. Такое состояние носит название диспротеинемии.

При различных заболеваниях наблюдаются характерные изменения липопротеидов сыворотки крови. При остром гепатите, циррозе печени и застойных желтухах отмечается уменьшение содержания  $\alpha$ -липопротеидов в сыворотке, а при хронических гепатитах содержание  $\alpha$ -липопротеидов нередко увеличивается. При нефротическом синдроме, микседеме, мононуклеозе, ксантоматозе, атеросклерозе увеличивается содержание  $\beta$ -липопротеидов, а при  $\beta_2$ -плазмоцитоме — снижается.

Увеличение содержания гликопротеидов в плазме крови наблюдается при туберкулезе, плевритах, пневмониях, остром ревматизме, гломерулонефритах, нефротическом синдроме, диабете, инфаркте миокарда, подагре, а также при остром и

хроническом лейкозе, миеломе, лимфосаркоме и некоторых других заболеваниях. У больных ревматизмом увеличивается содержание гликопротеидов в сыворотке крови соответственно тяжести заболевания. Это объясняется, по мнению ряда исследователей, деполимеризацией при ревматизме основного вещества соединительной ткани, что приводит к поступлению гликопротеидов в кровь.

### 3.4. Отдельные белки плазмы

**Гаптоглобин.** Гаптоглобин относится к  $\alpha_2$ -глобулинам. Его функцией является связывание свободного гемоглобина, освобождающегося при внутрисосудистом гемолизе в плазме. Образующийся комплекс гемоглобин-гаптоглобин удаляется клетками ретикулоэндотелиальной системы, что приводит к снижению концентрации гаптоглобина. Следовательно, низкую концентрацию гаптоглобина в плазме можно использовать в качестве показателя внутрисосудистого гемолиза. Однако низкое содержание гаптоглобина, вызванное уменьшением синтеза, отмечается при хронических заболеваниях печени, тяжелом сепсисе и метастатической болезни.

Гаптоглобин относится к белкам острой фазы, его концентрация также увеличивается при состояниях гипоальбуминемии, таких, как нефротический синдром.

При состояниях, сопровождающихся острым воспалением, — травмы, ожоги, инфаркт миокарда, обострения воспалительных заболеваний кишечника — наблюдается возрастание концентрации  $\alpha_1$ - и  $\alpha_2$ -глобулинов вследствие увеличения содержания  $\alpha_1$ -антитрипсина,  $\alpha_1$ -кислого гликопротеина и гаптоглобина. Одновременно с этим часто наблюдается резкое снижение концентрации альбумина в плазме, вызванное перераспределением белка ввиду возросшей сосудистой проницаемости, а также снижение концентрации преальбумина и трансферрина. В этот период концентрация С-реактивного белка — минорного белка плазмы с  $\alpha_2$ -подвижностью — может возрасть в 30 раз.

**С-реактивный белок.** Этот белок получил свое название из-за способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков. С-реактивный белок в сыворотке крови здорового человека отсутствует, но обнаруживается при многих патологических состояниях, сопровождающихся воспалением и некрозом тканей.

C-реактивный белок появляется в острый период заболевания, поэтому его иногда называют белком «острой фазы». С переходом в хроническую фазу заболевания C-реактивный белок исчезает из крови и снова появляется при обострении процесса. При электрофорезе этот белок перемещается совместно с  $\alpha_2$ -глобулинами.

Определение C-реактивного белка в острой фазе ревматизма, при пневмококковой, стрептококковой или стафилококковой инфекциях, инфаркте миокарда и некоторых других заболеваниях имеет важное диагностическое значение.

При инфаркте миокарда положительная реакция на C-реактивный белок встречается в острый период и, как правило, появляется на 2-й день заболевания; к концу 2-й недели или в начале 3-й она исчезает. Это дает основание предполагать, что по степени реакции можно судить о тяжести процесса, о глубине и выраженности деструкции. У больных с диагнозом «стенокардия покоя или напряжения» C-реактивный белок в сыворотке отсутствует.

В настоящее время существуют достаточно чувствительные методы измерения C-реактивного белка, позволяющие контролировать острофазовую реакцию, что имеет особое значение при наблюдении за пациентами с воспалительными заболеваниями суставов, например с ревматоидным артритом. Измерение C-реактивного белка — более чувствительный и специфический способ выявления и контроля за острой фазой процесса, чем определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или вязкости плазмы.

**Интерферон** — специфический белок, синтезируемый в клетках организма в результате воздействия на них вирусов. Этот белок обладает способностью угнетать размножение вирусов в клетках. При этом наблюдается торможение размножения не только вируса, индуцировавшего синтез интерферона, но и других вирусов.

**Имуноглобулины** представляют собой группу белков плазмы крови, которые функционируют как антитела, распознавая и связывая чужеродные антигены. Это облегчает деструкцию антигенов элементами клеточной иммунной системы. Хотя термины «антитело» и « $\gamma$ -глобулин» часто используют как

Таблица 6

	Igg	IgA	IgM	IgE	IgD
ОММ	160000	160000	1000000	200000	190000
Коэффициент седиментации, S	7	7	19	8	7
Доля от общих Ig плазмы, %	73	19	7	0,001	1
Способность активировать комплемент	Да	Да	Да	Нет	Нет
Способность проникать через плаценту	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Примерная средняя концентрация у взрослых здоровых лиц, г/л	10	2,5	1	0,0003	0,03
МЕ/мл	140	150	140	90	
Возраст достижения уровня, свойственного взрослым, лет	3-5	15	9 мес.	15 (?)	15(?)
Главная функция	Защита внесосудистых тканей. Вторичные ответы на антиген. Нейтрализует токсины.	Защита поверхностей тела путем секреции IgA (11 S)	Защита кровяного русла. Первичная реакция на антиген. Лизирует бактерии	Антитела, связанные с тучными клетками. Быстрые реакции повышенной чувствительности	Неизвестна

синонимы, антитела встречаются также в  $\beta$ - и  $\alpha$ -фракциях, поэтому термин «иммуноглобулин» (Ig) предпочтительнее. Иммуноглобулины синтезируются в  $\beta$ -лимфоцитах.

Поскольку каждая молекула иммуноглобулина является специфичной по отношению к одной антигенной детерминанте (или эпитопу), существует огромное множество различных иммуноглобулинов. В основе всех иммуноглобулинов лежит сходная структура, включающая две идентичные «тяжелые» полипептидные цепи и две идентичные «легкие» цепи, соединенные дисульфидными мостиками.

Фракция  $\gamma$ -глобулинов содержит основную массу антител, и уменьшение содержания этих белков резко снижает защитные силы организма. Было обнаружено, что имеется два основных вида этого расстройства — агаммаглобулинемия зрелого возраста, вызываемая рентгеновским облучением или же хроническими заболеваниями, и агаммаглобулинемия новорожденных, обусловленная генетическими факторами.

Сейчас хорошо известны пять основных классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Интересно отметить, что у детей, у которых наблюдается дефицит IgA, чаще встречаются инфекционные заболевания. Можно предположить, что это является следствием недостаточности синтеза определенной части антител.

Существенно изменяются иммуноглобулины при заболеваниях печени. При хроническом агрессивном гепатите отмечается повышение IgG, при алкогольном циррозе — IgM.

**Гипоагаммаглобулинемия.** При рождении концентрации IgA и IgM оказываются низкими, затем постоянно возрастают, хотя содержание IgA может не достигать уровня, соответствующего нормальной концентрации у взрослых, до конца первого десятилетия жизни.

Известны различные наследственные нарушения синтеза иммуноглобулинов, например тяжелая, сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (болезнь Брутона), при которой полное отсутствие иммуноглобулинов вызывает развитие у детей рецидивирующих бактериальных инфекций.

Т а б л и ц а 7

Преобладающий Ig	Примеры патологических состояний
IgG	Аутоиммунные болезни, например, СКВ или хронический активный гепатит
IgA	Заболевания кишечника, например, Болезнь Крона. Заболевания дыхательных путей, например, туберкулез, расширение бронхов. Ранний цирроз печени
IgM	Первичный билиарный цирроз. Вирусный гепатит. Паразитарная инвазия, особенно в случаях паразитемии. При рождении, что указывает на внутриматочное инфицирование.

Гипогаμμαглобулинемия может быть приобретенной. Часто она возникает при злокачественных заболеваниях крови, может проявиться как осложнение при употреблении цитостатических препаратов или при состояниях, сопровождающихся значительными потерями белка, например при нефротическом синдроме.

**Гипергаμμαглобулинемия.** Повышенная концентрация иммуноглобулинов выявляется как при острых, так и при хронических инфекционных заболеваниях.

Увеличение концентраций иммуноглобулинов в плазме обычно отмечается при аутоиммунных заболеваниях, например при ревматоидной болезни, системной красной волчанке и хронических болезнях печени, некоторые из которых имеют аутоиммунную природу.

**Цитокинины.** Цитокинины – низкомолекулярные пептиды (<80 кД), секретируемые клетками воспаления и иммунного ответа и контролирующие активность и рост этих клеток. Большинство функций цитокининов локальные – действие или на соседние клетки (паракринный эффект), или на клетку, которая секретирует пептиды (аутокринный эффект), – но некоторые цитокинины дают дистанционный (эндокринный) эффект. Цитокинины проявляют некоторое функциональное сходство с пептидными факторами роста, которые влияют на рост

не иммунных клеток. Две группы факторов объединены под общим названием пептидных факторов регуляции.

Выделяют четыре класса цитокининов:

- интерлейкины (ИЛ) – регуляторы процессов воспаления;
- интерфероны (ИФ) – природные противовирусные вещества, которые в целом дают ингибирующий эффект на рост клеток;
- колониестимулирующие факторы (КФ), которые стимулируют рост макрофагов и лейкоцитов;
- факторы некроза опухолей (ФНО), которые стимулируют пролиферацию многих клеток, в том числе цитологических Т-клеток.

Цитокинины обладают множеством свойств. Некоторые опосредованные цитокининами реакции могут быть вызваны не одним цитокинином.

Возможным применением методов определения цитокининов является ранняя диагностика сепсиса и реакции на трансплантат.

### **3.5. Показания к определению содержания белка**

**Для исследования отеков.** Очень низкое содержание альбумина в плазме крови указывает на гипоальбуминемию как возможную причину отеков. Если отеки обусловлены не гипоальбуминемией, а другими причинами, то разбавление крови приводит к понижению концентрации альбумина и всех других белковых фракций сыворотки крови. При наличии гипоальбуминемии электрофореграмма белков сыворотки крови, типичная для случаев нефротического синдрома или цирроза печени, позволяет установить ее причину.

**При заболеваниях иммунной системы** на электрофореграммах белков сыворотки крови можно обнаружить диффузные увеличения фракции  $\gamma$ -глобулинов. Это явление может быть обусловлено также многими заболеваниями. Понижение концентрации иммуноглобулинов характерно для случаев потери белка организмом. Для оценки степени подавления иммунитета следует измерить содержание иммуноглобулинов в плазме крови.

**При хронических заболеваниях печени** уровень альбумина в сыворотке крови может быть низким. При циррозе на

электрофоретических графиках белков сыворотки можно обнаружить слияние  $\beta$ - и  $\alpha$ -фракций, при хроническом или активном гепатите — диффузное увеличение фракции  $\gamma$ -глобулинов. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови может помочь при дифференциальной диагностике: при циррозе преобладает повышение содержания IgA, при билиарном циррозе — IgM, а при хроническом активном гепатите — IgG. При острых заболеваниях печени результаты определения концентрации белков обычно бесполезны.

### **В ы в о д ы к главе 3**

1. Наиболее распространенным белком в плазме является альбумин, синтез которого происходит в печени. Участвуя в создании коллоидно-осмотического давления, альбумин играет важную роль в распределении внеклеточной жидкости между сосудами и интерстициальным пространством. Он выступает как транспортный белок для нескольких гормонов, лекарственных препаратов, свободных жирных кислот, неконъюгированного билирубина и различных ионов. Однако на его концентрацию в плазме влияет множество патологических процессов (к уменьшению приводят хронические заболевания печени; состояния, сопровождающиеся потерями белка; нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте; повышение проницаемости капилляров), поэтому результаты измерений должны интерпретироваться с осторожностью. Альбумин связывает неконъюгированный билирубин, и гипоальбуминемия увеличивает риск развития ядерной желтухи у новорожденных с неконъюгированной гипербилирубинемией. Сходный эффект дают солицилаты, способные вытеснять билирубин из комплекса с альбумином.

2. Большинство прочих белков плазмы относится к глобулинам. Иммуноглобулины синтезируются плазматическими клетками и представляют собой гуморальное звено иммунной системы. Известны 5 основных классов иммуноглобулинов, наиболее представительными из которых являются IgG, IgA и IgM. Иммуноглобулины M, циркулирующие преимущественно в сосудистом русле, выполняют функцию главных антител первичного иммунного ответа. IgG принимают участие во вторичном иммунном ответе и распределены во внеклеточной жидкости. IgA секретируются на поверхности слизистых. Повышенное содержание всех иммуноглобулинов характерно для хронических воспалительных процессов, например для хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний. Измерение специфических иммуноглобулинов имеет значение для выявления иммунодефицитных синдромов и некоторых аутоиммунных болезней.

3. Другие белки плазмы включают факторы свертывания, компоненты комплемента и различные транспортные белки, например тироксин-связывающий глобулин, транскортин, глобулин, связывающий половые гормоны, трансферрин и церулоплазмин. Концентрации определенных белков повышаются при острой воспалительной реакции. Эти «острофазовые» белки включают  $\alpha_1$ -антитрипсин, С-реактивный белок и гаптоглобины. Измерение концентрации С-реактивного белка информативно при осуществлении контроля за течением заболеваний, характеризующихся эпизодами острого воспаления, такими, как ревматоидный артрит.

4. Цитокинины являются большой группой аутокринных и паракринных регуляторных пептидов, которые модулируют активность иммунной системы и участвуют в координации острого воспаления и иммунного ответа. Можно определить их концентрацию в сыворотке, но пока нет четких показаний относительно использования полученных данных в диагностике и лечении.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Каковы функции белков в организме?
2. Охарактеризуйте условия переваривания белков в желудке и кишечнике.
3. Какова физиологическая роль в организме белков плазмы крови?
4. Каковы факторы изменения концентрации белков в плазме.
5. Назовите основные фракции белков крови и их функции.
6. С какой фракцией плазменных белков связываются лекарственные препараты?
7. Почему концентрацию альбумина в плазме используют в качестве теста на функцию печени?
8. С какой фракцией глобулинов связаны антитела сыворотки крови?
9. Какое клиническое значение имеет увеличение общего содержания белков плазмы?
10. При каких состояниях встречается диспротеинемия и о чем она свидетельствует?
11. Чем обусловлено увеличение концентрации гаптоглобина и С-реактивного белка при многих патологических состояниях?

## **Глава 4. НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА**

### **4.1. Обмен глюкозы**

Глюкоза является основным энергетическим субстратом. Ее источниками для организма служат углеводы пищи и эндогенное образование путем гликогенолиза, преимущественно за счет распада гликогена печени и синтеза ее из других веществ (например лактата, пирувата, глицерина, а также большинства аминокислот) в стадии глюконеогенеза. Концентрация глюкозы в крови зависит от соотношения ее поступления в кровоток и утилизации тканями. В норме концентрация глюкозы жестко контролируется, и у здоровых людей редко падает ниже 2,5 ммоль/л или превышает 8,0 ммоль/л, независимо от того, голодал ли человек или недавно принимал пищу.

Поступивший с пищей избыток глюкозы запасается в виде гликогена и используется по мере необходимости. При длительном голодании концентрация глюкозы в крови несколько снижается, хотя запасов гликогена в печени хватает примерно на 24 часа, адаптационные процессы способствуют достижению нового устойчивого состояния. В среднем через 72 часа концентрация глюкозы стабилизируется и может сохраняться на постоянном уровне в течение многих дней. Источником глюкозы в этих условиях становится глюконеогенез, т. е. образование глюкозы из аминокислот и глицерина, а кетоновые тела, образующиеся из жиров, становятся основным энергетическим субстратом. Интеграция этих процессов и контроль за содержанием глюкозы в крови достигаются путем согласованного действия различных гормонов: инсулина и контринсулярных гормонов — глюкагона, кортизола, катехоламинов и гормона роста (их эффекты приведены в табл. 5).

#### **Гормоны, участвующие в гомеостазе глюкозы**

Наиболее важными гормонами, регулирующими гомеостаз глюкозы, являются инсулин и глюкагон. Инсулин представляет собой полипептид, состоящий из 51 аминокислоты, который синтезируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови. Он синтезируется в виде прогормона — проинсулина. До

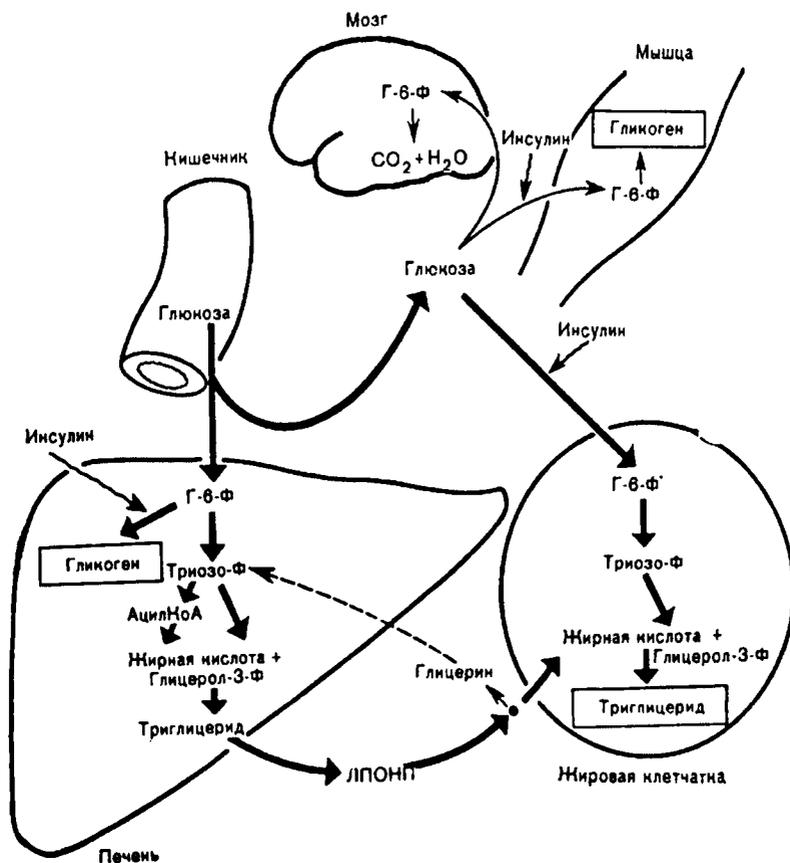


Рис. 1. Образование тканевых резервов глюкозы после приема пищи

секреции инсулина в кровь молекула прогормона, состоящего из 84 остатков аминокислот, расщепляется на инсулин, состоящий (53 остатка аминокислот) из двух полипептидных цепей, связанных дисульфидными мостиками, и С-пептид (31 остаток аминокислот). Секреция инсулина стимулируется также различными кишечными гормонами, в том числе глюкагоном и желудочным ингибиторным пептидом (ЖИП – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид). Инсулин способствует удалению

глюкозы из крови и отложению ее в запас в виде гликогена, стимулирует синтез жиров из глюкозы и хранение ее в жировой ткани в виде триглицеридов. Если концентрация глюкозы в крови снижается, секреция инсулина тормозится и глюкоза мобилизуется из депо.

Т а б л и ц а 8

**Гормоны, участвующие в гомеостазе глюкозы**

Гормон	Основное действие на глюкозу	Другие эффекты	Место действия
Инсулин	увеличивает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o захват глюкозы клеткой;</li> <li>o синтез гликогена;</li> <li>o синтез белка;</li> <li>o синтез жирных кислот и триглицеридов</li> </ul>	<p>М.Ж.</p> <p>П.М. П.М. П.Ж.</p>
	уменьшает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o глюконеогенез</li> <li>o кетогенез</li> <li>o липолиз</li> <li>o протеолиз</li> </ul>	<p>П. П. Ж. М.</p>
Глюкагон	увеличивает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o гликогенолиз</li> <li>o глюконеогенез</li> <li>o кетогенез</li> <li>o липолиз</li> </ul>	<p>П. П. П. Ж.</p>
Адреналин	увеличивает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o гликогенолиз</li> <li>o липолиз</li> </ul>	<p>П.М. Ж.</p>
Гормон роста (соматотропин)	увеличивает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o гликогенолиз</li> <li>o липолиз</li> </ul>	<p>П. Ж.</p>
Кортизол	увеличивает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o глюконеогенез</li> <li>o синтез гликогена</li> <li>o протеолиз</li> </ul>	<p>П. П. М.</p>
	уменьшает	<ul style="list-style-type: none"> <li>o захват глюкозы тканями</li> </ul>	<p>М.П.</p>

**П р и м е ч а н и е.** Место действия: П. – печень, М. – скелетная мускулатура, Ж. – жировая ткань.

Глюкагон представляет собой полипептид, состоящий из 29 аминокислот, синтезируется  $\alpha$ -клетками островков поджелудочной железы; его секреция уменьшается при повышении концентрации глюкозы в крови. В целом его действие противоположно действию инсулина; он стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез и способствует липолизу и кетогенезу (табл. 8). Наиболее важными нарушениями гомеостаза глюкозы являются сахарный диабет, характеризующийся непереносимостью глюкозы, и следовательно, тенденцией к гипергликемии, и различные состояния, вызывающие патологически низкую концентрацию глюкозы в крови, т. е. гипогликемию.

При гипогликемии в наибольшей степени повреждаются клетки головного мозга, получающие энергию в результате аэробного метаболизма глюкозы. Клетки мозга не способны синтезировать, вать, кроме глюкозы и кетонов, другие субстраты. Последние удовлетворяют энергетическим потребностям головного мозга в незначительной степени, поскольку в норме со-

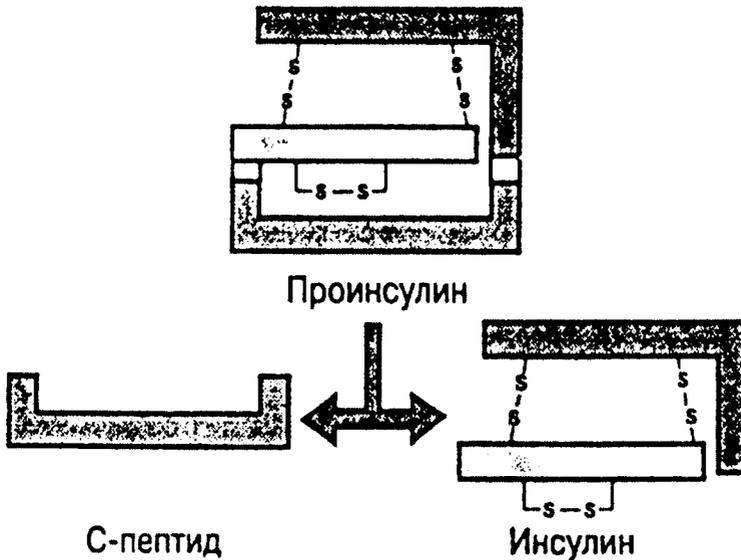


Рис. 2. Биосинтез инсулина

держание кетонов в плазме крови очень низкое. Инсулин не способствует поступлению глюкозы из внеклеточной жидкости в клетки головного мозга. Таким образом, головной мозг во многом зависит от внеклеточной концентрации глюкозы как источника энергии, и при гипогликемии высока вероятность нарушения функций мозга. Гипергликемия, особенно быстро развивающаяся, также может вызывать дисфункцию мозга, воздействуя на внеклеточную осмолярность. У здорового человека концентрация глюкозы в плазме крови (внеклеточная) обычно остается в пределах от 4,5 до 11 ммоль/л, несмотря на периодические нагрузки глюкозой, поступающей в организм из желудочно-кишечного тракта. Поддержание концентрации глюкозы в плазме крови на уровне 11 ммоль/л сводит к минимуму возможность выведения глюкозы из организма. В почечных канальцах реабсорбируется почти вся глюкоза из клубочкового фильтрата до достижения указанной концентрации (почечный порог), так что в норме моча почти не содержит глюкозы, даже после приема пищи, богатой углеводами. Задерживаемая организмом глюкоза может сохраняться в виде резерва до возникновения потребности в ней.

## 4.2. Сахарный диабет

**Этиология и патогенез.** Сахарный диабет возникает в результате абсолютной или относительной недостаточности инсулина. Распространенность его в западных странах составляет 1–2%, в Узбекистане — в пределах 3%. Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), свидетельством недостаточности инсулина считают содержание глюкозы в плазме крови натощак 8 ммоль/л или, при нормальном уровне глюкозы в плазме крови натощак, концентрация 11 ммоль/л и выше через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы. Диабет может возникать вторично, хотя нечасто, при хроническом панкреатите, после операции на поджелудочной железе, а также при заболеваниях, сопровождающихся повышением секреции гормонов — антагонистов инсулина, например при синдроме Кушинга и акромегалии. Большинство случаев сахарного диабета являются первичными, т. е. не связаны с какими-либо другими заболеваниями.

## **Инсулинзависимый и инсулиннезависимый диабет**

Различают два типа диабета. При диабете 1-го типа (инсулинзависимый сахарный диабет – ИЗСД) происходит разрушение клеток поджелудочной железы, и инсулин практически не секретируется. Этим термином обозначают те случаи, когда инсулинотерапия необходима. При диабете 2-го типа (инсулиннезависимый сахарный диабет – ИНСД) инсулин или секретируется в недостаточных количествах для предотвращения гипергликемии, или развивается нечувствительность к инсулину. Примерно 20% пациентов являются инсулинзависимыми. Состояние большинства больных с ИНСД можно контролировать диетой, назначением или без назначения пероральных гипогликемических препаратов, например сульфонилмочевины и бигуанидов.

ИЗСД обычно возникает в молодом возрасте, симптомы развиваются в течение нескольких дней или нескольких недель; возникновению предшествует «предиабетический» период, во время которого можно обнаружить задержку роста, снижение выработки инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы и различные иммунологические нарушения. ИНСД протекает медленнее, возникает в среднем или старшем возрасте, симптомы развиваются в течение нескольких месяцев. Поэтому ИНСД ранее назывался диабетом старшего или зрелого возраста. Старые наименования неточны, поскольку некоторые молодые пациенты не являются инсулинзависимыми, в то время как ИЗСД может развиться и у пожилых людей. Характеристики ИЗСД и ИНСД представлены в табл. 9.

Точный патогенез ИНСД неизвестен. Заболевание характеризуется выраженной семейной предрасположенностью. Вероятность заболевания обоим монозиготных (идентичных) близнецов – более 90%. Однако наследование непредсказуемо. Идентифицировано несколько генов, которые могут отвечать за развитие диабета, в том числе ген глюкокиназы и трансмембранного переносчика глюкозы. Относительная недостаточность инсулина, несмотря на высокое содержание этого гормона в плазме крови, может быть следствием резистентности к его действию рецепторов или дисфункций пострецепторных систем. Важную роль играют также факторы окружающей среды. Например, приблизительно 40% больных ИНСД страдают ожире-

Основные характеристики ИЗСД (1-й тип) и ИНСД (2-й тип)

Признак	ИЗСД	ИНСД
1. Типичный возраст	Дети, молодые люди	Средний возраст, пожилые
2. Начало	Острое	Постепенное
3. Внешний вид пациентов	Худощавые	Часто наблюдается ожирение
4. Снижение массы тела	Обычно присутствует	Нехарактерно
5. Склонность к кетоацидозу	Обычно есть	Обычно нет
6. Концентрация инсулина в плазме	Низкая, не определяется	Обычно нормальная; может быть выше
7. Семейный анализ по диабету	Редко отягощен	Часто отягощен
8. Связь HLA	DR3, DR4	Нет

нием, а частота заболевания у многократно рожавших женщин выше, чем у нерожавших. У многих пациентов из-за нечувствительности клеток островков к глюкозе нарушена секреция инсулина. У пациентов с ожирением в плазме крови повышена концентрация инсулина и имеет место резистентность клеток-мишеней к его действию. У некоторых могут играть роль оба вышеописанных фактора.

При ИЗСД семейная предрасположенность наблюдается гораздо реже, но отмечается выраженная связь с некоторыми антагонистами комплекса гистосовместимости, например, HLA-DR3 и DR4. Антигены HLA у каждого человека генетически детерминированы, и многие аутоиммунные заболевания связаны со специфическим набором HLA, что дает возможность предположить аутоиммунную этиологию ИЗСД и, более того, что риск его развития частично определяется генетическими факторами. Было показано, что раннее лечение иммуносупрессив-

ным препаратом циклоспорином А ИЗСД может индуцировать ремиссию. Это свидетельствует в пользу аутоиммунного механизма заболевания и возможности предупреждения ИЗСД.

### **4.3. Клинические и биохимические особенности сахарного диабета**

Выделяют две группы клинических проявлений сахарного диабета: симптомы, связанные непосредственно с метаболическими нарушениями, и симптомы, обусловленные отдаленными осложнениями заболевания. Распространенность отдаленных осложнений (нефропатия, нейропатия, ретинопатия и артериопатия) возрастает с увеличением срока длительности заболевания. Доказано, что риск развития осложнений для ИЗСД выше при плохом контроле гликемии. Есть сведения, что развитие нефропатии, нейропатии и ретинопатии связано с гликированием белков, например белков базальной мембраны клубочков. При высоких концентрациях глюкозы фермент альдозоредуктаза катализирует образование сорбитола из глюкозы, накопление которого может иметь разрушительные последствия. У больных с сахарным диабетом часто возникают нарушения метаболизма липопротеинов, которые могут предрасполагать к развитию атеросклероза.

При сахарном диабете гипергликемия, в основном, обусловлена повышенным образованием глюкозы в печени и, в меньшей степени, уменьшением ее выведения из крови. В почках профильтрованная глюкоза в норме полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах, но при концентрациях в крови, превышающих 10 ммоль/л (почечный порог), вся глюкоза не может реабсорбироваться, и часть ее появляется в моче. Почечный порог выше у пожилых людей и ниже во время беременности. Результатом глюкозурии является осмотический диурез, при котором увеличивается выделение воды и повышается осмоляльность плазмы, что, в свою очередь, стимулирует центр жажды. Осмотический диурез и стимуляция центра жажды вызывают классические симптомы диабета — полиурию и полидипсию. При отсутствии лечения метаболические расстройства могут прогрессировать, приводя к развитию угрожающего жизни кетоацидоза и лактацидоза. Стимулируется липолиз и повыша-

ется содержание свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови. В печени СЖК превращаются в ацетил-КоА и кетоны или вновь этерифицируются с образованием эндогенных триглицеридов и включаются в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). По мере увеличения содержания липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) стимулируется также биосинтез холестерина. Стимуляция катаболизма белков может вызвать уменьшение массы скелетных мышц.

**Диагностика.** Диагноз сахарного диабета ставится на основании гипергликемии при наличии глюкозурии. Концентрация глюкозы в венозной крови натощак, превышающая 7,8 ммоль/л, или концентрация в случайно взятом образце, превышающая 11,1 ммоль/л, подтвердит диагноз сахарного диабета. В сомнительных случаях может потребоваться определение концентрации глюкозы в крови спустя 2 часа после пероральной нагрузки



**Рис. 3.** Патогенез диабетического кетоацидоза, отражающий последствия уменьшения отношения концентрации инсулина к концентрации глюкагона

глюкозой или выполнение стандартного теста на толерантность к глюкозе.

Критерии ВОЗ для постановки диагноза сахарного диабета приведены в табл. 10. Лиц, у которых концентрация глюкозы не соответствует приведенным критериям, не следует признавать диабетиками, но они должны наблюдаться у врача. У 2–4% людей с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) в течение года развивается сахарный диабет. Пациенты с НТГ, как и больные сахарным диабетом, имеют повышенную предрасположенность к инфаркту миокарда и инсульту.

Таблица 10

Диагностические концентрации глюкозы в крови, моль/л

Диагноз	Время взятия крови	Венозная цельная кровь	Венозная плазма	Капиллярная кровь
1. Сахарный диабет	о Натощак о Через 2 ч после нагрузки глюкозой	> 6,7 > 10,0	> 7,8 > 11,1	> 6,7 > 11,1
2. Нарушение толерантности к глюкозе	о Натощак о Через 2 ч после нагрузки глюкозой	< 6,7 6,7–10,0	< 7,8 7,8–11,1	< 6,7 7,8–10,0

Тест на толерантность к глюкозе выполняется, когда имеются сомнения в диагнозе. При отсутствии симптоматики диагноз диабета ставится, если результаты, превышающие норму, получены дважды.

**Лечение.** Принципы лечения сахарного диабета преследуют две цели: устранить симптомы и предупредить развитие острых метаболических осложнений. Первая цель у ИНСД достигается путем поддержания диеты и приема гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфонилмочевины (или без них), у с ИЗСД – путем назначения диеты и инсулина, чтобы под-

держат концентрацию глюкозы в крови в границах физиологической нормы. Независимо от способа лечения, колебания концентрации глюкозы у больных диабетом более выражены, чем у здоровых людей. Эффективность лечения отслеживается клинически и лабораторно путем оценки концентрации глюкозы в моче с помощью специальных таблеток или полосок, измерения концентрации глюкозы и содержания гликированных белков в крови. У ИНСД содержание глюкозы в крови часто удается регулировать диетотерапией по мере уменьшения массы тела. У этой категории больных секрецию инсулина можно стимулировать производными сульфонилмочевины бугамидом или глибенкламидом (манинил). Бигуаниды типа метформин или фенформин применяют для снижения содержания глюкозы в крови. Механизм их действия полностью не выяснен, но они ингибируют глюконеогенез или непосредственно, или опосредованно.

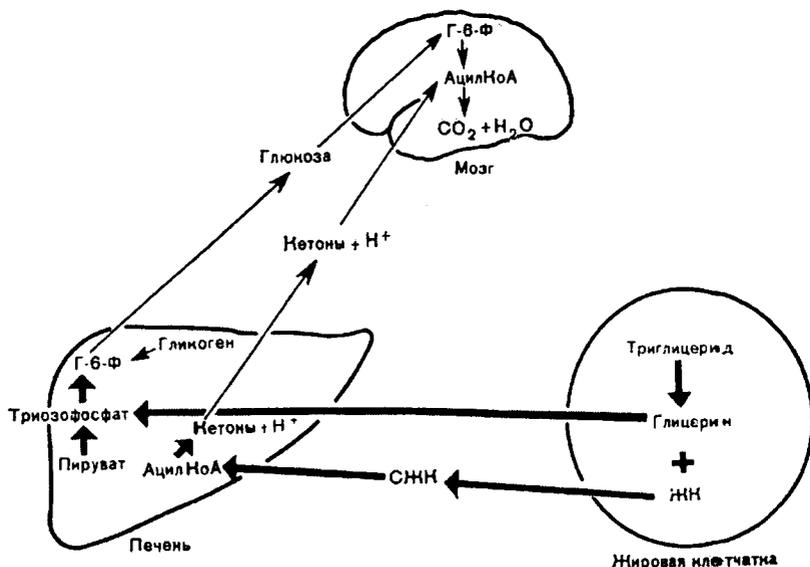


Рис. 4. Метаболизм углеводов при голодании: избыточное накопление кетоновых тел

## Метаболические осложнения диабета

Диабетический кетоацидоз может быть первым проявлением ИЗСД, если больной пропустит прием инсулина или доза его станет недостаточной из-за повышения потребности в нем в результате инфекционного заболевания, инфаркта миокарда, травмы или эмоционального перенапряжения. Повышение концентрации глюкагона на фоне снижения концентрации инсулина в крови воротной вены подавляет фосфофруктокиназу – ключевой регулятор интермедиата. В результате уменьшается содержание в печени фруктозо-2,6-бисфосфата, следовательно, и гликолиз. Одновременно активируется фруктозо-2,6-бисфосфатаза и стимулируется глюконеогенез, происходит распад гликогена и тормозится его синтез. Вследствие отсутствия инсулина уменьшение периферической утилизации глюкозы способствует активацию метаболизма свободных жирных кислот (СЖК) и кетонов в качестве энергетических субстратов, что также вносит свой вклад в развитие гипергликемии, хотя слабее, чем увеличение скорости образования глюкозы. Глюкозурия вызывает осмотический диурез с последующей потерей жидкости, которая еще увеличивается за счет гипервентиляции и рвоты. Уменьшение объема плазмы ведет к снижению кровотока через почки и преренальной уремии. По мере снижения скорости клубочковой фильтрации уменьшается также скорость образования мочи, и у пациента, прежде жаловавшегося на полиурию, развивается олигоурия. Отсутствие инсулина усиливает липолиз и выход СЖК из жировой ткани в кровь, снижается липогенез. В норме в печени СЖК полностью окисляются и этерифицируются в триглицериды или же превращаются в ацетоуксусную и  $\beta$ -гидроксимасляную кислоты, т. е. включается кетогенез. При неконтролируемом диабете высокая концентрация глюкагона, по отношению к инсулину, способствует усилению кетогенеза. Некоторое количество ацетоацетата декарбоксилируется в ацетон. Кетоновые тела стимулируют хеморецепторы, вызывая рвоту. Ацетоуксусная и  $\beta$ -гидроксимасляная кислоты являются основными кислотами, вызывающими кетоацидоз с запахом ацетона в выдыхаемом воздухе. Некоторый вклад в этот процесс вносят также избытки СЖК и молочная кислота. При типичном кетоацидозе организм может терять от 6 до 7 л воды и по 300–500 ммоль/л натрия и калия. Частным признаком является гиперкалиемия,

обусловленная уменьшением экскреции калия почками и выходом его из клеток из-за отсутствия инсулина, который способствует захвату калия клетками. Концентрация натрия в плазме снижена, что связано с выходом воды из внутриклеточного пространства. У многих пациентов наблюдается спутанное сознание, но истинная кома от диабетического кетоацидоза развивается только у 10%. Другими возможными биохимическими нарушениями являются повышение амилазы в плазме, гипертриглицеридемия и в тяжелом состоянии – повышение активности трансаминаз.

Диабетический кетоацидоз является неотложным состоянием. Лечение включает возмещение потерь жидкости и электролитов и назначение инсулина для коррекции метаболических нарушений. Потеря жидкости возмещается внутривенным введением изотонического раствора хлорида натрия. В процессе лечения необходимы внутривенное введение инсулина со скоростью 6–10 ЕД/ч, регулярный контроль за концентрацией калия в плазме крови. Крайне важным является контроль концентрации глюкозы в крови и баланса жидкости.

**Лактатацидоз** – является редким осложнением диабета. Он наблюдался в основном у пациентов, получавших пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов – фенформин. Лактат (молочная кислота) является нормальным продуктом метаболизма в мышцах, который в печени снова превращается в глюкозу (цикл Кори). Однако при значительном увеличении содержания молочной кислоты и расстройстве метаболических процессов в печени она накапливается, например, под влиянием этанола, метанола, фруктозы.

### **Метаболизм липопротеинов при сахарном диабете**

Обе формы сахарного диабета связаны с нарушениями липидного спектра плазмы крови. При ИЗСД может присутствовать выраженная гипертриглицеридемия, концентрация липопротеинов высокой плотности снижена. Увеличение содержания липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) обусловлено дефицитом липопротеинлипазы и увеличением образования в жировой ткани СЖК, которые являются субстратом для синтеза триглицеридов в печени. Эти оба процесса вызваны непосредственно дефицитом инсулина и устраняются путем его на-

значения. При ИНСД гипертриглицеридемия обусловлена в основном увеличением синтеза инсулина в печени и может сохраняться несмотря на адекватный контроль содержания глюкозы в крови.

**Глюкозурия.** Глюкозурией считают наличие в моче глюкозы, концентрацию которой можно обнаружить с помощью специфического скринингового теста, содержащего глюкозооксидазу. Клетки проксимальных отделов почечных канальцев обычно реабсорбируют основную массу глюкозы из клубочкового фильтрата. Очень низкие концентрации глюкозы могут быть обнаружены даже в моче здоровых лиц, если использовать более чувствительные методы.

Однако глюкозурия развивается только в тех случаях, когда:

1) содержание глюкозы в плазме крови и, следовательно, в клубочковом фильтрате значительно превосходит реабсорбционную мощность почечных канальцев. Такая ситуация может возникать, когда уровень глюкозы в плазме крови и в клубочковом фильтрате превышает в среднем 11 ммоль/л и значительно превосходит реабсорбционную мощность здоровых почечных канальцев;

2) реабсорбционная мощность почечных канальцев снижена, так что глюкозурия имеет место при более низких уровнях глюкозы в фильтрате (почечная глюкозурия). Обычно это состояние безвредно для здоровья.

Наиболее чувствительным для выявления глюкозурии при скрининге является тестирование образца мочи, собранной приблизительно через 1 ч после приема пищи, когда можно ожидать максимальной концентрации глюкозы в плазме крови. Хотя наиболее частой причиной глюкозурии является сахарный диабет, она может встречаться у пациентов с низким почечным порогом для глюкозы, что может быть изолированным и безвредным отклонением от нормы (почечная глюкозурия).

#### **4.4. Гипогликемия**

Согласно определению, термин «гипогликемия» применяют в тех случаях, когда содержание глюкозы в плазме крови не превышает 2,5 ммоль/л (45%). Симптомы гипогликемии могут развиваться при более высокой концентрации, если происходит быстрое понижение повышенного или даже нормального уров-

ня глюкозы в плазме. Выше было показано, что метаболизм головного мозга зависит от адекватного поступления глюкозы из крови, причем симптомы гипогликемии и гипоксии мозга сходны. Обморочное состояние, головокружение или ступор и в тех случаях, когда не проводилось лечение, могут привести к коме и летальному исходу или необратимым поражениям головного мозга. При быстром снижении содержания глюкозы наступает фаза повышенной потливости, тахикардии и возбуждения, связанных с секрецией адреналина. При этом скорость нормализации концентрации глюкозы в плазме имеет существенное значение.

Причины гипогликемии подразделяются на те, которые вызываются понижением концентрации глюкозы во время голодания, и те, которые возникают в ответ на воздействия стимула (реактивная гипогликемия). Реактивная гипогликемия может быть следствием приема лекарственных препаратов (инсулина, сульфонилмочевины), алкоголя и др., тогда как гипогликемия голодания связана с заболеваниями печени, почек, надпочечников, гипофиза.

Практически случаи гипогликемии классифицируют, учитывая данные анамнеза. Особое внимание при этом обращают на принимаемые пациентом лекарственные средства. Клинические проявления гипогликемии более выражены при нарушениях мозгового кровотока и ослаблены у больных, принимающих  $\beta$ -адреноблокаторы, например пропранолол. Диагноз устанавливается подтверждением низкой концентрации глюкозы в крови, и симптомы гипогликемии купируются введением глюкозы. У взрослых избыточная секреция инсулина всегда связана с опухолью ( $\beta$ -клеток поджелудочной железы).

Вывод о наличии опухоли можно сделать при обнаружении высокой концентрации инсулина в плазме ( $>10$  мЕ/л) и низкой концентрации глюкозы в крови ( $<2,2$  ммоль/л). Также следует определить содержание в крови С-пептида, который секретируется в эквивалентных количествах с инсулином, но выводится из кровотока медленно. Поэтому С-пептид может служить более надежным маркером эндогенной секреции инсулина, чем сам инсулин. Информативным тестом может служить также определение концентрации 3-гидроксибутирата в плазме. Известно, что инсулин подавляет липолиз и, следовательно, вы-

работку 3-гидроксibuтирата. Высокие концентрации последнего ( $> 600$  мкмоль/л) наблюдаются при гипогликемии с подавлением секреции инсулина.

Гипогликемия, вызываемая инсулином и лекарственными препаратами, потенцируется действием алкоголя. Алкоголь также увеличивает выброс инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы, что может после приема пищи усиливать склонность к гипогликемии.

Хотя печень играет центральную роль в гомеостазе глюкозы, при ее заболеваниях гипогликемия встречается редко. Однако при массивной деструкции клеток печени вследствие отравления парацетамолом и другими токсическими веществами она может появиться. Почки являются единственным органом, кроме печени, в котором происходит глюконеогенез. Они также отвечают за распад инсулина. Эти факты могут объяснить тяжелую гипогликемию, наблюдаемую при терминальной почечной недостаточности.

### **Гипогликемия в детском возрасте**

Гипогликемия часто встречается у детей с дыхательными расстройствами, тяжелыми инфекциями, повреждением головного мозга и у новорожденных с малой массой тела при рождении. В момент рождения происходят серьезные физиологические изменения, в том числе и в метаболизме глюкозы, так как прекращается поступление глюкозы от матери, и до начала кормления концентрация глюкозы в крови должна поддерживаться за счет гликогенолиза. У детей, матери которых страдают сахарным диабетом, имеется выраженная гиперплазия клеток островков поджелудочной железы, что увеличивает риск развития гипогликемии в раннем постнатальном периоде. Тяжелую гипогликемию отмечают у новорожденных, матерей которых во время беременности лечили производными сульфонилмочевины по поводу диабета. Поскольку большая часть резерва гликогена в печени формируется после 36 недель, преждевременные роды являются фактором, усугубляющим данное патологическое состояние.

Все состояния, описанные выше, могут вызывать гипогликемию у детей раннего возраста. Наиболее распространенной формой гипогликемии в этом возрасте является кетотическая ги-

погликемия, при которой имеет место снижение предшественников гликогена. Низкое содержание глюкозы в крови подавляет секрецию инсулина, что является причиной кетоза. Развитие гипогликемии можно предотвратить путем частого кормления.

#### **4.5. Исследование нарушений обмена углеводов** **Исследование при подозрении на сахарный диабет**

Если у больного имеются симптомы тяжелой формы сахарного диабета или глюкозурия, а также в тех случаях, когда желательнее исключить диагноз сахарного диабета (например, при наличии заболевания у близких родственников больного), берется кровь для определения содержания глюкозы в плазме. Обнаружение по меньшей мере через 2 часа после приема пищи в одной произвольно взятой пробе крови концентрации глюкозы, превосходящей 11 ммоль/л, в значительной степени подтверждает предположение о наличии диабета, а обнаружение такой концентрации глюкозы в двух пробах крови позволяет поставить диагноз этого заболевания. Однако предпочтительнее взять кровь после голодания в течение по меньшей мере 10 ч, особенно если уже было отмечено отклонение от нормы в одной произвольно взятой пробе крови.

**А.** Диагноз сахарного диабета считают подтвержденным, если:

- 1) концентрация глюкозы в плазме крови, взятой натощак, дважды определена как равная 8 ммоль/л или выше;
- 2) концентрация глюкозы в плазме крови, взятой произвольно, дважды определена равной 11 ммоль/л или выше;
- 3) установлено, что концентрация глюкозы в плазме крови, взятой натощак, превышает 8 ммоль/л, а в плазме крови, взятой произвольно, превышает 11 ммоль/л.

**Б.** Результаты исследований крови, взятой произвольно, менее надежны при исключении, чем при подтверждении диагноза сахарного диабета. Этот диагноз считают исключенным, если в плазме крови, взятой после периода голодания, концентрация глюкозы не менее чем дважды была найдена не превышающей 6 ммоль/л.

**В.** Если в любой из взятых натощак проб крови обнаружены величины концентрации глюкозы в пределах от 6 до 8 ммоль/л

или в произвольно взятых пробах найдены концентрации глюкозы от 8 до 11 ммоль/л, следует провести тест на толерантность к глюкозе.

### **Тест на толерантность к глюкозе, принимаемой внутрь**

Если через 2 часа после приема внутрь 75 г глюкозы (или эквивалентной дозы содержащих глюкозу продуктов) концентрация глюкозы в плазме крови равна 8 ммоль/л или ниже, то это свидетельствует об отсутствии диабета. В этих же условиях концентрация глюкозы 11 ммоль/л или выше указывает на наличие диабета, тогда как концентрация глюкозы от 8 до 11 ммоль/л свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе. Случайное обнаружение глюкозурии или гипергликемии может служить основанием для предположения о наличии сахарного диабета у пациента, не имеющего клинических признаков заболевания.

### **Исследование при гипогликемии**

У больного с доказанной гипогликемией наиболее важный тест — определение содержания инсулина в плазме крови, когда концентрация глюкозы в ней низка. На основании результатов этого теста можно отличить от других причин гипогликемии случаи введения экзогенного или продуцирования эндогенного инсулина. Среди последних наиболее серьезны случаи инсулиномы. Если уровни инсулина в плазме крови неадекватно высокие и остаются какие-то сомнения, то могут помочь результаты количественного анализа С-пептида. Высокая концентрация С-пептида в плазме указывает на возможность секреции эндогенного инсулина (в частности, обусловленной стимуляцией поджелудочной железы под влиянием производных сульфонилмочевины). Если в подобной ситуации обнаружить С-пептид в плазме не удастся, предполагают, что имело место введение экзогенного инсулина.

В этих случаях следует обратить внимание на следующие моменты:

а) соотношение во времени между приступами гипогликемии и приемами пищи (реактивная гипогликемия);

б) прием внутрь лекарственных средств, особенно антидиабетических, и алкоголя;

- в) возможность наличия гипофункции коры надпочечников или гипопиза;
- г) возможность наличия опухоли вне поджелудочной железы.

### **Определение содержания глюкозы в плазме или в цельной крови**

Содержание глюкозы можно оценить с помощью ферментативных методов, специфичных для данного представителя сахаров. Поступление в клетки глюкозы зависит от ее внеклеточной концентрации, о которой можно судить по содержанию глюкозы в плазме. Благодаря процессу обмена веществ внутриклеточная концентрация глюкозы поддерживается на низком уровне; поэтому включение в исследуемый материал эритроцитов разбавляет плазму и занижает результаты на 10–15% по сравнению с данными, характерными для плазмы или сыворотки крови. На этом основании считают желательным исследовать именно плазму крови, но иногда используют и цельную кровь. Для мониторинга глюкозы используют капиллярную кровь, взятую из пальца. При этом получают результаты, являющиеся промежуточными, по сравнению с величинами, характерными для цельной крови и плазмы венозной крови.

### **Глюкозурия**

Для обнаружения глюкозурии используют пропитанные реагентами полоски фильтровальной бумаги, такие, как клинистикс. Инструкция по применению прилагается к реагентным полоскам. Клинистикс позволяет обнаружить приблизительно 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) глюкозы в моче. Концентрация глюкозы в моче здоровых лиц варьирует от 0,1 до 0,8 ммоль/л (1–15 мг/дл).

Глюкозурия может быть обусловлена сахарным диабетом, внутривенным вливанием глюкозы, почечной глюкозурией. При нормальном содержании в плазме глюкоза может быть в моче. Это обусловлено низким почечным порогом для глюкозы при беременности. Результаты повторных определений содержания глюкозы в крови и моче могут помочь отличить этот синдром от сахарного диабета.

При анализах можно получить ложные отрицательные результаты, если моча содержит большие количества аскорбино-

вой кислоты, например, после приема терапевтических доз этого витамина или введения тетрациклинов, препараты которых содержат аскорбиновую кислоту в качестве консерванта.

**Кетонурия** — тесты, применяемые при исследовании мочи на наличие кетоновых тел, позволяют, как правило, обнаружить ацетоацетат, поскольку чувствительность к ацетоацетату, который встречается в моче в более высоких концентрациях, чем ацетон. Содержание  $\beta$ -оксибутирата не определяют.

## **В Ы В О Д Ы** к главе 4

---

---

1. У здоровых людей механизмы гомеостаза глюкозы поддерживают концентрацию глюкозы в крови в определенном узком диапазоне, независимо от того, сыт человек или голоден. Сахарный диабет — заболевание, характеризующееся нарушением переносимости глюкозы с тенденцией к гипергликемии и обусловленное относительной и абсолютной недостаточностью инсулина. Диабет 1-го типа, или инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД), обычно поражает молодых людей. Как правило, он имеет острое начало. Диабет 2-го типа, или инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), обычно встречается у людей среднего и пожилого возраста и начинается постепенно. В его патогенезе важную роль играют генетические факторы и факторы окружающей среды.

2. Гипергликемия приводит к развитию глюкозурии с классическими симптомами в виде полиурии и жажды. У пациентов с ИЗСД, не получающих адекватного лечения, развивается диабетический кетоацидоз с усиленным липолизом, протеолизом и кетогенезом. Усиленный липолиз может вызывать накопление кетоновых тел, а затем ацидоз. Как при кетоацидозе, так и при гиперосмолярной коме сильно истощаются резервы воды и электролитов в организме. При ИНСД инсулин секретируется в достаточном количестве, чтобы предотвратить избыточный липолиз и кетогенез, играющий основную роль в развитии кетоацидоза.

3. У больных с диабетом существует риск развития в будущем ретинопатии, нефропатии и заболеваний сосудов. Наличие микроальбуминурии является ранним признаком нефропатии, потенциально поддающейся лечению. Диабет вызывает изменение метаболизма липидов, предрасполагая к развитию атеросклероза. Эффективность лечения инсулином, пероральными гипогликемическими препаратами и коррекции диеты оценивается определением концентрации глюкозы в крови и моче. Однако содержание в крови дает представление о течении диабета только в момент взятия пробы на исследование, а содержание глюкозы в моче отражает ее концентрацию в крови за несколько часов. Определение количества гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) предоставляет ценную информацию о степени контроля гликемии в течение нескольких недель.

4. Причины гипогликемии подразделяются на две группы: в зависимости от того, возникает ли она на фоне голодания (гипогликемия голодания) или провоцируется специфическим воздействием, в том числе при-

мом пищи, — реактивная гипогликемия. Причиной гипогликемии голодания могут быть инсулинсекретирующие опухоли (инсулиномы), недостаточность функции гипофиза и надпочечников, тяжелые заболевания печени и болезни накопления гликогена (дефицит глюкозо-6-фосфатазы). Реактивная гипогликемия может вызываться некоторыми лекарственными препаратами, большим интервалом между введением инсулина и приемом пищи, пероральными сульфонилмочевинами, особенно у пожилых людей, у которых нарушен их метаболизм или экскреция. Гипогликемия может также возникать после приема алкоголя. Он потенцирует развитие гипогликемии, индуцированной инсулином и лекарственными препаратами. Гипогликемия спустя 12–14 часов после приема алкоголя, особенно у лиц, злоупотребляющих алкоголем, отчасти обусловлена подавлением глюконеогенеза, но важную роль в ее возникновении играют поражение печени, плохое питание и истощение запасов гликогена в печени.

5. Возникшая остро гипогликемия вызывает активирование симпатической нервной системы (потливость, тахикардия) и уменьшение доставки питательных веществ в центральную нервную систему (порестезии, судороги, кома). Обычно эти симптомы быстро купируются введением глюкозы.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. Назовите основной углевод пищи человека.
2. Как называется состояние концентрации глюкозы в условиях голода и после принятия пищи?
3. Как называется процесс образования глюкозы из неуглеводных источников и при каких условиях он протекает?
4. Какие гормоны являются наиболее важными для регуляции гомеостаза глюкозы?
5. Расскажите об этапах биосинтеза инсулина в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса.
6. Какие гормоны, помимо инсулина и глюкагона, стимулируют гликолиз и глюконеогенез?
7. Почему низкая концентрация глюкозы в крови в наибольшей степени повреждает клетки головного мозга?
8. Расскажите о механизмах возникновения сахарного диабета.
9. Как развиваются инсулинзависимый и инсулиннезависимый типы диабета?
10. При какой форме диабета чаще наблюдается семейная предрасположенность и с чем это связано?
11. Укажите уровень глюкозы в венозной крови при наличии глюкозурии.
12. Перечислите часто применяющиеся на практике способы регулирования уровня глюкозы в крови.
13. При каком уровне глюкозы в крови применяется термин «гипогликемия»? Каковы признаки гипогликемии?

## Глава 5. НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Липиды в плазме, в основном, представлены жирными кислотами, триглицеридами, холестерином и фосфолипидами. Взаимосвязь между атеросклерозом, а также ишемической болезнью сердца и нарушениями свойств липидов плазмы стимулировала многие исследования в этой области. Современные представления о физиологии и патологии липидов плазмы основаны на концепции о липопротеинах, в виде которых липиды находятся в циркулирующей крови.

### 5.1. Липиды плазмы

**Жирные кислоты** представляют собой соединения, молекулы которых содержат углеводородные цепи различной длины. Они могут быть насыщенными – не содержащими двойных связей, или ненасыщенными – с двумя и более двойными связями. В плазме из числа насыщенных жирных кислот преобладают пальмитиновая (16 углеродных атомов) и стеариновая (18 углеродных атомов). Жирные кислоты могут этерифицироваться глицерином с образованием глицеридов или оставаться свободными. В последнем случае их называют свободными жирными кислотами (СЖК) или неэтерифицированными жирными кислотами (НЭЖК). Хотя большинство жирных кислот в организме человека являются насыщенными, некоторые ненасыщенные жирные кислоты играют важную роль как предшественники простагландинов и при этерификации холестерина. В крови СЖК преимущественно находятся в связанной с альбумином форме. Они в значительной степени удовлетворяют энергетические потребности организма, представляя собой легко доступный источник энергии. Большинство тканей, за исключением головного мозга, используют СЖК в качестве источника энергии после превращения в ацетил-КоА. Кроме того, в печени возможно также образование ацетоуксусной кислоты путем ферментативного превращения двух молекул ацетил-КоА. Ацетоуксусная кислота может быть восстановлена до  $\beta$ -оксимасляной кислоты или декарбоксилирована с образованием ацетона. Кетоновые тела используются головным мозгом и другими тканями в качестве источника энергии в периоды относительной недостаточности поступления глюкозы.

**Триглицериды** (точнее, триацилглицеролы) состоят из глицерина, каждая молекула которого этерифицирована тремя жирными кислотами с длинной цепью, такими, как пальмитиновая (с-16) или стеариновая (с-18). Триглицериды присутствуют в пищевых жирах и синтезируются в печени и жировой ткани, обеспечивая организм запасами энергии, которая может быть мобилизована в случае необходимости, например при голодании. Триглицериды, входящие в состав клеточных мембран, содержат как насыщенные, так и ненасыщенные жирные кислоты.

**Фосфолипиды** являются сложными липидами, напоминающими триглицериды, но содержащими остаток фосфата и азотистое основание. Основные фосфолипиды в плазме — фосфатидилхолин и сфингомиелин. Фосфаты и азотистые основания растворимы в воде — факт, имеющий важное значение в транспорте липидов.

**Холестерин** — является составным элементом мембранной структуры, предшественником стероидных гормонов и желчных кислот. Приблизительно 2/3 холестерина, имеющегося в плазме крови, этерифицированы жирными кислотами с образованием эфиров холестерина. Холестерин присутствует в пищевых жирах и может синтезироваться многими тканями, включая печень, причем механизм его синтеза находится под строгим метаболическим контролем. Холестерин экскретируется с желчью, или в неизменном виде, или в виде продуктов его метаболизма — желчных кислот.

Лабораторные методы исследования позволяют определить общее содержание холестерина, но не дают возможности измерить отдельно концентрации его неэтерифицированных и этерифицированных форм.

## 5.2. Липопroteины

Поскольку липиды нерастворимы в воде, они транспортируются в плазме в комплексе с белками. Если основным переносчиком СЖК является альбумин, то другие липиды циркулируют в виде комплексов, известных под названием липопroteины.

Липопroteины содержат неполярный стержень из триглицерида и эфиров холестерина, окруженный поверхностным слоем фосфолипидов, холестерина и белков, известных как аполипoteины. Липопroteины различаются между собой по размеру

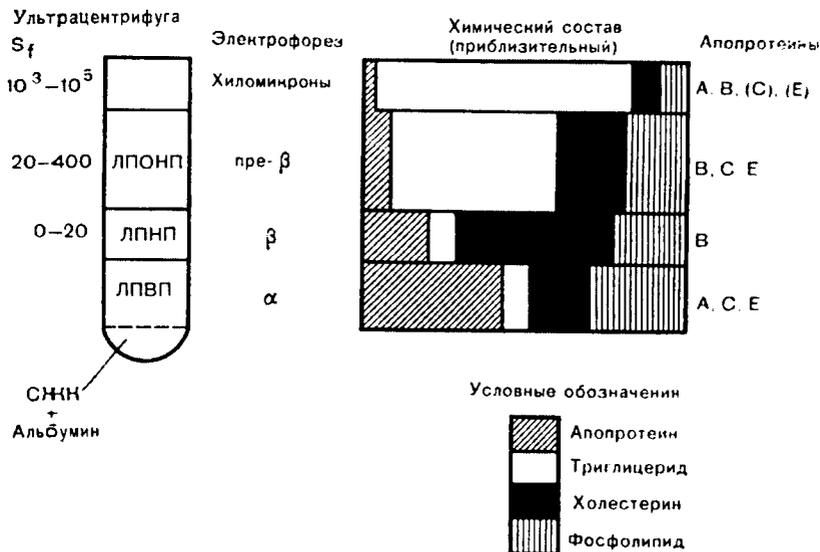


Рис. 5. Корреляция липидов и липопротеинов плазмы

и составу. В организме в значительной степени осуществляют-ся процессы взаимопревращения и обмена как липидных, так и белковых компонентов липопротеинов. Их классифицируют на 4 основных класса в зависимости от плотности, измеряемой методом ультрацентрифугирования. Плотность у хиломикрон (ХМ) самая низкая, далее плотность увеличивается в ряду: липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности (ЛППП), низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП). Концентрация ЛППП в крови незначительна, но они могут накапливаться при нарушениях метаболизма липопротеинов.

Различают 5 групп белков, называемых апопротеинами, — А, В, С, Д, Е. Для транспорта холестерина наиболее важное значение имеют два класса липопротеинов: липопротеины высокой плотности, транспортирующие холестерин из клеток, и липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин в клетки. Для транспорта триглицеридов наиболее важное значение имеют липопротеины очень низкой плотности

Классификация и характеристики липопротеинов

Липо-протеин	Плотность в г/мл	Средний диаметр в НМ	Электрофоретическая подвижность	Источник	Основная функция
ХМ	<0,95	500	Остается на старте	Кишечник	Транспорт экзогенных триглицеридов
ЛПОНП	0,96–1,006	43	Пре-β	Печень	Транспорт эндогенных триглицеридов
ЛППП	1,007–1,019	27	«Широкий β»	Катаболизм ЛПОНП	Предшественник ЛПНП
ЛПНП	1,02–1,063	22	β	Катаболизм ЛПОНП через ЛППП	Транспорт холестерина
ЛПВП	1,064–1,21	8	α	Печень, кишечник, катаболизм ХМ и ЛПОНП	Обратный транспорт холестерина

(ЛПОНП), транспортирующие эндогенные триглицериды от печени к клеткам, и хиломикроны, транспортирующие экзогенные (алиментарные) триглицериды от кишечника.

Пятый класс липопротеинов составляют липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), которые отсутствуют в плазме крови здорового человека. Обычно они представляют собой промежуточные продукты превращения ЛПОНП в ЛПНП, содержащие как холестерин, так и эндогенные триглицериды. Плаз-

Усредненный процентный состав липопротеинов

Состав в %	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Триглицерид	90	65	20	5	5
Холестерин	5	15	25	50	20
Фосфолипид	4	10	35	25	25
Белок	1	10	20	20	50
Апопротеин	А, В, С, Е	В, С, Е	В, Е	В	А, С, Е

ма крови здорового человека, взятая натощак, содержит только ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. У здорового человека имеется параллелизм между величиной содержания холестерина в плазме крови и величинами, характеризующими количество холестерина, включенного в ЛПНП. Аналогичный параллелизм имеется между содержанием триглицеридов в плазме крови и в ЛПОНП. Электрофорез позволяет разделять липопротеины в зависимости от величины электрического заряда их апопротеинов на альфа-(ЛПВП), бета-(ЛПНП), пре-бета-(ЛПОНП) и хиломикронную фракции.

### Метаболизм липопротеинов

Источниками липидов плазмы служат пища (экзогенные) или синтез в организме (эндогенные).

**Метаболизм экзогенных липидов.** Жирные кислоты и глицерин, высвобождаемые при переваривании пищевых жиров, всасываются в клетки слизистой оболочки кишечника, где вновь этерифицируются, образуя триглицериды и эфиры холестерина. Последние в сочетании с фосфолипидами и апопротеинами В (необходимыми для транспорта из клетки) и А секретируются в виде хиломикронов в систему лимфообращения и через грудной проток поступают в кровяное русло. ХМ являются основной транспортной формой экзогенных пищевых жиров, где триглицериды составляют примерно 90% липидов. Триглицериды освобождаются из ХМ под действием фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ)

жировой ткани, скелетных и сердечной мышц и лактирующей молочной железы. В этих тканях СЖК используются в качестве энергетических субстратов или повторно этерифицируются в триглицериды как запасы энергии. По мере уменьшения размеров ХМ апопротеин А и фосфолипиды, отщепляющиеся от них, вновь включаются в состав ЛПВП. Триглицериды синтезируются в печени из СЖК, поступающих из жировой ткани. При высоком уровне углеводов в рационе возможен непосредственный синтез СЖК из избытка глюкозы. Триглицериды и холестерин, синтезируемые в печени или поступающие из остатков хиломикрон, соединяются с апопротеинами В и С, образуя ЛПОНП. После секреции в кровь ЛПОНП, присоединяя апопротеин С, образуют ЛПВП. Некоторая доля ЛППП превращается в ЛПНП, состоящие почти целиком из холестерина и апопротеина В. ЛПОНП являются основной транспортной формой эндогенных триглицеридов, как и хиломикроны. Триглицериды отщепляются от них под действием липопротеинлипазы. По мере уменьшения ЛПОНП в размерах от их поверхности отщепляются фосфолипиды, свободный холестерин и апопротеины, которые поглощаются ЛПВП. При этом ЛПОНП превращаются в ЛППП. Холестерин, перенесенный в ЛПВП, этерифицируется в эфиры холестерина, которые обратно транспортируются в ЛППП в обмен на триглицериды с помощью белка — переносчика эфиров холестерина. Дальнейшее удаление триглицеридов протекает с помощью триглицеридлипазы, расположенной в клетках печени. При этом ЛППП превращаются в ЛПНП, состоящие преимущественно из эфиров холестерина, апопротеина В и фосфолипидов.

ЛПНП являются главными переносчиками холестерина в форме его эфиров. Они образуются из ЛПОНП через ЛППП. В результате этого процесса эндогенные триглицериды доставляются в периферические клетки для обеспечения потребностей последних в энергии, а эндогенный холестерин — для биосинтеза мембран.

### **5.3. Регуляция содержания холестерина в плазме и в клетках. Роль ЛПНП и ЛПВП**

Холестерин поступает в кровь и в клетки, всасываясь из пищи, а также синтезируется в организме. При обычной диете коли-

чество всасываемого холестерина почти пропорционально его содержанию в продуктах питания. Наиболее богатым источником холестерина пищи является яичный желток, а также молочные и мясные продукты. За сутки в организм поступает с продуктами питания приблизительно от 1,5 до 2 ммоль/л (от 600 до 800 мг) холестерина. Эндогенный холестерин синтезируется преимущественно в печени, причем скорость этого процесса снижается, когда в печень поступает экзогенный холестерин. Синтез холестерина в периферических тканях регулируется захватом ЛПНП.

### **Холестерин плазмы крови и ЛПНП**

У здорового человека при увеличении общего содержания холестерина в организме нарастает экскреция холестерина с желчью. Холестерин экскретируется либо после его превращения в печени до желчных кислот и их солей, либо в виде свободного холестерина. Как свободный холестерин, так и желчные кислоты, их соли могут подвергаться обратному всасыванию в подвздошной кишке (кишечно-печеночная циркуляция). Лекарственные средства, которым свойственно связывать соли желчных кислот в содержимом кишечника, препятствуют их реабсорбции, могут быть использованы для снижения концентрации холестерина и ЛПНП в плазме.

При поступлении в организм с пищей очень большого количества холестерина угнетение биосинтеза холестерина в печени может быть недостаточным для уменьшения его высокой концентрации в плазме. Более того, насыщенные жирные кислоты, которые подобно холестерину поступают преимущественно из пищевых жиров животного происхождения, по-видимому, способствуют увеличению ЛПНП и, следовательно, содержанию холестерина в плазме, тогда как полиненасыщенные жирные кислоты (источник — растительные жиры) могут способствовать уменьшению их содержания. Причина этого явления неизвестна.

### **Холестерин в клетках, ЛПВП и ЛХАТ**

Накоплению холестерина в периферических клетках способствуют захват ЛПНП, местный синтез или высвобождение при распаде клеточных мембран. Этот избыток холестерина после

включения в ЛПВП перенесется в печень с последующей экскрецией в желчь.

ЛПВП синтезируются в клетках печени и кишечника в виде небольших комплексов с фосфолипидами, окруженными апопротеинами А и Е. Свободный холестерин, поступающий из биомембран периферических клеток или из других липопротеинов, поглощается ЛПВП и этерифицируется. Этерификацию катализирует фермент лецитинхолестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ). Для активации процесса этерификации требуется также апопротеин А-1. Основное количество этерифицированного холестерина переносится на ЛПНП, ЛПОНП и остаточные частицы и, таким образом, достигает печени. Небольшая доля этерифицированного холестерина резервируется в ядре ЛПВП. Таким образом, ЛПВП выполняют две важные функции: являются источником апопротеинов для ХМ и ЛПОНП и опосредуют обратный транспорт холестерина, который поглощается печенью и экскретируется в составе желчи в форме свободного холестерина и желчных кислот.

Основные особенности метаболизма липопротеинов:

- поступающие с пищей триглицериды переносятся в составе хиломикрон в ткани, где они могут служить источником энергии или запасаться;
- эндогенные триглицериды, синтезируемые в печени, транспортируются в ткани в виде ЛПОНП и также используются в качестве источника энергии или депонируются;
- холестерин, синтезированный в печени, переносится в ткани в составе ЛПНП, которые происходят из ЛПОНП; холестерин пищи поступает в печень в составе остатков ХМ;
- ЛПВП получают холестерин из периферических клеток и других липопротеинов. Холестерин затем этерифицируется с помощью фермента ЛХАТ. Эфир холестерина переносится в остаточные частицы, которые поглощаются печенью, откуда холестерин экскретируется.

### **Апопротеины**

Путь метаболизма липопротеинов определяется характером транспортируемых ими апопротеинов. Эти белки не только придают липидам водорастворимость, но и необходимы для секреции липопротеидов клетками печени и кишечника и в процес-

сах взаимодействия липопротеинов с рецепторами на поверхности клеток. Они также активируют ферменты, участвующие в метаболизме липопротеинов.

### **Диапазон нормальных колебаний содержания холестерина в плазме**

У новорожденного содержание холестерина в плазме (крови пупочного канатика) обычно не превышает 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), а холестерин ЛПНП – не выше 1 ммоль/л. Со временем, особенно в течение первого года жизни, содержание холестерина в плазме крови постепенно нарастает, но в детстве обычно не превышает 4,1 ммоль/л (160 мг/дл). В развитых странах концентрация холестерина у подростков растет в ранний период полового созревания. Условно определяемый диапазон относительной нормы для концентрации холестерина в плазме варьируется в разных популяциях. Нарастание более значительно у мужчин, чем у женщин на протяжении всего репродуктивного возраста. На 5-м и 6-м десятилетиях жизни во многих популяциях наиболее распространенная (95%) верхняя граница нормы достигает 8,4 ммоль/л (330 мг/дл). У практически здоровых взрослых людей она составляет 6,5 ммоль/л. Однако эпидемиологические исследования показывают, что риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) значительно возрастает при концентрациях холестерина, превышающих 5,2 ммоль/л, т. е. «нормальные уровни» на самом деле связаны с существенным риском.

Существует несомненная связь между высокой концентрацией холестерина в плазме (особенно связанного с ЛПНП) и повышенным риском возникновения коронарной болезни сердца, но в то же время наблюдается обратная корреляция между концентрацией холестерина ЛПВП и риском ИБС. Многие физиологические факторы влияют на концентрации холестерина ЛПНП и ЛПВП, некоторые из которых приведены в табл. 13.

Следует отметить, что гиперхолестеринемия является только одним из нескольких факторов риска ИБС. Среди других факторов – гипертензия, курение, принадлежность к мужскому полу, семейный анамнез, включающий ИБС и сахарный диабет. Оценивая риск развития ИБС вследствие гиперхолестеринемии, следует учитывать и другие факторы риска.

Таблица 13

Переменная	Холестерин ЛПВП	Холестерин ЛПНП	Триглицериды
Пол	Ж>М	Ж=М	Ж<М
Возраст	Немного ↑ у Ж	↑	↑
Высокое соотношение П:Н	– или ↓	↓	– или ↓
Физическая нагрузка	↑	↓	↓
Ожирение	↓	–	↑
Алкоголь	↑	–	↑
Экзогенные эстрогены	↑	↓	↑

Концентрация триглицеридов в плазме, превышающая 10 ммоль/л, сопряжена с риском возникновения панкреатита.

В табл. 14 показаны общепринятые идеальные концентрации холестерина в плазме, которые можно использовать при оценке эффективности лечения.

Таблица 14

Концентрация в плазме (ммоль/л)	Идеальная	Предельная	Аномальная
Общий холестерин	< 5,2	5,2–6,5	>6,5
Холестерин ЛПНП	<4,0	4,0–5,0	>5,0
Холестерин ЛПВП	>1,0	0,9–1,0	<0,9
Отношение ЛПВП/Общий холестерин	>0,25	0,20–0,25	<0,20
Триглицериды (натошак)	<2,0	2,0–2,5	>2,5

Осознание важности гиперлипидемии как фактора риска развития ИБС, тенденция в сторону профилактической медицины

и создание эффективных препаратов для лечения гиперлипидемии — все это привело к значительному росту требований к анализу липидов. Исследование липидов является обязательным у пациентов:

- с ишемической болезнью сердца;
- с семейной предрасположенностью к раннему развитию ИБС (т. е. возникновение у лиц моложе 60 лет);
- с характерными признаками гиперлипидемии (например, ксантома сухожилий, роговичная дуга в возрасте до 50 лет);
- с липемической плазмой.

Исследование липидов рекомендуется проводить пациентам, страдающим сахарным диабетом и гипертензией, поскольку эти заболевания являются факторами риска развития ИБС. Учитывая высокую частоту распространения гиперлипидемии, целесообразно проведение широких скрининговых обследований взрослого населения, особенно мужчин в возрасте от 20 до 60 лет.

### **Нарушения метаболизма липидов**

Наиболее распространенные нарушения метаболизма липидов связаны с гиперлипидемией. Очень редко встречаются врожденные аномалии, при которых возможно накопление липидов в тканях, но не в крови.

Как правило, гиперлипидемия обусловлена поступлением в организм избытка высококалорийных продуктов, особенно алкоголя. Возможна вторичная гиперлипидемия, развивающаяся на фоне другого заболевания, приводящего к нарушению метаболизма липидов. Реже встречается гиперлипидемия вследствие первичного (наследственного) дефекта, степень выраженности которого могут усугубить алиментарные факторы. Вызывать или усиливать гиперлипидемию могут и некоторые лекарственные вещества, включая тиазиды,  $\beta$ -блокаторы, не обладающие симпатомиметической активностью, и кортикостероиды. В идеале для лечения гипертензии у больных с гиперлипидемией следует использовать антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента,  $\beta$ -блокаторы с симпатомиметической активностью или  $\alpha$ -блокаторы. Эстрогены, особенно у женщин постменопаузального возраста, часто снижают концентрацию холестерина в плазме, но могут вызвать или усилить гипертриглицеридемию. Некоторые прогестагены, используе-

мые в оральных контрацептивах, также оказывают побочное действие на липиды плазмы.

#### **5.4. Клинические проявления нарушений метаболизма липидов**

Результатом тяжелой и длительной гиперлипидемии обычно (но не всегда) является накопление в тканях липидов, вызывающее повреждение клеток. Накопление липидов, например, под кожей или слизистыми оболочками, может быть видимым.

Липиды могут накапливаться в стенках артерий. Этот процесс является наиболее распространенным и важным проявлением нарушения метаболизма липидов. Накопление холестерина и сопровождающие его клеточная пролиферация и образование фиброзной ткани приводят к возникновению атероматозных бляшек. Атеросклероз обусловлен патологическими изменениями и закупоркой артерий, что может быть результатом кальцификации и изъязвления этих бляшек.

Накопление липидов в подкожной клетчатке вызывает ксантоматоз, клиническая картина которого, по-видимому, обычно определяется природой липидных фракций, преимущественно вовлекаемых в патологический процесс.

При ксантоматозе, сопровождающемся сыпью, на коже появляются небольшие желтые зудящие узелки. В этих случаях в плазме крови резко повышено содержание ЛПОНП или хиломикронов (триглицеридов). Если концентрация липидов в плазме снижается до нормальных величин, то сыпь быстро исчезает.

Термином «ксантелазма» обозначают отложения липидов под кожей лица вокруг глаз, что может быть связано с высоким уровнем холестерина в ЛПНП плазмы.

При отложении липидов в роговой оболочке глаза возникает характерное дугообразное образование. У лиц относительно молодого возраста (не старше 40 лет) при ксантоматозе сухожилий или дугообразных отложениях липидов в роговой оболочке глаз, как и в случаях ксантелазмы, особенно часто отмечают высокий уровень холестерина в ЛПНП плазмы.

Гипертриглицеридемия, обусловленная повышением содержания как хиломикронов, так и ЛПОНП или сочетанием обоих факторов, вызывает помутнение плазмы. Длительные и очень

высокие концентрации хиломикронов сочетаются с болями в области живота и даже панкреатитом, а также ксантоматозом с сыпью. Гипертриглицеридемия часто не сопровождается клиническими проявлениями. По-видимому, имеющие высокую молекулярную массу липопротеины не вызывают атеромы. Однако для многих пациентов с повышенным содержанием триглицеридов в ЛПОНП характерна пониженная концентрация ЛПВП, необходимых для транспорта холестерина из тканей, а в некоторых случаях – повышенные уровни ЛПНП или ЛППП, содержащих холестерин. Эти воздействия на метаболизм холестерина могут объяснить несколько повышенный риск развития атером, который связывают с гипертриглицеридемией.

### **Факторы, ассоциируемые с заболеваниями сердечно-сосудистой системы**

Имеются убедительные доказательства существования прямой корреляции между содержанием ЛПНП и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Еще более убедительны доказательства обратной корреляции между этими заболеваниями и содержанием ЛПВП. Чем выше концентрация ЛПВП в плазме, тем ниже степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, ЛПВП выполняют защитную функцию, что не удивительно, поскольку ЛПВП принадлежит физиологическая роль переносчиков холестерина от периферических тканей в процессе его экскреции. Влияние ряда факторов, снижающих степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связывают с высокими уровнями ЛПВП. Такие факторы могут быть гормональными (концентрация гормонов у женщин репродуктивного возраста выше, чем у мужчин); физические упражнения способствуют повышению концентрации ЛПВП, тогда как питание, богатое углеводами, и курение способствуют ее снижению.

В большинстве случаев гиперлипидемия бывает вторичной, обусловленной либо алиментарными факторами, либо наличием заболеваний, при которых метаболизм липидов нарушен. К числу таких патологических состояний относятся ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, гипотиреоз и нефротический синдром.

## Полигенная гиперхолестеринемия

Полагают, что нарушения синтеза и превращений ЛПНП или холестерина в семьях, для которых характерно нормальное распределение с высокой средней величиной, обусловлены аномалиями нескольких генов. В этом случае используют термин «полигенная гиперхолестеринемия». Алиментарные и связанные с воздействиями внешней среды факторы могут определять проявления этого полигенного дефекта. Относительно редко встречаются ксантомы, но степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний повышена.

**Аномалии, связанные с апопротеинами.** Апопротеин А — важный компонент ЛПВП, снижение содержания которого приводит к недостаточности ЛПВП. Поскольку ЛПВП имеют важное значение для транспорта холестерина, при их недостаточности эфиры холестерина скапливаются в тканях, особенно в клетках ретикулоэндотелиальной системы.

Недостаточность апопротеина В (абеталипопротеинемия; дефицит ЛПНП) приводит к нарушению синтеза хиломикронов и ЛПОНП (и, следовательно, ЛПНП), поэтому липиды не могут транспортироваться из кишечника или печени.

**Недостаточность липопротеинлипазы.** Активность липопротеинлипазы может быть снижена в результате либо недостаточности самого фермента, либо нарушения активации фермента в связи с недостаточностью апопротеина С-2.

Накопление хиломикронов приводит к очень значительному помутнению плазмы крови. Истинную недостаточность липопротеинлипазы обычно обнаруживают в детстве по симптомам, указывающим на накопление жиров в различных органах и тканях.

**Недостаточность ЛХАТ.** ЛХАТ необходима для этерификации свободного холестерина. Недостаточность ЛХАТ приводит к накоплению свободного, преимущественно неэтерифицированного, холестерина в тканях, следствием чего является преждевременное развитие атеросклероза, помутнение роговой оболочки глаза, повреждение почек, анемия, которая может быть обусловлена нарушением свойств клеточных мембран.

## Исследования при подозрении на гиперлипидемию

Гиперлипидемию подразделяют на шесть фенотипов (классификация ВОЗ) в соответствии с тем, какие из липопротеино-

вых частиц находятся в избытке. Они могут быть либо первичными, т. е. генетически детерминированными, либо вторичными, возникающими вследствие ряда других состояний, таких, как сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение, алкоголизм, болезни почек или действие некоторых лекарств.

Гиперлипидемия может быть диагностирована на основании свойственного для нее внешнего вида плазмы крови или результатов определений содержания в ней холестерина и триглицеридов. Кровь для анализов обоих компонентов следует брать после того, как пациент голодал 14–16 ч, так как концентрация триглицеридов (но не холестерина) значительно изменяется после приема содержащей жиры пищи.

В большинстве случаев гиперлипидемии бывают вторичными и поддаются коррекции путем контроля диеты или лечения заболевания, лежащего в основе аномалии обмена липидов. Во всех случаях гиперлипидемии следует рассмотреть возможность наличия сахарного диабета, гипотиреоза и нефротического синдрома. Злоупотребление алкоголем — обычная причина вторичной гипертриглицеридемии.

**Принципы лечения.** Принятие решения о необходимости лечения пациента с гиперлипидемией должно быть основано на результатах как клинических наблюдений, так и определений содержания липидов в плазме. Некоторые виды лечения связаны с определенным риском, степень которого следует оценить в сопоставлении с возможной пользой лечебных мероприятий.

Вторичные причины гиперлипидемии, в том числе ожирение и злоупотребление алкоголем, требуют выявления и проведения соответствующего лечения.

Диета должна контролироваться вне зависимости от конкретной причины гиперлипидемии. Диета рекомендуется в зависимости от природы аномалии.

### **Гиперхолестеринемия**

Гиперхолестеринемия повышает степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку липиды, осаждающиеся в клетках стенок артериальных сосудов, проникают в них из плазмы (особенно из ЛПНП и ЛППП), было выдвинуто предположение о том, что повышение концентрации липидов в плазме приведет к нарастанию скорости их отложения на стен-

ках сосудов. Представляется обоснованным и следующее предположение о том, что снижение концентрации липидов в плазме приведет к замедлению скорости развития атеросклероза.

Ограничение количества потребляемых с пищей животных жиров, яиц и молочных продуктов снижает поступление в организм как холестерина, так и насыщенных жирных кислот. Следует повысить потребление полиненасыщенных жиров.

Ограничение количества жиров в диете может быть эффективной мерой для снижения уровня хиломикрон в плазме.

Ограничение количества углеводов в диете снижает эндогенный синтез триглицеридов и может быть использовано как лечебное мероприятие в тех случаях, когда концентрация ЛПОНП в плазме повышена.

Клофибрат представляет собой лекарственное средство, которое может активировать липопротеинлипазу, повышая, таким образом, скорость удаления из плазмы крови ЛПОНП и хиломикрон. Клофибрат применяют для лечения наследственной дисбеталипопротеидемии, когда ограничения в питании оказываются неэффективными. По клиническим показаниям клофибрат может быть назначен при эндогенной гипертриглицеридемии, когда концентрация ЛПОНП повышена. У больных, принимающих клофибрат, относительно часто встречаются желчные камни; к числу других побочных эффектов относятся мышечные судороги и в редких случаях — импотенция. Как всегда, риск, связанный с лечением, следует сопоставить с его возможной пользой для пациента.

## **В Ы В О Д Ы к главе 5**

1. Основную часть липидов крови составляют триглицериды, которые являются важным энергетическим субстратом, и холестерин — компонент клеточных мембран и внутриклеточных органелл. Холестерин и триглицериды нерастворимы в воде и переносятся в крови в составе липопротеинов — комплексов липидов со специфическими белками, известными как апопротеины. Липопротеины насчитывают четыре основных класса: хиломикроны, переносящие экзогенные, т. е. пищевые, жиры (в основном, триглицериды) из кишечника в периферические ткани; 2) липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), переносящие эндогенные триглицериды из печени к другим тканям; 3) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), транспортирующие холестерин из печени в периферические ткани; 4) липопротеины высокой плотности (ЛПВП), связанные с обратным

транспортом холестерина от периферических тканей в печень, откуда он может выводиться. Все эти частицы находятся в динамическом состоянии, и между ними происходит интенсивный обмен липидами и белками.

2. Гиперхолестеринемия, когда она вызвана повышением концентрации ЛПНП, является одним из факторов риска возникновения ишемической болезни сердца.

3. Лекарственные препараты, используемые при гиперхолестеринемии, включают ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза) и секвестранты желчных кислот; при гипертриглицеридемии эффективны фибраты и производные никотиновой кислоты, которые могут оказывать благоприятный эффект и на содержание холестерина. У пациентов с гиперхолестеринемией важно идентифицировать и, по возможности, устранить любые факторы риска возникновения ишемической болезни сердца, в частности курение и гипертензию.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какими соединениями представлены липиды в плазме крови?
2. Какие незатерифицированные жирные кислоты преобладают в плазме крови человека?
3. Какой орган используют в качестве источника энергии кетоновые тела при относительной недостаточности глюкозы в крови?
4. Где и из чего синтезируются триглицериды, фосфолипиды и холестерин?
5. По каким признакам различаются липопротеины между собой и как обмениваются их липидные компоненты?
6. Приведите классификацию липопротеинов в зависимости от плотности, измеряемой методом ультрацентрифугирования.
7. Какие классы липопротеинов имеют значение для транспорта холестерина?
8. Какая фракция липопротеинов является основной транспортной формой эндогенных триглицеридов и хиломикронов?
9. Какая форма липопротеинов способствует накоплению холестерина в периферических клетках?
10. Почему при высоких концентрациях холестерина в плазме значительно возрастает риск развития ишемической болезни сердца?
11. Является ли фактором риска развития ишемической болезни сердца поступление в организм избытка высококалорийных продуктов и особенно алкоголя?
12. Как называется болезнь, сопровождающаяся накоплением холестерина в тканях и закупоркой артерий?

## Глава 6. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Почки выполняют три основные функции: 1) экскреция отходов жизнедеятельности организма; 2) поддержание объема и состава внеклеточной жидкости; 3) синтез гормонов. Почки обильно снабжаются кровью, в норме получая примерно 25% сердечного выброса. Большая часть этой крови сначала попадает в капилляры почечных клубочков, которые действуют подобно фильтрам.

Клубочковый фильтрат представляет собой ультрафильтрат плазмы, т. е. практически одинаков с плазмой по составу, за исключением почти полного отсутствия белков. Это связано с тем, что эндотелий создает барьер для лейкоцитов и эритроцитов крови, а базальная мембрана, будучи проницаемой для воды и низкомолекулярных веществ, непроницаема для макромолекул. Степень непроницаемости зависит от размера и заряда макромолекул. Белки с молекулярной массой меньше, чем у альбумина (68000 Д), проходят через мембрану; молекулы с отрицательным зарядом фильтруются хуже, чем молекулы, несущие положительный заряд. Почти все белки клубочкового фильтрата реабсорбируются и катаболизируются клетками проксимальных извитых канальцев, в результате чего в норме экскреция белка с мочой не превышает 150 мг/сут. Общая скорость почечной фильтрации определяется, главным образом, разницей между давлением крови в клубочковых капиллярах и гидростатическим давлением в просвете нефрона.

Скорость клубочковой (гломерулярной) фильтрации (СКФ) в норме составляет примерно 120 мл/мин, что эквивалентно 170 л/сут. Однако при этом в зависимости от потребления жидкости за сутки образуется только 1–2 л мочи. Основная масса фильтрата реабсорбируется в нефроне.

Клубочковый фильтрат проходит в проксимальные извитые канальцы, где большая его часть подвергается обратному всасыванию. В норме вся глюкоза, аминокислоты, ионы калия и бикарбоната, а также примерно 75% ионов натрия реабсорбируются посредством энергозависимых механизмов.

Примерно 90% фильтрованного натрия и 80% фильтрованной воды реабсорбируются из клубочкового фильтрата к мо-

менту его поступления в начальный участок дистального извитого канальца. В дистальном канальце происходит дальнейшая реабсорбция натрия, контролируемая альдостероном. Говоря об активных механизмах гуморальной регуляции водно-солевого обмена, мы имеем в виду прежде всего вазопрессин — антидиуретический гормон гипофиза (АДГ), который способствует пассивному реабсорбированию воды по осмотическому градиенту между просветом протока и интерстициальной жидкостью. При отсутствии вазопрессина образуется разбавленная моча, а в его присутствии — более концентрированная. Под влиянием альдостерона в собирающих протоках может происходить некоторая реабсорбция ионов натрия.

Поскольку нормальная скорость клубочковой фильтрации составляет примерно 120 мл/мин., каждые 2 ч фильтруется объем, эквивалентный объему всей внеклеточной жидкости. Поэтому патологические процессы, затрагивающие почки, сильно сказываются на водно-солевом гомеостазе, а также на гомеостазе водородных ионов и на выделении продуктов жизнедеятельности.

Почки являются еще важным эндокринным органом, так как продуцируют ренин, эритропоэтин и кальцитриол. Секреция этих гормонов нарушается при болезнях почек. Кроме того, в почках инактивируются или через почки выделяются несколько других важных гормонов, и поэтому их концентрация в крови зависит от состояния данного органа.

При острой и хронической почечной недостаточности происходит ослабление функции нефрона. Поскольку процессы фильтрации очень важны для образования мочи, при обследовании и лечении пациентов с заболеваниями почек неизменно требуется тестирование гломерулярной функции. Главной функцией клубочков является фильтрация воды и низкомолекулярных компонентов крови с одновременным удержанием клеток и высокомолекулярных компонентов. Тестирование клубочковой функции делится на определение клубочковой фильтрации и оценку проницаемости.

**Клиренс.** СКФ можно оценить посредством измерения экскретуемого с мочой вещества, которое полностью фильтруется из крови в почечных клубочках. Для этого определяют кли-

ренс креатинина — эндогенного вещества, присутствующего в крови в норме и выводящегося из организма в ходе процесса клубочковой фильтрации. Объем крови, из которой креатинин выводится полностью в течение 1 мин., называется клиренсом креатинина и равен скорости клубочковой фильтрации. Креатинин образуется, в основном, из креатинфосфата мышц, и его суточная продукция относительно постоянна и зависит в норме только от общей мышечной массы. Небольшое количество креатинина поступает из мясных продуктов питания. Клиренс креатинина у взрослых в норме составляет 120 мл/мин.

### 6.1. Креатинин плазмы

Наиболее надежным и простым биохимическим тестом гломерулярной функции является определение концентрации креатинина в плазме крови.

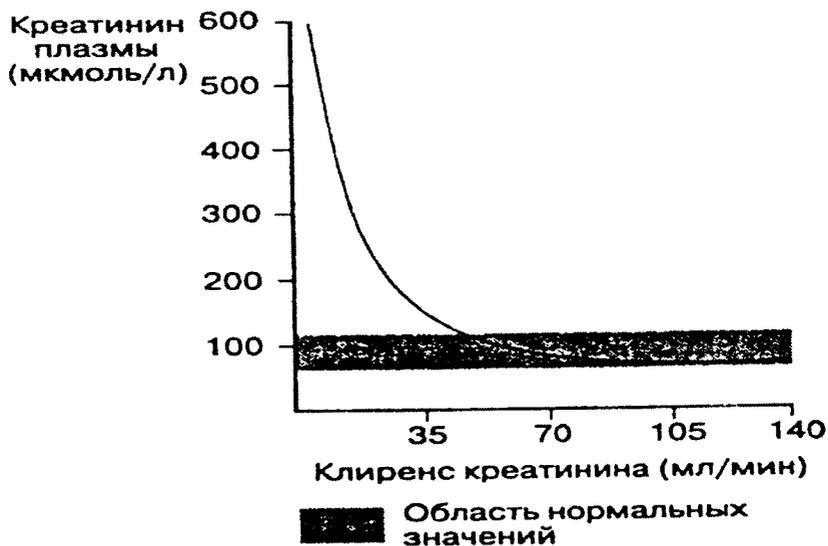


Рис. 6. Зависимость клиренса креатинина от концентрации креатинина в плазме

Нормальная концентрация креатинина в плазме у взрослых составляет 60–120 мкмоль/л, но у конкретного человека этот

показатель варьирует незначительно и практически остается на постоянном уровне. Нормальное содержание креатинина в плазме не всегда означает нормальное функционирование почек, хотя повышенная концентрация обычно свидетельствует о нарушении функции почек. Более того, изменение концентрации креатинина, выходящее за пределы биологической нормы, указывает на изменение СКФ.

Варьирование концентрации креатинина в плазме может происходить независимо от состояния почек, вследствие изменения мышечной массы. Концентрация креатинина снижается в результате голодания или продолжительной болезни, после хирургической операции и при лечении кортикостероидами.

### **Мочевина плазмы**

Мочевина синтезируется в печени, главным образом, как побочный продукт дезаминирования аминокислот. Ее выведение с мочой – основной путь экскреции азота. Мочевина фильтруется из крови в клубочках (гломерулах), но в канальцах происходит ее пассивная реабсорбция, особенно при малых скоростях тока мочи.

Концентрация мочевины в плазме часто используется как показатель функции гломерулярного аппарата почек, но более точную оценку дает измерение концентрации креатинина в плазме. Образование мочевины возрастает при потреблении больших количеств белка, при катаболических состояниях и при всасывании аминокислот и белков после желудочно-кишечного кровотечения. И наоборот, ее образование снижено у пациентов, потребляющих малое количество белков, и, иногда, при заболеваниях печени. Хотя изменение содержания мочевины в плазме является признаком почечной недостаточности, но прежде чем приписывать наблюдаемые сдвиги нарушениям функции почек, следует рассмотреть возможные внеклеточные влияния на концентрацию мочевины в плазме. Мочевина легко диффундирует через мембраны диализатора, поэтому при проведении диализа снижение концентрации мочевины в плазме нельзя считать надежным показателем эффективности удаления из крови других токсичных веществ.

## 6.2. Почечные расстройства и протеинурия

Недостаточность функции почек может развиваться быстро и привести к синдрому острой почечной недостаточности. Такие нарушения потенциально обратимы, так как после острого приступа нормальная функция почек может быть восстановлена. Однако хроническая почечная недостаточность развивается исподволь, часто в течение многих лет, она необратима и в конце концов доходит до терминальной стадии. Для сохранения жизни больных с конечной стадией почечной недостаточности необходимо длительное лечение с замещением функции почек (т. е. диализ) или трансплантация почки.

Термином «гломерулонефрит» обозначают группу заболеваний почек, которые характеризуются патологическими изменениями в почечных клубочках (гломерулах).

Гломерулонефрит может проявляться по-разному: в виде острого нефротического синдрома с гематурией, гипертензией с отеком или как острая и хроническая почечная недостаточность или протеинурия, приводящая к нефротическому синдрому — протеинурии, гипопроteinемии и отеку.

Острая почечная недостаточность характеризуется быстрым ухудшением функции почек, которое приводит к задержке мочевины, креатинина, ионов водорода, других продуктов метаболизма и часто к олигоурии (менее 400 мл мочи в сутки).

Термин «уремия» (присутствие «мочи в крови») часто используется как синоним термина «почечная недостаточность» (как острая, так и хроническая). В том же смысле употребляется термин «азотемия», обозначающий повышение концентрации азотсодержащих соединений в крови.

С самого начала острой почечной недостаточности и до ее разрешения следует контролировать концентрацию в плазме креатинина, натрия, калия, бикарбоната, кальция и фосфата, а также объем мочи и экскрецию натрия и калия.

**Биохимические изменения в плазме крови  
при острой почечной недостаточности**

Увеличение	Снижение
Калий Мочевина Креатинин Фосфат Магний Ионы водорода Соли мочево́й кислоты	Натрий Бикарбонат Кальций

### Исследование протеинурии

В норме почечные клубочки фильтруют 7–10 г белка в сутки, но почти все это количество подвергается обратному всасыванию посредством эндоцитоза и далее катаболизируется в проксимальных канальцах. Нормальная суточная экскреция белков с мочой не превышает 150 мг. Примерно половину этого количества составляет белок Тамма-Хорсфалля – гликопротеин, секретруемый клетками канальцев; на альбумин приходится менее 35 мг.

Наличие или отсутствие протеинурии обычно определяется с помощью пропитанных индикатором бумажных полосок, которые погружаются в мочу. Таким образом можно надежно определить альбумин в концентрациях, превышающих 200 мг/л, но к другим белкам этот метод менее чувствителен.

Здоровый человек за сутки экскретировывает с мочой до 0,08 г белка – количество, не определяемое обычными скрининговыми тестами. Если протеинурия превышает 0,15 г за сутки, то это почти всегда является свидетельством заболевания. Протеинурия может быть обусловлена заболеваниями клубочков или канальцев. Нефротический синдром характеризуется протеинурией (6 г за сутки), снижением концентрации альбумина в сыворотке крови, отеками и гиперлиппротеинемией.

Для определения белков в моче используют быстрый скрининговый тест с сульфосалициловой кислотой. С этой целью,

если моча мутная, ее фильтруют. Приблизительно к 1 мл прозрачной мочи добавляют 2–3 капли 25%-ной сульфосалициловой кислоты. Появление мутности или образование хлопьев указывает на наличие белка.

Результаты тестов на белок будут положительными, если в моче появляются кровь и гной. Если положительная реакция мочи на белок обнаруживается с помощью индикаторной полоски, наличие белков в моче должно быть подтверждено лабораторными анализами. Перед исследованием функции почек следует исключить экстрапочечные причины протеинурии, такие, как лихорадка, значительные физические нагрузки и ожоги.

### **Аминокислоты в моче**

Почечная аминокацидурия может возникать в сочетании с нормальной концентрацией аминокислот в плазме вследствие нарушения реабсорбции в почечных канальцах (например, цистинурия). Обильное выделение аминокислот с мочой может быть вторичным по отношению к повышенной концентрации аминокислот в плазме, когда активность транспортного механизма почечных канальцев достигает максимума.

Нарушенная реабсорбция цистина, орнитина, аргинина и лизина почечными канальцами приводит к экскреции этих аминокислот в мочу. Сама по себе их потеря не имела бы особых последствий, но цистин относительно малорастворим, поэтому цистинурия предрасполагает к образованию камней в почках.

---

---

### **В Ы В О Д Ы к главе 6**

1. Почки необходимы для поддержания объема и состава внеклеточной жидкости, обеспечения гомеостаза ионов водорода, экскреции ненужных продуктов метаболизма, а также как эндокринный орган, который особенно важен для эритропоеза, кальциевого гомеостаза и регуляции кровяного давления. Самым простым тестом для общей оценки функции почек является определение концентрации креатинина в плазме крови. Наличие протеинурии – чувствительный, хотя и не специфичный показатель повреждения почек.

2. Биохимические проявления острой почечной недостаточности включают в себя повышение концентраций креатинина и мочевины в плазме, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, ацидоз и задержку жидкости. Если у пациентов наблюдается олигурия, то им необходимо проведение диализа или гемофильтрации до тех пор, пока функция почек не восстановится. О начале восстановления свидетельствует увеличение продукции мочи. Диуретическая фаза характеризует весь период до восстановления нормальной функции почек. В период диуретической фазы возможны значительные потери жидкости и ионов.

3. При хронической почечной недостаточности функция почек нарушается необратимо, и для сохранения жизни пациентам со временем потребуется длительный гемодиализ или пересадка почки.

4. Клинические и биохимические проявления нефротического синдрома являются следствием потерь белка организмом. Кроме альбумина, потеря которого вызывает отеки, утрачиваются другие белки, недостаточность которых увеличивает чувствительность к инфекциям и повышает свертываемость крови.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какие основные функции выполняют почки в организме?
2. Чем клубочковый фильтрат отличается от ультрафильтрата плазмы?
3. Связана ли экскреция белка, в норме не превышающая 150 мг/сут, с реабсорбцией белка клубочкового фильтрата в извитых канальцах?
4. Назовите гормоны, продуцируемые почками.
5. Какой биохимический тест является надежным методом при оценке гломерулярной функции почек?
6. Где синтезируется мочевина и каково ее значение для жизнедеятельности организма?
7. Является ли измерение концентрации креатинина в плазме показателем нарушений в гломерулярном аппарате почек?

## Глава 7. НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Печень играет жизненно важную роль в промежуточном обмене веществ, в обезвреживании и выведении токсичных веществ. Как и почки, печень осуществляет экскрецию и дезинтоксикацию конечных продуктов обмена веществ. Кроме того, она выполняет важные биосинтетические и метаболические функции. Нарушения этих механизмов лежат в основе проявлений многих заболеваний печени. Поскольку печень обладает значительным функциональным резервом, повреждения этого органа могут не оказывать явного влияния на его функциональную активность, вследствие чего простые тесты функции печени, например, измерение концентрации билирубина и альбумина в плазме, недостаточно чувствительны для выявления заболеваний печени. В этом отношении их значительно превосходят измерения активностей ферментов печени в плазме, результаты которых отражают повреждение клеток печени.

Биохимические анализы, отражающие базовые патологические процессы, являющиеся общими для самых разных заболеваний, используются для постановки диагноза. Они широко доступны и помогают выбирать средства диагностики, такие, как биопсия печени. Кроме того, их значение состоит в том, что они позволяют установить сам факт заболевания и отслеживать его течение.

Кровь поступает в печень через воротную вену. Все проникающие из кишечника питательные вещества, за исключением жиров, прежде чем поступать в кровяное русло, проходят через сосудистые пространства печени. Повышение содержания глюкозы в плазме крови воротной вены после приема пищи способствует биосинтезу и отложению гликогена в печени, возможно, также превращению глюкозы в жирные кислоты. В то время как в условиях голодания концентрация глюкозы в плазме циркулирующей крови поддерживается благодаря распаду резервированного гликогена и превращению в глюкозу таких субстратов, как глицерин, лактат и аминокислоты.

Жирные кислоты, поступающие в печень из жировых депо, могут быть метаболизованы в цикле трикарбоновых кислот, включены в состав триглицеридов или превращены в кетоновые тела.

## Основные функции печени

Обмен углеводов	Обмен жиров	Обмен белков	Обмен гормонов	Лекарства и чужеродные вещества	Запасание
Глюко-неогенез	Синтез жирных кислот	Синтез белков плазмы	Метаболизм стероидных гормонов	Метаболизм и экскреция	Гликоген
Синтез и распад гликогена	Синтез и выведение холестерина	Синтез факторов коагуляции	Синтез полипептидных гормонов		Витамин А
	Синтез липопротеидов	Синтез мочевины			Витамин В <sub>12</sub>
	Кетогенез				Железо
	Синтез желчных кислот 25-гидроксилирование витамина Д			Метаболизм и экскреция билирубина	

В гепатоцитах происходит биосинтез: 1) белков плазмы крови, за исключением иммуноглобулинов; 2) большинства факторов свертывания крови – протромбина, а также факторов VII, IX и X при наличии витамина К; 3) липопротеинов – ЛПОНП и ЛПВП.

При тяжелых заболеваниях печени содержание альбумина в плазме понижается. Очень низкое содержание альбумина в плаз-

ме можно рассматривать как определенное указание на нарушение биосинтетической функции печени, если нет потери белка в условиях поражений почек, кишечника или кожи. Уровень протромбина, о котором судят по протромбиновому времени, может быть понижен в результате поражения клеток печени или при нарушении всасывания витамина К; если клетки печени функционируют адекватно, парентеральное введение этого витамина устраняет данную аномалию.

К числу других веществ, инактивируемых и экскретируемых печенью, относятся: 1) аминокислоты, дезаминирующиеся в печени. При этом их аминокислотные группы, а также аммиак, образуемый при участии бактерий кишечника и попадающий после всасывания в кровь воротной вены, превращаются в мочевины; 2) холестерин, экскретируемый в желчь или после превращения его в желчные кислоты; 3) стероидные гормоны, экскретируемые с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой или сульфатами; 4) многие лекарственные средства, которые метаболизируются и инактивируются в печени, а некоторые из них экскретируются с желчью.

Метаболическая активность осуществляется паренхимальными клетками печени, которые составляют 80% массы этого органа. Кроме того, печень содержит клетки Купфера, относящиеся к ретикулоэндотелиальной системе. Паренхимальные клетки примыкают к венозным синусам, которые несут кровь из портальной вены и печеночной артерии, и к желчным канальцам, являющимся мельчайшими ответвлениями желчевыводящей системы. Вещества, предназначенные для экскреции с желчью, секретируются гепатоцитами в канальцы, проходят по внутрипеченочным протокам и выводятся в двенадцатиперстную кишку через общий желчный проток.

Наиболее распространенными патологическими процессами, затрагивающими печень, являются:

- гепатит с поражением клеток печени;
- цирроз, при котором усиленное образование фиброзной ткани приводит к сморщиванию печени, снижению гепатоцеллюлярной функции и обструкции тока желчи;
- опухоли, чаще всего вторичные, например, обусловленные метастазом, и опухоли кишечника, желудка и бронхов.



Свободный билирубин нерастворим в воде, в крови транспортируется в связанной с альбумином форме. При низком содержании альбумина в плазме или вытеснении билирубина из связанной с альбумином формы высокими концентрациями жирных кислот или лекарственными средствами, такими, как салицилаты и сульфаниламиды, возрастает количество свободного билирубина, который может проникать через биомембраны мозга и повреждать его клетки. В печени он захватывается гепатоцитами при участии специфических белков-переносчиков. Затем билирубин доставляется в гладкий эндоплазматический ретикулум, где подвергается конъюгации, главным образом, с глюкуроновой кислотой с образованием диглюкуронида. Этот процесс катализируется ферментом билирубин-уридилфосфат (УДФ) — глюкуронилтрансферазой. В норме за сутки приблизительно 500 мкмоль (300 мг) билирубина поступает в печень и подвергается конъюгации.

Желтуха, обусловленная гипербилирубинемией за счет неконъюгированного билирубина, развивается при условиях значительного повышения билирубина в результате гемолиза или распада больших масс крови в тканях после кровоизлияний или недостаточной конъюгации с глюкуроновой кислотой. Конъюгированный (связанный билирубин) растворим в воде и секретируется в желчные каналы, что ограничивает скорость его обмена в целом. В кишечнике билирубин под действием бактерий превращается в бесцветный уробилиноген. Некоторое количество уробилиногена всасывается в кишечнике и попадает в портальную кровь. Печень поглощает его не полностью, и небольшое количество уробилиногена попадает в системную циркуляцию и выводится с мочой. Большая часть образующегося в кишечнике уробилиногена окисляется в прямой кишке до коричневого пигмента — уробилина, который экскретируется с фекалиями.

Ежедневно образуется примерно 300 мг билирубина, и здоровая печень способна метаболизировать и экскретировать в 10 раз больше. Вот почему измерение концентрации билирубина в плазме не отражает состояния функции печени.

В норме присутствующий в плазме билирубин по большей части (примерно 95%) не конъюгирован, и, поскольку он связан с белками, не фильтруется почечными клубочками и не обнаруживается в моче здоровых людей. Билирубинурия отра-

жает повышение концентрации конъюгированного билирубина в плазме, и это всегда — признак патологии.

Поскольку неконъюгированный билирубин нерастворим в воде и в норме полностью связан с белком, он не может проникать в мочу. У таких больных нет билирубурии, несмотря на повышенные концентрации билирубина в плазме (ахолическая желтуха).

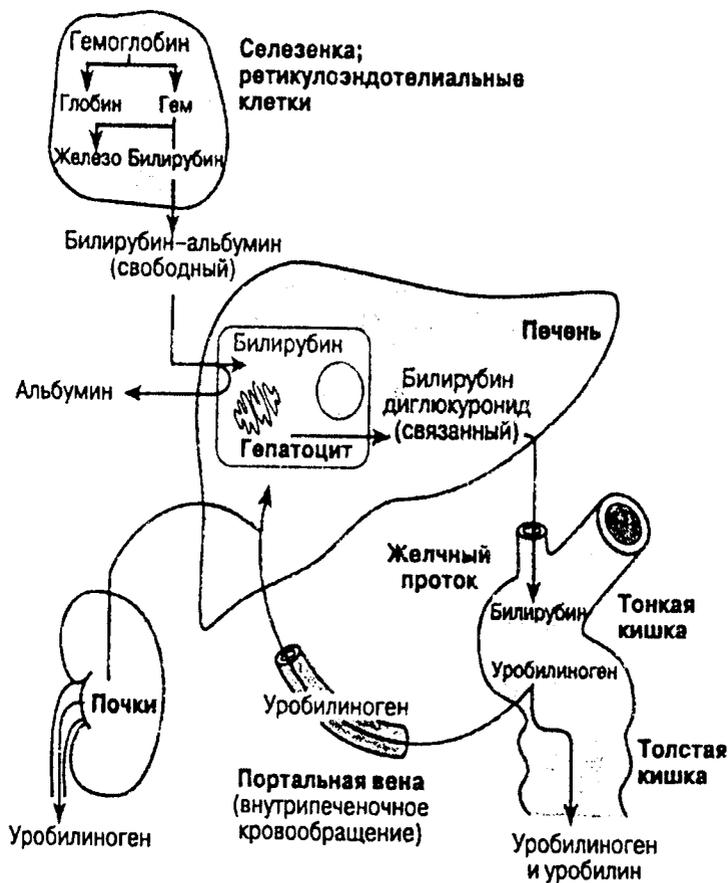


Рис. 8. Экскреция билирубина печенью

Частое проявление заболевания печени — желтуха, пожелтение тканей из-за отложения билирубина. Клинически желтуха может не определяться до тех пор, пока концентрация билирубина в плазме не превысит верхний предел нормы более чем в 2,5 раза, т. е. не станет выше 50 мкмоль/л. Гипербилирубинемия может быть результатом повышенного образования билирубина, нарушения его метаболизма, снижения экскреции или сочетания этих факторов.

Гипербилирубинемия необязательно наблюдается у пациентов с заболеваниями печени и не является их исключительным признаком. Например, ее может не быть у больных с хорошо компенсированным циррозом, но она — частый признак карциномы поджелудочной железы на поздних стадиях.

Если избыток билирубина не конъюгируется, его концентрация в плазме у взрослых редко превышает 100 мкмоль/л. Неконъюгированная гипербилирубинемия при отсутствии заболевания печени чаще всего может быть результатом либо гемолиза, либо синдрома Жильбера (наследственный дефект метаболизма билирубина).

При гемолизе гипербилирубинемия возникает вследствие повышенной продукции билирубина, которая превышает способность печени выводить и связывать этот пигмент. Тем не менее, большее количество билирубина экскретируется в желчь, возрастает количество уробилиногена, поступающего в печеночный кровоток, и больше уробилиногена выводится с мочой.

Если содержание билирубина в крови превышает 340 мкмоль/л, наблюдается поступление билирубина в головной мозг, что может вызвать его сильное поражение — билирубиновую энцефалопатию.

**Повышенная концентрация связанного билирубина в крови.** Это состояние возникает при утечке билирубина в кровоток либо из гепатоцитов, либо из желчевыводящей системы, когда нормальные пути его экскреции заблокированы. Растворимый в воде конъюгированный билирубин, поступающий в системное кровообращение, экскретируется с мочой, придавая ей насыщенный оранжево-коричневый цвет.

## 7.2. Ферменты для оценки функции печени

К ферментам, которые используют для оценки функции печени, относятся аспартат- и аланинтрансаминазы (их называют еще аминотрансферазами; АсАТ и АлАТ соответственно), щелочная фосфатаза (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтрансфераза (ГГТ). Эти ферменты не являются специфическими показателями нарушения функции печени. Исключение составляет печеночный изофермент ЩФ, а АлАТ более специфичны для печени, чем АсАТ. Однако на практике в плазме у пациентов с заболеваниями печени часто возрастает активность обоих ферментов, хотя активность одного из них может преобладать.

Повышение трансаминазной активности в плазме свидетельствует о повреждении клеток печени. У пациентов с гепатитом она может в 20 раз превышать верхний предел нормы (ВПН). При холестазах (нарушение секреции желчи гепатоцитами) в плазме повышается активность ЩФ в результате индукции фермента, но механизм этого явления неизвестен. При тяжелой обструктивной желтухе активность ЩФ в плазме может в 10 раз превышать ВПН.

Повышение концентрации в плазме желчных кислот может вызывать сильный зуд в результате их отложения в коже, тогда как понижение концентрации в просвете кишечника нарушает всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. Уменьшение факторов свертывания крови, для синтеза которых необходим витамин К, можно обнаружить на ранней стадии заболевания по удлинению протромбинового времени.

Снижение трансаминазной активности свидетельствует об уменьшении поражения гепатоцитов, а падение активности ЩФ предполагает прекращение холестаза. Однако при быстроразвивающейся недостаточности печени снижение трансаминазной активности может ввести в заблуждение, поскольку на самом деле может быть следствием полного разрушения паренхимальных клеток.

### Белки плазмы

Альбумин синтезируется в печени, и потому его концентрация в плазме отчасти отражает функциональное состояние этого органа. Он снижается при хроническом заболевании печени,

но имеет тенденцию оставаться нормальным на ранних стадиях острого гепатита вследствие длительного периода полусуществования альбумина (примерно 20 дней). Хотя существует много других причин развития гипоальбуминемии, нормальная концентрация альбумина в плазме у пациента с хронической болезнью печени означает, что синтез альбумина адекватен.

Определение протромбинового времени является тестом для оценки свертывающей активности плазмы и отражает активность зависимых от витамина К факторов свертывания, синтезируемых в печени. Из них наименьшим временем полусуществования (4–6 ч) характеризуется фактор VII. Удлинение протромбинового времени часто является ранним признаком острого заболевания печени, но может быть также результатом недостаточности витамина К. Причину можно установить с помощью парентерального введения витамина К. Если печень здорова, протромбиновое время должно нормализоваться в течение 18 ч.

### 7.3. Лекарства и печень

Лекарства и их метаболиты могут повреждать печень или вызывать изменения, клинически и биохимически напоминающие болезни печени. Важно распознать эту причину, поскольку отмена лекарства нормализует функцию. Ознакомление с перечнем лекарств, которые принимал больной (например  $\alpha$ -метилдофа, парацетамол, фторотан, аспирин и др.), является необходимым компонентом обследования при заболеваниях печени, которую некоторые лекарства повреждают при передозировке.

Печень играет центральную роль в метаболизме многих лекарственных препаратов, превращая их в водорастворимые соединения, которые могут выводиться с желчью и мочой. Ферменты, участвующие в этих процессах, локализованы в эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов.

Метаболизм лекарств включает два типа реакций: 1-я фаза — окисление и деметилирование ферментами, связанными с цитохромом P<sub>450</sub>; 2) метаболизм 2-й фазы, при котором метаболи-

ты 1-й фазы конъюгируются с полярными молекулами, например, глутатионом или глюкуроновой кислотой.

Повреждение клеток печени лекарствами можно предсказать, когда скорость образования токсического метаболита в реакции 1-й фазы превышает возможность его детоксикации в реакции 2-й фазы, как это имеет место при передозировке парацетамола. Однако многие лекарства оказывают токсическое действие, даже когда применяются в терапевтических дозах (табл. 14). Такая реакция не зависит от введенной дозы препарата, она связана с гепатотоксичностью, индивидуальной сенсibilизацией — идиосинক্রазией.

Применение некоторых лекарств сопровождается развитием холестаза, как в случае с хлорпромазином. Другие препараты, например 17 $\alpha$ -алкиламещенные стероиды, включающие некоторые анаболические стероиды, при введении в высоких дозах вызывают холестаз, не повреждая гепатоцитов, хотя довольно часто возникает незначительная дисфункция печени. Простые биохимические тесты, позволяющие оценивать функцию печени и ее повреждение, особенно важны для определения гепатотоксичности новых лекарственных препаратов (табл. 17).

Т а б л и ц а 17

Дозозависимая гепатотоксичность	Идиосинкразическая гепатотоксичность	Дозозависимый холестаз	Идиосинкразический холестатический гепатит
Парацетамол (при передозировке) Салицилаты (только высокие дозы) Тетрациклины (высокие дозы) Метотрексат	Изониазид Галотан Метилдофа Рифампицин Дантролен Нитрофурантоин (вызывает хронический гепатит)	Метилтестостерон	Хлорпромазин Эстолат Эритромицин Хлорпропамид Толбутамид

1. Печень играет центральную роль в промежуточном обмене веществ, а также осуществляет: детоксикацию многих экзогенных соединений; дезаминирование аминокислот и синтез мочевины; синтез и экскрецию желчи; метаболизм ряда гормонов; синтез белков плазмы; запасание некоторых витаминов.

2. Вследствие значительного функционального резерва печени результаты биохимических тестов не являются достаточно чувствительными для определения ее функции, хотя часто могут быть высокочувствительными индикаторами повреждений печени. Результаты биохимических анализов нередко указывают на природу болезни печени и гораздо реже дают основания для постановки специфического диагноза.

3. Из биохимических анализов наиболее часто измеряются концентрация билирубина и альбумина, активность щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и трансаминаз в плазме крови.

4. У пациентов с заболеваниями печени часто (но не всегда) определяется повышенная концентрация билирубина в плазме. Однако увеличенная концентрация конъюгированного билирубина может быть следствием внепеченочной обструкции желчных протоков, а небольшое повышение содержания свободного билирубина может возникать вследствие гемолиза. Повреждение гепатоцитов сопровождается значительным повышением трансаминазной активности в плазме, а обструкция желчных протоков вызывает увеличение активности ЩФ. Но увеличение трансаминазной активности может быть не связано ни с природой, ни с причиной повреждения гепатоцитов, а активность ЩФ может возрастать как при внепеченочной, как и при внутripеченочной обструкции. У многих пациентов с заболеванием печени наблюдается умеренное увеличение активности обоих ферментов. Более того, изменение активности этих ферментов неспецифично для заболеваний печени.

5. При заболеваниях печени часто возрастает активность ГГТ в плазме, но ее изолированное повышение может быть следствием хронического злоупотребления алкоголем. Если активность ГГТ в плазме повышена у пациента с высокой активностью ЩФ, то причина изменения второго показателя связана с патологией печени. Альбумин синтезируется печенью, но по причине значительного времени полусуществования его концентрация в плазме снижается только при хронических заболеваниях печени. Концентрация альбумина зависит также и от многих других факторов.

В печени синтезируются факторы свертывания крови, и протромбиновое время является чувствительным показателем синтетической способности печени, быстро реагирующим на ее изменение.

6. Биохимические тесты отражают повреждение и функциональное состояние печени. Их значение еще более возрастает в тех случаях, когда отслеживаются течение уже диагностированного заболевания и реакции пациента на проводимое лечение.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какова роль печени в промежуточном обмене веществ, в обезвреживании и выведении токсичных продуктов?
2. Перечислите основные биосинтетические и метаболические функции печени.
3. Как поддерживается концентрация глюкозы в плазме в условиях голодания организма?
4. Во что превращаются в печени аминокруппы аминокислот, а также аммиак, образуемый при участии бактерий кишечника?
5. Где метаболизируются и инактивируются многие лекарственные средства?
6. Назовите наиболее распространенные патологические процессы, затрагивающие клетки печени.
7. Как обезвреживается и какими путями выводится билирубин из организма человека?
8. Охарактеризуйте структуру и свойства свободного билирубина в организме человека.
9. Сколько билирубина содержится в крови здорового человека? Каково диагностическое значение определения билирубина?
10. Из чего образуется билирубин и какие клинические проявления являются следствием его повышения в плазме крови?
11. В каких тканях преимущественно локализованы щелочная фосфатаза, аспартат- и аланинтрансаминазы?
12. При каких заболеваниях активность щелочной фосфатазы в крови повышается?

## Глава 8. ГИПОТАЛАМУС И ГИПОФИЗ

Между нервной и эндокринной системами существует тесная взаимосвязь, особенно на примере функций гормонов гипоталамуса и двух долей гипофиза. В норме синтезируемые в гипоталамусе гормоны определяют функционирование обеих долей гипофиза. Поэтому при стрессовых состояниях и расстройствах психики изменяется секреция гормонов гипофиза и, следовательно, секреция гормонов других эндокринных желез. В гипоталамусе синтезируются две пептидные группы гормонов, которые связаны с функционированием передней и задней доли гипофиза.

Имеются различия между гипоталамическими и гипофизарными факторами, приводящими к недостаточности гормонов гипофиза или, иными словами, между дефицитом релизинг-

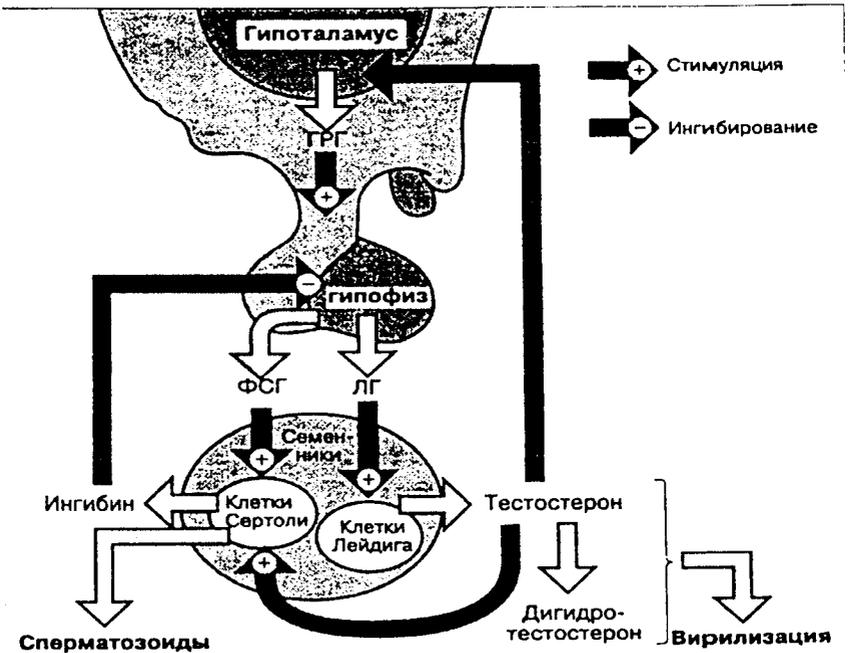


Рис. 9. Регуляция функции семенников гонадотропинами гипофиза

факторов гипоталамуса и недостаточностью секреции гормонов гипофиза. Недостаточность отдельных гормонов периферических эндокринных желез чаще бывает не гипофизарного, а гипоталамического происхождения. Существуют тесты как для суммарной оценки функций гипоталамуса и гипофиза, так и для характеристики функций только гипофиза. В некоторых случаях удается идентифицировать локализацию патологического процесса. Так, например, ответ тиреотропина (ТТР, или тиреотропного гормона) на воздействие тиреотропин-рилизинг-фактора (ТРФ) гипоталамуса различен в случаях гипотиреоза гипоталамического или гипофизарного происхождения. При недостаточности функций половых гормонов можно говорить о гипоталамическом генезе патологического состояния, если базальный уровень гонадотропинов (ГТР) низок и ответ на ЛГ/ФСГ-рилизинг-фактор (РФ) количественно запаздывает.

Гипофиз состоит из двух частей — переднего гипофиза, или аденогипофиза, и заднего гипофиза, или нейрогипофиза. Не-

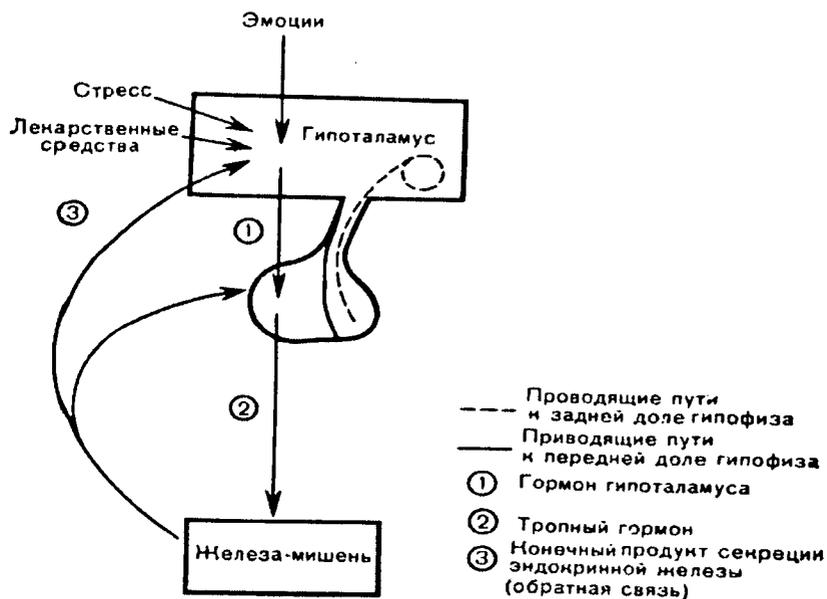


Рис. 10. Регуляция секреции гормонов гипофиза

смотря на то, что эти части анатомически составляют единое целое, функционально и по эмбриональному происхождению они существенно различаются.

Передний гипофиз образуется из первичной железистой ткани, а задний гипофиз — из нервной ткани. Гипофиз расположен в основании мозга, рядом с гипоталамусом, который играет определяющую роль в регуляции функции почек.

## 8.1. Гормоны передней доли гипофиза

Т а б л и ц а 18

Гормоны передней доли гипофиза

Гормон	Орган-мишень	Действие
Гормон роста (ГР)	Печень и другие органы	Синтез соматомедина и стимуляция роста Регуляция метаболизма
Пролактин	Молочная железа	Лактация
Тиреотропный гормон (ТТГ)	Щитовидная железа	Синтез и высвобождение тиреоидного гормона
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	Яичники	Синтез эстрогенов, овогенез
	Семенники	Сперматогенез
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	Яичники	Овуляция; желтое тело и продукция прогестерона
	Семенники	Синтез тестостерона
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	Кора надпочечников	Синтез и высвобождение глюкокортикоидов
	Кожа	Пигментация Предшественники эндорфинов

П р и м е ч а н и е. Эффекты всех представленных гормонов являются стимулирующими. Трофические гормоны стимулируют как синтез, так и высвобождение гормонов из органов-мишеней.

Передняя доля гипофиза секретирует несколько гормонов, в том числе трофических, стимулирующих активность других эндокринных желез. Секретция гормонов передним гипофизом контролируется гормонами, секретируемыми гипоталамусом, которые попадают в гипофиз через систему воротных кровеносных сосудов. Процесс образования гипоталамических гормонов зависит от деятельности высших мозговых центров. Кроме того, секретция гормонов гипоталамусом и гипофизом регулируется по принципу обратной связи гормонами, продукцию которых они стимулируют в органах-мишенях.

**Гормон роста.** Гормон роста (ГР) — полипептид, состоящий из 191 аминокислоты. Он необходим для нормального роста и действует преимущественно опосредованно путем стимуляции синтеза в печени инсулинподобного фактора роста-1 (ИФР-1), известного также под названием соматомедин-С. Выделение ГР регулируется двумя гипоталамическими гормонами: гормоном, высвобождающим ГР (ГВГР), и гормоном, ингибирующим высвобождение ГР (соматостатин). Соматостатин — гипоталамический пептид, ингибирующий секрецию ГР, состоит из 14 аминокислотных остатков. Физиологическая секреция ГР происходит в форме спорадических выбросов, длящихся 1–2 ч, преимущественно во время сна. Пиковые концентрации могут достигать 40 мЕ/л. Секретция стимулируется стрессовыми ситуациями, физическими нагрузками, падением концентрации глюкозы в крови, голоданием и потреблением определенных аминокислот. Эти стимулы используются в провокационных тестах при диагностировании недостаточности ГР, особенно у детей. Секретция ГР тормозится при увеличении концентрации глюкозы в крови. Данный эффект лежит в основе применения теста на толерантность к глюкозе для выявления избыточной секреции ГР. При избыточной секреции ГР, вследствие опухоли гипофиза, у детей развивается гигантизм, а у взрослых — акромегалия; недостаточность синтеза ГР проявляется в виде задержки роста у детей, у взрослых клинически это состояние обычно протекает бессимптомно.

**Пролактин.** Пролактин — полипептидный гормон гипофиза, состоящий из 198 аминокислот; его основное физиологическое действие — иницирование и поддержание лактации. Секретция пролактина регулируется гипоталамусом путем высвобождения

дофамина, который ингибирует этот процесс. Повышенная секреция пролактина наблюдается при пролактинсекретирующих опухолях и опухолях гипофиза, которые нарушают кровоток от гипоталамуса и препятствуют дофаминзависимому торможению секреции пролактина.

Секреция пролактина носит периодический характер, усиливаясь во время сна и при стрессе, а у женщин зависит от эстрогенного статуса. Концентрация пролактина в плазме здоровых мужчин и женщин, 400 мЕ/л, принимается за предел относительной нормы. Секреция пролактина возрастает во время беременности, но если женщина после родов не кормит грудью, то его концентрация снижается до нормы в течение 7 дней. При грудном вскармливании содержание пролактина в крови начинает снижаться приблизительно через 3 мес., даже если кормление грудью продолжается.

**Тиреотропный гормон.** Тиреотропный гормон (ТТГ) – гликопротеин (28000 Д), состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц:  $\alpha$ -субъединица аналогична и практически идентична  $\alpha$ -субъединице человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), но  $\beta$ -субъединица уникальна для ТТГ.

В норме концентрация ТТГ в плазме составляет 0,1–0,4 мЕ/л. ТТГ, связываясь со специфическими рецепторами клеток щитовидной железы, стимулирует синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы. Секреция ТТГ возрастает под действием гипоталамического трипептида – тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), но этот эффект, как и выделение самого ТРГ, подавляется высокими концентрациями тиреоидных гормонов крови.

Синтез тиреоидных гормонов регулируется ТТГ по принципу отрицательной обратной связи: если концентрация тиреоидных гормонов в плазме снижается, то возрастает секреция ТТГ; если содержание тиреоидных гормонов возрастает, то секреция ТТГ подавляется. При первичном гипотиреозе продукция ТТГ увеличена, при гипертиреозе – снижена. Недостаточность ТТГ может привести к развитию гипотиреоза.

**Гонадотропины.** Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) – гликопротеины с молекулярной массой приблизительно 30000 Д, состоящие из двух субъединиц:  $\beta$ -субъединицы индивидуальны для каждого гормона;  $\alpha$ -субъединицы одинаковы и подобны тем, которые входят в состав ТТГ и чХГ.

Синтез и высвобождение обоих гормонов стимулируется гипоталамическим декапептидом — гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ). Его эффект модулируется циркулирующими в крови половыми стероидами. ГРГ секретируется эпизодически, что приводит к волнообразному изменению концентрации гонадотропинов в плазме, максимальная концентрация которых достигается каждые 90 мин. У мужчин ЛГ стимулирует синтез тестостерона клетками Лейдига. Тестостерон и эстрадиол, образованные в клетках Лейдига и в процессе метаболизма тестостерона, блокируют по принципу обратной связи действие ГРГ на секрецию ЛГ. ФСГ совместно с тестостероном, присутствующим в семенниках в высокой концентрации, стимулирует сперматогенез. Секреция ФСГ тормозится ингибином — гормоном, образующимся в процессе сперматогенеза.

В женском организме взаимодействие гормонов имеют более сложный характер. Секреция эстрогенов, прежде всего эстрадиола, яичниками стимулируется ФСГ в начале менструального цикла. Оба гормона необходимы для развития граафовых фолликул. По мере увеличения в крови концентрации эстрогенов секреция ФСГ уменьшается до тех пор, пока эстрогены по принципу положительной обратной связи не вызовут одномоментное высвобождение в большом количестве ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ. Повышение концентрации ЛГ стимулирует овуляцию и развитие желтого тела, а возрастание концентрации эстрогенов и прогестерона приводит к угнетению секреции ЛГ и ФСГ. Ингибин, находящийся в яичниках, также способен тормозить секрецию ФСГ. Если не произошло оплодотворения, снижение концентрации эстрогенов и прогестерона (в связи с обратным развитием желтого тела) запускает процесс менструации и выделения ЛГ и ФСГ, необходимых для созревания следующих фолликул в новом цикле. До периода полового созревания концентрация ЛГ и ФСГ в плазме очень низкая и не наблюдается никакой реакции на экзогенный ГРГ. При приближении периода полового созревания секреция ФСГ возрастает раньше, чем секреция ЛГ.

Повышенная концентрация гонадотропинов выявляется у женщин при недостаточности яичников, обусловленной болезнью, или после естественной менопаузы. Высокие концентрации ФСГ отмечаются у мужчин с азоспермией, а при снижении секреции тестостерона растет содержание ЛГ.

Сниженная секреция гонадотропина, приводящая к вторичной гонадной недостаточности, встречается чаще. Она может быть изолированной, вследствие дисфункции гипоталамуса, или возникать при генерализованной недостаточности гипофиза.

**Адренотропный гормон.** Адренотропный гормон (АКТГ) — одноцепочечный полипептид (4500 Д), состоящий из 39 аминокислот. Его биологическая функция заключается в стимулировании синтеза глюкокортикоидов (но не минералокортикоидов) надпочечниками.

Секреция АКТГ регулируется гипоталамическим пептидом — кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ). Секреция АКТГ происходит периодически, с суточными колебаниями: максимальная концентрация гормона в плазме отмечается около 8:00, минимальная — в полночь. Секреция возрастает значительно при стрессе и тормозится кортизолом. Процесс выработки кортизола корой надпочечников регулируется по принципу отрицательной обратной связи, но этот механизм, а также циркадные колебания подавляются при стрессе. Концентрация АКТГ в плазме составляет в норме 10–80 пг/мл.

Повышенная секреция АКТГ гипофизом наблюдается при опухолях гипофиза (болезнь Кушинга) и при первичной недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона). Избыточная продукция АКТГ сопровождается гиперпигментацией, обусловленной меланоцитстимулирующим действием гормона. У некоторых видов животных обнаружен специальный меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), но он отсутствует у человека. Сниженная секреция АКТГ может встречаться как самостоятельный феномен, но чаще всего она связана с общей недостаточностью гипофиза.

## 8.2. Воздействие лекарственных средств

Гипоталамус опосредует передачу нервных импульсов к химическим механизмам секреции гормонов. Лекарственные средства, стимулирующие или блокирующие действие химических медиаторов нервных импульсов, таких, как катехоламины, ацетилхолин и серотонин, воздействуют на секрецию гормонов гипоталамуса и, следовательно, гипофиза. Например, такие лекарственные средства, как аминазин, препятствуют эффекту дофамина, что приводит к уменьшению секреции гормона рос-

та (ГР), т. е. ослабленному эффекту соматотропин-рилизинг-фактора. Противоположное действие в организме здорового человека оказывает бромокриптин, стимулирующий присоединение дофамина к рецепторам гипофиза и L-ДОФА (L-3,4-диоксифенилаланин), который превращается в дофамин. У больных акромегалией бромокриптин вызывает парадоксальное угнетение избыточной секреции ГР.

**Определение гормонов передней доли гипофиза.** Гормоны, продуцируемые передней долей гипофиза, могут быть определены иммунологическими методами. Периодичность секреции некоторых гормонов не позволяет использовать результаты единичного измерения для постановки диагноза. В этой связи признано целесообразным одновременно с определением концентрации гормонов гипофиза измерять концентрацию гормонов, вырабатываемых органами-мишенями. Например, низкая концентрация тироксина в сыворотке крови при повышенном содержании ТТГ характерна для первичного гипотиреоза, в то время как низкие концентрации ТТГ и тироксина дают основание судить о недостаточной секреции ТТГ гипофизом, вызванной вторичным гипотиреозом.

Проведение анализов в динамике – важный инструмент оценки функции как гипофиза, так и других эндокринных органов. Применяются два типа проб: тесты со стимуляцией при подозрении на наличие гипофункции и тесты с супрессией при исследовании гиперфункции.

При обследовании пациента, у которого предполагается дисфункция передней доли гипофиза, целесообразно одновременно определять способность железы секретировать ГР, пролактин, АКТГ, ТТГ, гонадотропины.

Определение АКТГ технически более сложно, поэтому в этих тестах, как правило, измеряют содержание кортизола.

### **8.3. Нарушение функции передней доли гипофиза**

Наиболее важными физиологическими факторами, воздействующими на секрецию гормона передней доли гипофиза, являются механизмы нейрональной регуляции, а также регуляции, осуществляемой по принципу обратной связи.

Нервные импульсы модифицируют эффекты других механизмов регуляции. Физический или эмоциональный стресс, пси-

хические заболевания могут приводить к развитию эндокринного заболевания. Секрецию тропного гормона обычно угнетает повышение содержания гормона железы-мишени в кровотоке. Эта отрицательная обратная связь может непосредственно угнетать секрецию гормона гипоталамуса или изменять его воздействие на клетки гипофиза (большая система обратной связи). Нарастание содержания гормона гипофиза может также угнетать секрецию гормона гипоталамуса (малая система обратной связи).

Высвобождение гормонов гипоталамуса и гипофиза происходит периодически. Существуют определенные закономерные ритмы секреции некоторых гормонов. Данные о нарушении этих ритмов могут иметь диагностическое значение. Для тестирования функций передней доли гипофиза используют стресс гипогликемией, вызываемой введением инсулина. Стресс может также стимулировать секрецию антидиуретического гормона (АДГ) задней доли гипофиза.

**Гипопитуитаризм.** Повреждение гипофиза проявляется признаками его гипофункции. Частичный гипопитуитаризм наблюдается чаще, чем полная утрата функции гипофизом. Проявление этого состояния зависит от нескольких факторов, но возраст больного относится к одним из важнейших. Уменьшение секреции ГР — ранний признак недостаточности гипофиза. В целом секреция ГР и гонадотропинов (ЛГ раньше, чем ФСГ) нарушается раньше, чем секреция АКТГ. При недостаточности гипофиза появление признаков гипотиреоза нехарактерно. Изолированный дефицит отдельных гормонов передней доли гипофиза, как правило, врожденный. В большинстве случаев он обусловлен нарушением выработки соответствующего гормона гипоталамусом.

При подозрении на гипофункцию гипофиза для выявления способности железы вырабатывать гормоны проводят тесты со стимуляцией.

При наличии клинической дисфункции задней доли гипофиза (несахарный диабет) необходимо подтверждать ее соответствующими тестами. Несахарный диабет — достаточно редкое заболевание, развивающееся на фоне больших опухолей гипофиза, после удаления которых он проходит. У больных с нарушенной секрецией вазопрессина (антидиуретического гор-

мона – АДГ), если одновременно нарушена продукция АКТГ, признаки несахарного диабета могут не проявляться, поскольку для нормальной экскреции воды необходим кортизол, секреция которого зависит от АКТГ.

**Недостаточность гормона роста.** Недостаточность ГР – редкая, но важная причина отставания в росте. У здоровых детей концентрация ГР в плазме может быть настолько низкой, что ее не удастся определить. Величина ГР 20 мЕ\л исключает выраженную недостаточность ГР. Секрецию ГР клетками передней доли гипофиза регулирует соотношение между гипоталамическим рилизинг-гормоном, высвобождающим ГР, и соматостатином, ингибирующим высвобождение ГР. Относительно редкие периоды повышения секреции ГР обычно связаны с физической нагрузкой, погружением в глубокий сон, снижением содержания глюкозы в крови после приема пищи. В другие периоды уровень ГР может быть очень низким или не поддающимся определению, особенно у детей.

Главной функцией ГР является стимуляция роста. Об этом свидетельствует тот факт, что недостаточность ГР в детском возрасте приводит к низкорослости, а избыток – к чрезмерному росту. Установлено, что ГР благоприятствует биосинтезу белка и, взаимодействуя с инсулином, стимулирует поступление аминокислот в клетки. Воздействие ГР на рост, по-видимому, опосредовано соматомединами, которые представляют собой полипептидные факторы роста, синтезируемые в печени. Для нормального роста требуются и другие факторы, такие, как адекватное питание и тироксин. Ускорение роста при половом созревании, вероятно, обусловлено андрогенами. Гипогликемия, в противоположность гипергликемии, стимулирует секрецию ГР. Недостаточность ГР у взрослых очень редко приводит к развитию каких-либо симптомов.

В настоящее время доступен биосинтетический ГР человека, вырабатываемый бактериями, в геном которых введен участок ДНК, кодирующий ГР. Предполагается, что в будущем его удастся применить с терапевтической целью. Установлено, что большинство случаев изолированного дефицита ГР обусловлено недостаточностью рилизинг-гормона ГР (РГГР). У взрослых уменьшение секреции ГР не имеет существенных последствий, и пока не установлена необходимость заместительной терапии.

Назначение ГР пациентам с тяжелыми катаболическими реакциями для усиления анаболических процессов находится на стадии изучения. Его применение с целью увеличения мышечной массы (спортсменами-тяжелоатлетами) не рекомендуется из-за вредных побочных эффектов.

**Избыточная продукция гормона роста: акромегалия и гигантизм.** Акромегалия и гигантизм в 95% случаев являются следствием гиперсекреции ГР опухолью гипофиза, приводящей к усиленному росту мягких тканей и костей. У большинства пациентов с избытком ГР имеется аденома гипофиза вследствие чрезмерной стимуляции гипоталамуса, поэтому после удаления аденомы такое патологическое состояние может развиться вновь. Клинические симптомы зависят от того, развивается ли данное патологическое состояние до или после окостенения эпифизов костей. Если это происходит до сращения эпифизов длинных костей, то развивается гигантизм. Сопутствующее недоразвитие половых желез может задерживать окостенение эпифизов, и в отдельных случаях рост пациентов может превышать 2,4 м. После завершения процессов окостенения могут развиваться признаки акромегалии. Такие гиганты часто умирают в юности от инфекционных заболеваний или в связи с прогрессирующим ростом опухолей. У взрослых чаще встречаются ГР-секретирующие опухоли. Они сопровождаются развитием акромегалии, при которой усиливается рост мягких тканей, кистей, стоп, челюстей и внутренних органов. Приблизительно у 25% пациентов выявляется сниженная толерантность к глюкозе, а у 10% — сахарный диабет. В плазме крови больных с акромегалией повышена концентрация соматомедина-С или инсулинподобного фактора роста (ИФР-1). Измерение содержания соматомедина-С полезно для установления случаев пограничных состояний и оценки реакции больных на проводимое лечение.

Клинические проявления избыточной секреции ГР связаны как с соматическими, так и с метаболическими эффектами гормона, а также с наличием опухоли железы.

Лечение акромегалии и гигантизма направлено на уменьшение избыточной секреции. Основными методами лечения являются хирургическое вмешательство, внешнее облучение и медикаментозная терапия. Наиболее используемыми препаратами являются октреотид, длительно действующий аналог соматос-

татаина, и бромокриптин (агонист дофамина), который у здоровых людей стимулирует секрецию ГР, но у многих пациентов с акромегалией — подавляет ее. Недостаточность ГР относительна редка у нормально сложенных, но низкорослых детей. Приблизительно у половины из них имеется также недостаточность других гормонов. Прогрессирующая задержка роста может быть замечена уже на протяжении первых двух лет жизни. Единственный способ лечения основан на применении ГР, запасы которого ограничены. У здоровых детей содержание ГР в плазме обычно низкое, и на основании определения концентрации ГР в крови редко удается поставить диагноз. Предполагается, что физиологически высокие уровни ГР бывают между 60 и 90 мин. после погружения в сон и приблизительно через 20 мин. после усиленной физической нагрузки.

**Гиперпролактинемия.** Гиперпролактинемия — распространенное эндокринное нарушение. Она рассматривается как важная причина бесплодия и у мужчин, и у женщин. Кроме того, она вызывает импотенцию у мужчин и нарушает менструальный цикл у женщин. Эти эффекты обусловлены, вероятно, ингибированием пролактином периодического выделения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ). Это состояние может развиваться вследствие действия различных лекарств, которые или блокируют дофаминергические рецепторы, или снижают содержание дофамина в мозге, в дополнение к опухоли гипофиза (пролактинома) или его деструктивным повреждениям, которые нарушают нормальное торможение секреции пролактина.

Большинство пациентов с небольшими пролактинсекретирующими опухолями лечат бромокриптином (или другим агонистом дофамина). Лекарственная терапия может проводиться при подготовке к хирургическому вмешательству. Некоторым больным показана лучевая терапия.

#### **8.4. Гормоны задней доли гипофиза**

Задняя доля гипофиза секретирует два гормона: вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ) и окситоцин. Эти гормоны синтезируются в гипоталамусе, по аксонам нейронов передаются в заднюю долю гипофиза и уже оттуда высвобождаются в кровоток. Окситоцин участвует в регуляции сократимости матки и продукции молока в лактирующей молочной железе. На-

рушения его секреции достаточно редки и не имеют большого клинического значения. Этого нельзя сказать о вазопрессине — жизненно важном гормоне.

**Вазопрессин.** Вазопрессин играет жизненно важную роль в регуляции внеклеточной жидкости и, опосредованно, внутриклеточной жидкости и водного баланса. Избыточная секреция гормона приводит к дилуционной гипонатриемии, при которой возникает риск водной интоксикации. Снижение секреции сопровождается развитием несахарного диабета, при котором происходит нерегулируемая экскреция воды; наиболее опасным ее последствием является дегидратация организма. Синдромы избыточной секреции вазопрессина часто наблюдаются при состояниях, которые не оказывают непосредственного влияния на гипофиз. В отличие от них несахарный диабет обычно вызван заболеванием гипофиза или гипоталамуса, хотя может быть следствием неспособности почек реагировать на гормон (нефрогенный несахарный диабет).

При несахарном диабете дефицит вазопрессина приводит к жажде и полиурии. Если гипоталамический центр жажды не поврежден, происходит усиленное потребление воды (полидипсия). Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, вызывающими полиурию и полидипсию, — сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, гиперкальциемия и гипокалиемия.

## **В Ы В О Д Ы к главе 8**

1. Передняя доля гипофиза секретирует гормон роста, пролактин и гонадотропины, которые регулируют активность половых желез (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны), щитовидной железы (тиреотропный гормон) и коры надпочечников (адренокортикотропный гормон). Секреция всех этих гормонов регулируется гипоталамическими гормонами (рилизинг-факторами), попадающими в гипофиз по воротной системе кровеносных сосудов. Трофические гормоны регулируются также по принципу обратной связи гормонами, синтезируемыми в соответствующих железах-мишенях.

2. Гипофункция передней доли гипофиза проявляется неадекватной секрецией одного или нескольких гормонов, а ее клинические проявления зависят от характера развивающейся недостаточности. Гипофункция может быть следствием как поражения гипофиза, так и заболевания гипоталамуса с нарушением выработки гипоталамических гормонов. Недостаточность гипофиза (гипопитуитаризм) определяется с помощью проб, в ходе которых стимулируется продукция гормонов гипофиза. При дисфункциях

передней доли гипофиза обычно имеет место недостаточность нескольких гормонов. Реже встречается недостаточность одного гормона. Клиническими признаками недостаточности гипофиза являются дефицит гонадотропинов и половых гормонов, а также вторичная гиподисфункция коры надпочечников и щитовидной железы. Диагноз ставится при обнаружении снижения функциональных резервов передней доли гипофиза после стимуляции.

3. Опухоли гипофиза вызывают гипопитуитаризм, разрушая нормальную ткань железы, но могут быть функционально активны и вызывать синдромы, связанные с избыточной гормональной секрецией.

4. Задняя доля гипофиза секретирует окситоцин и вазопрессин, которые вырабатываются в гипоталамусе и попадают в нее по аксонам нейронов. Повреждение задней доли сопровождается лишь временным уменьшением секреции этих гормонов. Окситоцин стимулирует сокращение матки во время родов, но не относится к жизненно важным гормонам.

5. Вазопрессин – необходимый для нормального функционирования гормон, поскольку он регулирует экскрецию воды, изменяя проницаемость почечных канальцев для воды в ответ на изменения осмоляльности внеклеточной жидкости. Избыточная секреция вазопрессина приводит к задержке воды и дилуционной гипонатриемии. Нарушения секреции вазопрессина вызывают развитие несахарного диабета с неконтролируемой потерей воды. Несхарный диабет наблюдается и при утрате почками чувствительности к вазопрессину. Дифференциальная диагностика между двумя типами несахарного диабета и психогенной полидипсией проводится с помощью теста водной депривации.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какие связи имеются между гипоталамусом и гипофизом? Каковы последствия дефицита рилизинг-факторов?
2. Какие гормоны синтезируются в передней доле гипофиза? Определите их функциональную направленность.
3. Какова роль избытка или недостаточности соматотропного гормона?
4. Каков механизм действия тиреотропина? Как стимулируется синтез и высвобождение гормонов щитовидной железы?
5. Каково влияние гонадотропинов на стероидные гормоны? Где синтезируются андрогены и эстрогены?
6. Каково клиническое проявление избытка и недостаточности адренкортикотропного гормона гипофиза?
7. Назовите лекарственные средства, стимулирующие или блокирующие действие гормонов.
8. Каковы признаки функционального отклонения гипофиза (гипопитуитаризма и гигантизма) и их клинические проявления?
9. Какова роль гормонов задней доли гипофиза? Какова роль вазопрессина в регуляции внеклеточной жидкости?

## Глава 9. НАДПОЧЕЧНИКИ

Надпочечники состоят из двух функционально различных частей — коркового слоя и мозгового вещества. Кора надпочечников является жизненно необходимой, в ней вырабатываются стероидные гормоны трех классов: *глюкокортикоиды*, *минералокортикоиды* и *андрогены*. Мозговое вещество является функциональным отделом симпатической нервной системы, и его роль в патологии связана в основном с возникновением катехоламинсекретирующих опухолей.

Секреция глюкокортикоидов, наиболее важным из которых является кортизол, регулируется аденокортикотропным гормоном (АКТГ), который, в свою очередь, секретируется гипо-

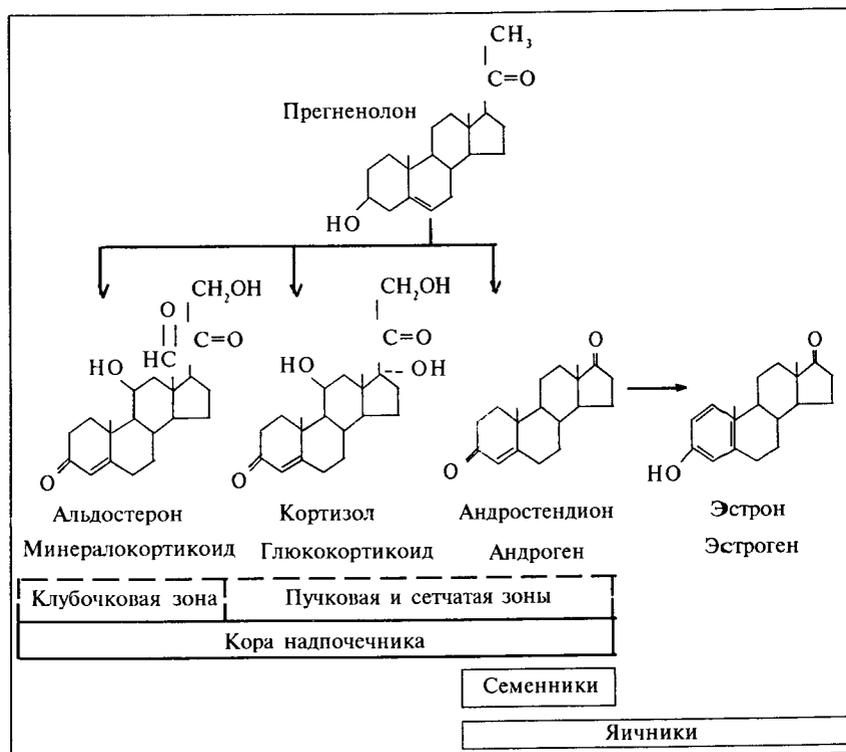


Рис. 11. Примеры стероидов, обладающих гормональной активностью

физом под влиянием гипоталамического кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). Кортизол влияет на выработку АКТГ по принципу отрицательной обратной связи. Из многочисленных физиологических функций глюкокортикоидов особенно важна их роль в опосредовании реакции организма на стресс.

Наиболее важным минералокортикоидом является альдостерон. Он секретируется под воздействием ангиотензина II, продуцируемого в результате активации ренин-ангиотензиновой системы при уменьшении почечного кровотока и объема внеклеточной жидкости. Секреция альдостерона также непосредственно стимулируется гиперкалиемией. Основное действие альдостерона состоит в усилении реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах почек за счет обмена на ионы калия и водорода. Он играет ключевую роль в регуляции объема внеклеточной жидкости.

Кора надпочечников является также местом выработки андрогенов, включая дегидроэпиандростерон (ДГЭА), ДГЭА-сульфат (ДГЭАС) и андростендион. Клинические проявления избытка надпочечниковых андрогенов значительно выражены у женщин, страдающих нарушениями функции надпочечников.

## **9.1. Биосинтез стероидных гормонов надпочечников**

Гормоны, секретируемые корой надпочечников, синтезируются из холестерина посредством цепи ферментативных реакций. Знание путей синтеза этих гормонов важно для понимания механизмов развития врожденной гиперплазии надпочечников – группы состояний, каждое из которых вызывается отсутствием одного из ферментов.

Основные физиологические функции глюкокортикоидов:

- увеличивают катаболизм белка;
- увеличивают синтез гликогена в печени;
- увеличивают глюконеогенез в печени;
- подавляют секрецию АКТГ (механизм отрицательной обратной связи);
- сенсибилизируют артериолы к действию норадреналина, участвуя в поддержании кровяного давления;
- обладают разрешающим эффектом на экскрецию воды;
- необходимы для инициации диуреза в ответ на нагрузку жидкостью.

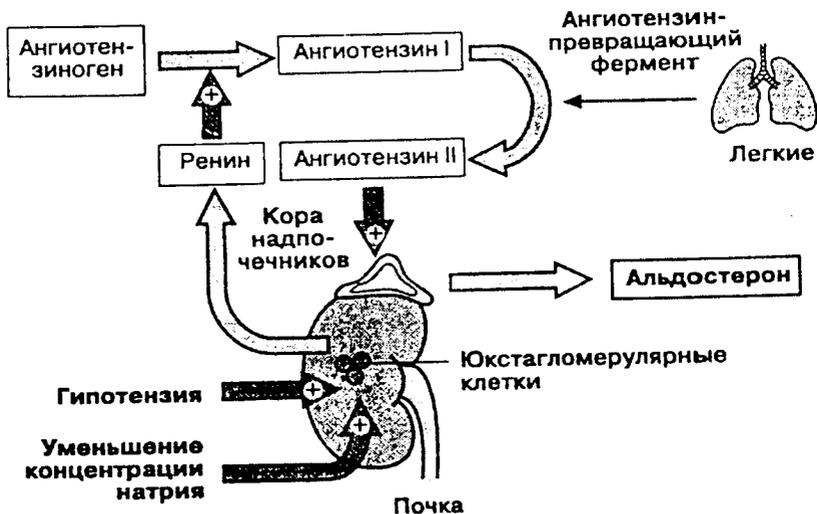


Рис. 12. Стимуляция секреции альдостерона посредством активации ренин-ангиотензиновой системы

## 9.2. Определение надпочечниковых стероидных гормонов

Изобретение чувствительных и специфических методов иммунологического анализа стероидных гормонов вытеснило устаревшие химические способы определения гормонов, в том числе 17-оксистероидов (надпочечниковые андрогены) и 17-гидрооксистероидов (кортизол и родственные субстанции). Сейчас разработаны специфические иммунологические методы определения содержания кортизола, альдостерона,  $17\alpha$ -гидроксипрогестерона и основных надпочечниковых андрогенов. Наиболее часто используется определение концентрации гормонов в плазме.

Измерение экскреции кортизола с мочой значительно помогает в диагностике синдрома Кушинга. «Стероидный профиль» мочи, при определении которого стероиды разделяются и измеряются количественно методом газофазной жидкостной хроматографии, используется при подозрении на врожденную гиперплазию надпочечников.

**Кортизол.** 95% кортизола в крови связано с белками, в основном с кортизолсвязывающим глобулином (КСГ) — транскортином. При нормальных концентрациях кортизола транскортин насыщен им практически полностью. В норме незначительное количество свободного кортизола поступает в мочу. Если в крови увеличивается концентрация свободного гормона, то количество экскретируемого гормона возрастает в большей степени, чем общее содержание гормона. Физиологическую активность проявляет только фракция свободного (т. е. несвязанного) кортизола, составляющая в норме приблизительно 5% от общего его содержания. При повышении содержания КСГ возрастает концентрация связанного (и, следовательно, общего) кортизола на фоне нормального или незначительного увеличения уровня свободной фракции. При снижении КСГ, например, при нефротическом синдроме, отмечаются противоположные эффекты. В печени в результате реакций обмена веществ глюкокортикоиды инактивируются, образуя конъюгаты, которые обладают большей растворимостью в воде, чем связанные с белками гормоны, и могут экскретироваться с мочой. Поэтому 24-часовое измерение экскреции кортизола с мочой является чувствительным методом определения повышенной секреции гормона.

Концентрация кортизола в плазме подвержена суточным колебаниям, причем самые высокие концентрации наблюдаются утром, а самые низкие — в ночное время. Кровь для определения содержания кортизола обычно забирается между 8:00 и 9:00 ч.

Секреция кортизола, опосредованная АКТГ, усиливается под действием стресса, что может повлиять на результаты определения. При интерпретации уровня кортизола в плазме следует помнить, что синтетический глюкокортикоид преднизолон может перекрестно реагировать с кортизолом в процессе иммунохимического анализа. С дексаметазоном перекрестной реакции не возникает. Кортизон, секретируемый корой надпочечников в незначительных количествах, применяется как лекарственное средство. Он не проявляет биологической активности до тех пор, пока не превращается в организме в кортизол (гидрокортизон).

**Альдостерон.** Альдостерон стимулирует через мембраны клеток обмен натрия на калий и ионы водорода. Особенно важ-

ным для регуляции гомеостаза является его действие на почки. Подобно глюкокортикоидам, альдостерон экскретируется с мочой после образования конъюгатов в печени. Секреция альдостерона стимулируется ренином, поэтому нередко целесообразно одновременно с альдостероном измерять активность ренина в плазме, чтобы выяснить, автономна ли секреция альдостерона или регулируется обычными механизмами. Этот вопрос обсуждается далее в связи с синдромом Конна и альдостеронизмом.

**Андрогены.** Наиболее важные андрогены надпочечников – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭА-С), а также андростендион. При физиологических концентрациях их андрогенные эффекты слабо выражены; они обладают свойством стимулировать биосинтез белка. Тестостерон, оказывающий мощное андрогенное действие, синтезируется не в коре надпочечников, а в семенниках или в яичниках. Большинство циркулирующих в плазме андрогенов, подобно кортизолу, связано с белками, главным образом с глобулином (ГСПГ) и альбумином.

В периферических тканях андрогены надпочечников и половых желез подвергаются взаимопревращению. В результате этих превращений образуются андростерон и этиохолан-олон, а также ДГЭА, которые после реакций конъюгации в печени экскретируются в виде глюкуронидов и сульфатов.

Определение концентрации андрогенов помогает в диагностике и лечении врожденной гиперплазии надпочечников и при исследовании причин вирилизации у женщин.

### **9.3. Регуляция секреции стероидов надпочечников**

Гипоталамус, передняя доля гипофиза и кора надпочечников функционально объединены в систему – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось.

Секрецию кортизола регулирует АКТГ (кортикотропин) передней доли гипофиза. В свою очередь, секреция АКТГ зависит от релизинг-гормона гипоталамуса (кортикотропин-релизинг-фактор – КРФ). На секрецию КРФ влияют, по меньшей мере, три фактора: механизм обратной связи, врожденные ритмы, стресс.

**Механизм обратной связи.** Высокое содержание свободного кортизола угнетает, а низкое – стимулирует секрецию КРФ с последующей выработкой АКТГ. На фоне низкого уровня корти-

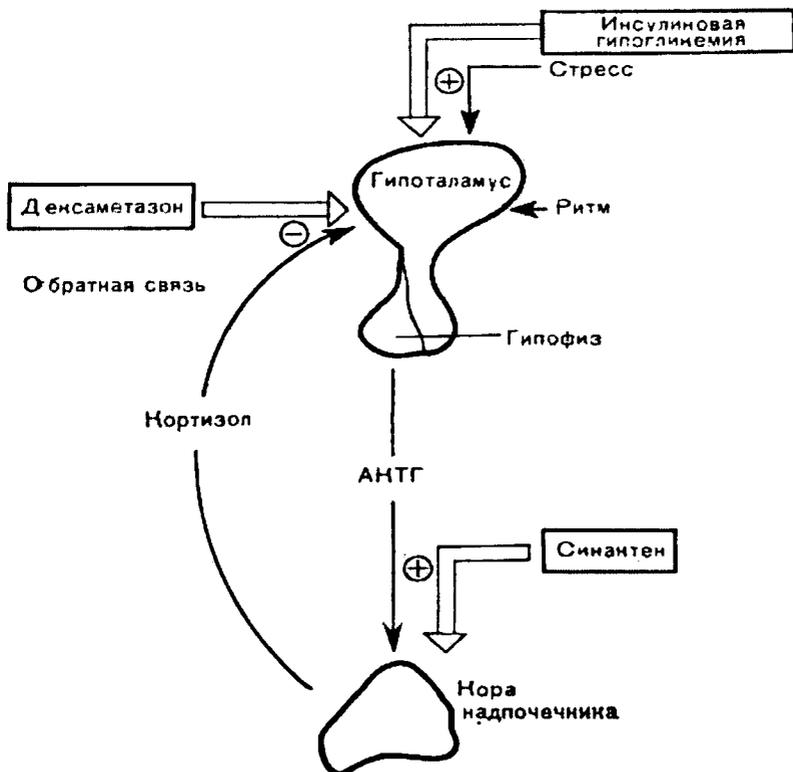


Рис. 13. Регуляция секреции кортизола

зола усиление пигментации при болезни Аддисона связано с меланоцитстимулирующим эффектом АКТГ, при этом содержание АКТГ остается высоким. Значительная пигментация наблюдается также, когда с целью лечения синдрома Кушинга, связанного с заболеванием гипофиза, проводится адреналэктомия.

**Врожденные ритмы.** Результаты исследований показали, что АКТГ секретируется с перерывами, т. е. после каждого периода секреции АКТГ спустя 5–10 мин. следует секреция кортизола. Эти периоды секреции повторяются особенно ранним утром (между 6-м и 8-м ч) и урежаются в часы, непосредственно предше-

ствующие сну. Между секрецией АКТГ и кортизола обычно существует обратная зависимость. Чрезмерно высокое содержание кортизола в плазме крови угнетает секрецию АКТГ в любое время суток, а чрезмерно низкое содержание кортизола стимулирует ее. Из этих эффектов пробу угнетения можно исследовать при помощи дексамезатона.

Нарушение вышеописанного циркадного ритма секреции АКТГ является одним из наиболее ранних признаков синдрома Кушинга.

**Стресс.** Физический или нервный стресс может превзойти эффекты двух первых факторов и обусловить длительную секрецию АКТГ. Неадекватный ответ на стресс может привести к острой функциональной недостаточности коры надпочечников. Стресс, вызванный инсулиновой гипогликемией, можно использовать для тестирования функций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси.

Молекула АКТГ (адренокортикотропный гормон, или кортикотропин) представляет собой одну полипептидную цепь, состоящую из 39 аминокислотных остатков. АКТГ в коре надпочечников стимулирует биосинтез и секрецию кортизола, в меньшей степени воздействуя на образование андрогенов. В физиологических концентрациях практически не оказывает влияния на выработку альдостерона.

#### **9.4. Заболевания коры надпочечников**

Заболевания коры надпочечников могут проявляться симптомами как гипо-, так и гиперфункции. При врожденной гиперплазии надпочечников может наблюдаться комбинация симптомов. Гиперфункция надпочечников протекает с повышенной секрецией кортизола (синдром Кушинга), альдостерона (первичный альдостеронизм – синдром Конна), андрогенов (карцинома коры надпочечника, врожденная гиперплазия надпочечника).

Среди гипофункций различают первичные (болезнь Аддисона; врожденная гиперплазия надпочечника) и вторичные, обусловленные недостаточностью АКТГ. При первичных гипофункциях коры надпочечников отмечают недостаточность кортизола и альдостерона, при вторичных – только кортизола.

**Причины и клинические проявления первичной  
гипофункции надпочечников**

Причины	Клинические проявления
<b>Общие</b>	
Аутоиммунное воспаление надпочечников – адrenaлит	Утомляемость, общая слабость и сонливость
Туберкулез	Анорексия, тошнота, рвота
Адреналэктомия	Снижение массы тела Головокружение и постуральная гипотензия
<b>Менее частые</b>	
<b>Вторичные метастазы опухоли</b>	Пигментация Потеря волос на теле (у женщин)
Амилоидоз	
<b>Гемохроматоз</b>	Менее частые
<b>Гистоплазмоз</b>	Гипогликемия
<b>Кровоизлияние в надпочечники</b>	Депрессия

**Гипофункция надпочечников (болезнь Аддисона)**

Болезнь Аддисона обусловлена разрушением коры надпочечников. Причины и симптомы этого заболевания представлены в табл. 19. Болезнь, впервые описанная Аддисоном, была вызвана туберкулезом, но в настоящее время превалирует аутоиммунная причина заболевания. В этих случаях обычно обнаруживаются надпочечниковые аутоантитела, а также возможно аутоиммунное заболевание других органов, например пернициозная анемия.

Наиболее частой причиной гипофункции надпочечников является супрессия гипофизарно-адреналиновой оси глюкокортикоидами, назначаемыми в терапевтических целях.

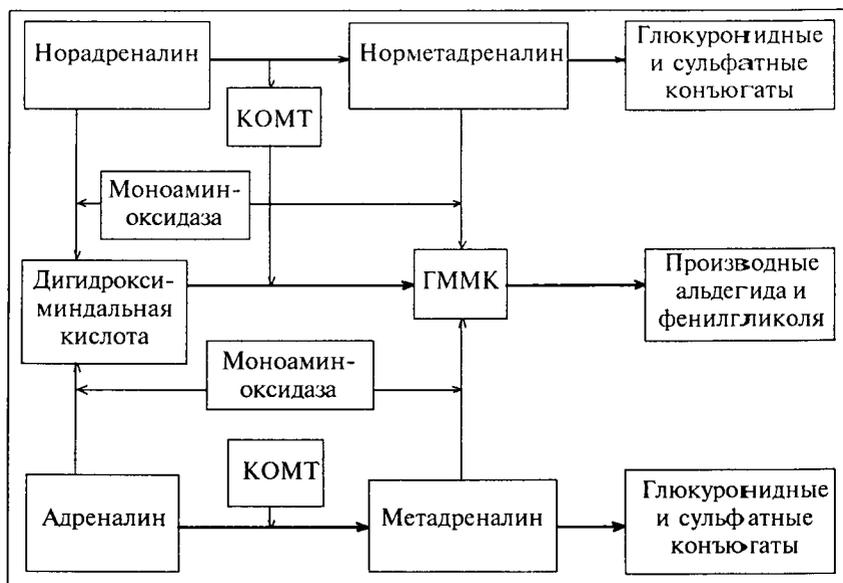


Рис. 14. Метаболизм катехоламинов

Большинство клинических проявлений надпочечниковой недостаточности (утомляемость, пигментация кожи и слизистой оболочки полости рта, в области щек, снижение массы тела и гипотония) вызваны недостатком глюкокортикоидов и минералокортикоидов. Усиленная пигментация обусловлена высокой концентрацией АКТГ в плазме, связанной с его меланоцитстимулирующим действием.

Клиническими признаками болезни Аддисона являются тяжелые гиповолемия, шок и гипогликемия. Криз у пациентов с начинающейся надпочечниковой недостаточностью может провоцироваться стрессом, обусловленным инфекцией, травмой или операцией.

Самым важным биохимическим симптомом при болезни Аддисона является истощение резервов натрия в организме. Выведение почками натрия сопровождается выведением воды. Уменьшение объема жидкости приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и к недостаточности кровообращения в почках, что сопровождается снижением скорости клубочковой

фильтрации и умеренным повышением содержания мочевины в плазме крови. Недостаточность глюкокортикоидов приводит к гипотонии и повышенной чувствительности к инсулину; в условиях голодания возможна даже гипогликемия. Пигментация, развивающаяся при болезни Аддисона, обусловлена высокой концентрацией АКТГ в кровяном русле, что связано с отсутствием ингибирования кортизолом механизма обратной отрицательной связи.

При гипофункции коры надпочечников существенное отклонение от нормы заключается в неспособности пациента реагировать на стресс адекватным повышением секреции кортизола. Поскольку это явление может быть обусловлено заболеваниями надпочечника (первичные гипофункции) или гипоталамуса и гипофиза (вторичные гипофункции), может возникнуть необходимость в исследовании функции всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Более того, чтобы правильно интерпретировать результаты тестов на функцию гипофиза, необходимо знать, что кора надпочечников способна реагировать на АКТГ. Ответы коры надпочечников можно оценить, измеряя содержание кортизола в плазме крови после стимулирующего воздействия синтетическим АКТГ.

В некоторых случаях ценные результаты дает определение АКТГ в крови. Если обнаруживают неадекватно низкие величины содержания кортизола, повышенная концентрация АКТГ свидетельствует о первичной, а сниженная — о вторичной недостаточности коры надпочечников. Таким путем можно отличить истинное заболевание коры надпочечников от обратимой атрофии, обусловленной длительным отсутствием АКТГ. Экскреция кортизола с мочой часто бывает на низком уровне.

Надпочечниковая недостаточность может возникать вторично при недостаточности гипофиза, когда сами надпочечники не поражены, но стимуляция их функции АКТГ снижена.

При вторичной надпочечниковой недостаточности может развиться гипотензия, так как чувствительность гладкой мускулатуры артериол к катехоламинам при недостатке кортизола снижается. Иногда может присутствовать гипонатриемия, поскольку дефицит кортизола снижает способность почек экскретировать воду, но потери солей почками не происходит, потому что секреция альдостерона не зависит от АКТГ.

Если пациент не получает синтетические кортикостероиды, концентрация кортизола  $<50$  нмоль/л в пробе крови, взятой в 9:00, является диагностическим показателем надпочечниковой недостаточности, в то время как концентрация  $>550$  нмоль/л исключает этот диагноз. Однако у большинства пациентов с надпочечниковой недостаточностью, как первичной, так и вторичной, концентрация кортизола в плазме находится между этими значениями.

При отклонении результатов пробы от нормы следует предполагать у пациента наличие надпочечниковой недостаточности. При первичной надпочечниковой недостаточности концентрация кортизола в плазме остается низкой; при вторичной надпочечниковой недостаточности она нарастает.

Наилучший способ разграничить первичную и вторичную надпочечниковую недостаточность — это определение концентрации АКТГ в плазме. При первичной надпочечниковой недостаточности продукция АКТГ гипофизом значительно увеличена, так как нарушен механизм отрицательной обратной связи, осуществляемой кортизолом, в то время как при вторичной надпочечниковой недостаточности концентрация АКТГ в плазме низкая.

Пациенты, страдающие недостаточностью коры надпочечников, нуждаются в пожизненной заместительной терапии. Адекватность заместительной терапии может быть оценена клинически и путем определения концентрации кортизола в плазме в течение дня через определенные промежутки времени («суточная кривая» кортизола); это позволяет выявить слишком высокую концентрацию вскоре после приема дозы препарата или слишком низкую концентрацию незадолго перед приемом очередной дозы. Результаты лечения минералокортикоидами можно установить, определяя активность ренина в плазме крови: повышенная активность свидетельствует о недостаточной заместительной терапии, а полная супрессия — об избыточной.

### **Гиперфункция надпочечников**

При синдроме Кушинга наблюдается преимущественное повышение продукции глюкокортикоидов, но выработка минералокортикоидов и андрогенов также может быть избыточной. При синдроме Конна только минералокортикоиды вырабатываются в избыточном количестве.

Причины и клинические проявления синдрома Кушинга

Причины	Клинические проявления
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лечение кортикостероидами или АКТГ</li> <li>2. Повышение секреции АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга)</li> <li>3. Аденома надпочечников</li> <li>4. Карцинома надпочечников</li> <li>5. Эктопическая секреция АКТГ опухольями, например, карциномой бронхов</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ожирение («лунообразное лицо» и выступающий живот)</li> <li>2. Истончение кожи</li> <li>3. Бордовые стрии</li> <li>4. Повышенное образование синяков</li> <li>5. Гирсутизм, особенно при карциноме надпочечников</li> <li>6. Пигментация кожи (только при повышенном уровне АКТГ)</li> <li>7. Гипертензия</li> <li>8. Непереносимость глюкозы</li> <li>9. Мышечная слабость</li> <li>10. Нарушения менструального цикла, гирсутизм</li> <li>11. Боли в пояснице (остеопороз)</li> <li>12. Психические расстройства: эйфория, мания, депрессия</li> </ol>

**Синдром Кушинга.** Причины клинического проявления синдрома Кушинга представлены в табл. 20.

Гипофизарно зависимая гиперфункция надпочечников известна как болезнь Кушинга. У таких больных часто бывает аденома гипофиза, которая может быть небольшой. Неизвестно, является ли эта опухоль первичной или вторичной, связанной с избыточной секрецией КРФ гипоталамусом. Как правило, при высоком содержании кортизола в циркулирующей крови развивается ожирение туловища, лицо становится красным, «лунообразным». У этих больных могут возникать расстройства психики, особенно депрессивные состояния. Наиболее известные нарушения метаболизма обусловлены глюкокортикоидным эффектом. Приблизительно в 2/3 случаев отмечается нарушение толерантности к глюкозе, причем из числа этих больных многие имеют гипергликемию и глюкозурию.

Поскольку кортизол по своему действию является антаго-

нистом инсулина, такая картина в некоторых отношениях сходна с сахарным диабетом. Распад белков ускорен, и углеводородные цепи высвобождаемых аминокислот могут превращаться в глюкозу путем глюконеогенеза; азот выводится из организма с мочой (отрицательный баланс), результатом чего является поражение мышечной ткани и слабость мышц. Минералокортикоидный эффект кортизола приводит к задержке в моче натрия, следовательно воды, в результате чего развивается гипертензия. Повышенное выведение калия с мочой вызывает гипокалиемию и усугубляет мышечную слабость, что составляет важную особенность синдрома Кушинга, связанного с эктопической секрецией АКТГ. Клинические проявления обусловлены в первую очередь избытком кортизола, но его предшественники и сам кортизол обладают некоторой минералокортикоидной активностью. Поэтому задержка натрия, ведущая к гипертензии, потеря калия, вызывающая гиперкалиемический алкалоз, часто обнаруживается при лабораторных исследованиях, за исключением случаев ятрогенного заболевания (синтетические глюкокортикоиды не обладают минералокортикоидной активностью). Повышение выработки андрогенов надпочечниками также может оказать влияние на клиническую симптоматику.

Псевдосиндром Кушинга, при котором у больных появляются кушингоидные признаки и сдвиги биохимических показателей, соответствующие таковым при синдроме Кушинга, может возникать у алкоголиков и при тяжелой депрессии. Псевдосиндром Кушинга, обусловленный приемом алкоголя, обычно быстро проходит при отказе от него.

В обследовании пациентов с подозрением на синдром Кушинга существует две диагностические ступени: выявление высоких концентраций кортизола в плазме и выяснение возможной причины. Для этого используются следующие тесты: определение экскреции кортизола с мочой за 24 ч, ночной или 48-часовой тест подавления надпочечниковой секреции низкой дозой дексаметазона и тест инсулиновой гипогликемии. Изолированные определения концентрации кортизола в плазме не имеют диагностического значения. У пациентов с синдромом

Кушинга они часто оказываются нормальными. Норма экскреции кортизола с мочой за 24 ч составляет <300 нмоль/л. Повышенная экскреция характерна для синдрома Кушинга. Дексаметазон представляет собой синтетический глюкокортикоид, который в норме связывается с рецепторами кортизола в гипофизе и подавляет высвобождение АКТГ и, таким образом, секрецию кортизола надпочечниками.

Проба с инсулиновой гипогликемией, которая используется при исследовании функции гипофиза, может быть полезна при диагностике синдрома Кушинга, поскольку нормальное увеличение концентрации кортизола в плазме, возникающее в ответ на гипогликемию, исчезает даже при легких формах синдрома Кушинга, в то время как у пациентов с псевдосиндромом Кушинга реакция на гипогликемию нормальная.

Для выявления причины синдрома Кушинга используются тесты с высокой дозой дексаметазона и определение концентрации АКТГ в плазме крови. Для болезни Кушинга характерно снижение концентрации кортизола более чем на 50% от исходного уровня. Если подавления секреции кортизола не происходит, то можно предположить наличие эктопической секреции АКТГ или опухоли надпочечника. При эктопической секреции концентрация АКТГ в плазме часто бывает очень высокой, при опухолях надпочечников — низкой. Умеренно повышенные значения наблюдаются при болезни Кушинга.

**Синдром Конна.** Синдром Конна характеризуется избыточной продукцией альдостерона (альдостеронизм). Примерно в 80% случаев он обусловлено аденомой надпочечников, а в остальных случаях — диффузной гипертрофией клеток клубочковой зоны, вырабатывающих альдостерон, в обоих надпочечниках. Большинство клинических проявлений обусловлено гипокалиемией, которая является следствием повышенного выведения калия почками. Пациенты также страдают гипертензией, которая развивается в результате задержки натрия, обусловленной альдостероном. Альдостеронизм наблюдается также у пациентов с повышенной активностью ренина в плазме. Это вторичный альдостеронизм, поскольку надпочечники отвечают на свой нормальный трофический стимул, в отличие от

автономной секреции альдостерона при синдроме Конна, который обозначается как первичный альдостеронизм. При первичном альдостеронизме активность ренина в плазме низкая.

### **9.5. Заболевания мозгового вещества надпочечников**

Основной патологией мозгового вещества надпочечников, представляющей интерес с точки зрения клинической биохимии, являются феохромоцитомы. Это опухоли, секретирующие катехоламины — вещества, которые вырабатываются надпочечниками в норме. Эти опухоли являются редкой (примерно 0,5% всех случаев), излечимой причиной гипертензии. Примерно 10% феохромоцитом обнаруживается в экстрамедуллярной хромаффинной ткани, которая имеет такое же эмбриональное происхождение (из нейроэктодермы), что и собственно мозговое вещество надпочечников.

Пациенты с феохромоцитомой обычно обращаются с жалобами на гипертензию. Последняя может возникать эпизодически, но, как правило, присутствует постоянно. Другими клиническими признаками являются сердцебиение, «горячие приливы», потливость, тремор и дискомфорт в животе. Хотя феохромоцитомы встречаются редко, гипертензия является распространенной патологией, поэтому важно иметь доступный скрининговый тест для выявления вероятных пациентов с феохромоцитомой, которых надо обследовать более тщательно.

Адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин) метаболизируются катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) до метадреналина и норметадреналина соответственно. Они также превращаются последовательным воздействием моноаминоксидазы и КОМТ в 4-гидрокси-3-метоксиминдальную кислоту (ГММК), известную также как ванилил-миндальная кислота (ВМК).

Скрининговые тесты включают определение ГММК или метанефринов (метадреналина и норметадреналина) в моче. Диагноз основывается на определении катехоламинов в моче или плазме крови.

После постановки диагноза местонахождение опухоли определяется с помощью методов визуализации с учетом того фак-

та, что феохромоцитомы, расположенные вне надпочечников, обычно секретируют больше норадреналина, чем адреналина, а опухоли собственно мозгового вещества надпочечников – наоборот.

Хотя феохромоцитомы доброкачественны в 90% случаев, все опухоли должны удаляться оперативным путем. Однако эта операция представляет потенциальную угрозу для жизни больного, так как во время ее проведения большое количество катехоламинов может попасть в кровоток.

## **В Ы В О Д Ы к главе 9**

---

---

1. Кора надпочечников секретирует три класса стероидных гормонов – глюкокортикоиды, минералокортикоиды и андрогены. Из секретируемых глюкокортикоидов наиболее важным является кортизол, который контролируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), а секреция АКТГ подавляется кортизолом по принципу отрицательной обратной связи. Контроль осуществляется также и более высоко лежащими центрами через гипоталамус. Для секреции кортизола характерны суточные колебания с максимальной концентрацией гормонов в крови в утренние часы и минимальной – в вечерние. Кортизол является жизненно необходимым веществом. Он принимает участие в реакции организма на стресс и вместе с другими гормонами регулирует многочисленные пути промежуточного метаболизма. Его метаболическое действие в основном катаболическое. Секреция андрогенов также стимулируется АКТГ; эти гормоны играют роль в развитии вторичных половых признаков у женщин, но, по-видимому, не играют специфической роли у мужчин.

2. Альдостерон стимулирует реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почек. Он является важным регулятором объема внеклеточной жидкости. Его секреция контролируется ренин-ангиотензиновой системой, которая реагирует на изменение артериального давления и объема крови.

3. Диагноз ставится на основании данных, подтверждающих неспособность надпочечников вырабатывать кортизол в ответ на стимуляцию АКТГ (проба с синактеном). Заболевание гипофиза, где имеет место нарушение нормальной секреции АКТГ, может быть причиной вторичной надпочечниковой недостаточности.

4. Повышенная выработка гормонов коры надпочечников касается в

основном кортизола (синдром Кушинга) или альдостерона (синдром Конна). Кроме того, синдром Кушинга может быть вторичным и вызываться избыточной продукцией АКТГ, опухолью гипофиза или неэндокринной опухолью (эктопическая продукция АКТГ), или может иметь ятрогенную природу и возникать при лечении пациента кортикостероидами или АКТГ. Клиническими проявлениями синдрома Кушинга являются характерные изменения внешнего вида пациента, мышечная слабость, непереносимость глюкозы, гипокалиемия и гипертензия. У пациентов с синдромом Конна развиваются гипертензия и гипокалиемия. В процессе постановки этих диагнозов сначала следует выявить высокие концентрации гормонов, которые не поддаются подавлению специфическими препаратами, а затем определить повышение концентрации гормонов.

5. Мозговое вещество надпочечников вырабатывает катехоламины, но не является абсолютно необходимым для жизни. В настоящее время не описаны никакие клинические симптомы, которые возникали бы при понижении функции мозгового вещества надпочечников, но опухоли этих желез (нейробластомы и феохромоцитомы) могут вырабатывать избыточное количество катехоламинов. Это вызывает гипертензию и другие клинические признаки, связанные с повышением активности симпатической системы.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какие гормоны синтезируют мозговое вещество надпочечников и какова их функциональная связь с симпатической нервной системой?

2. Перечислите гормоны, секретлируемые корой надпочечников, с указанием их физиологических функций.

3. Каким гормоном почки стимулируется синтез альдостерона, регулирующего обмен натрия на калий?

4. Какими симптомами могут проявляться заболевания коры надпочечников? Как называется заболевание, проявляющееся повышенной секрецией кортизола?

5. Каковы причины и симптомы болезни Аддисона?

6. Какова причина повышенной продукции глюкокортикоидов при синдроме Кушинга?

## Глава 10. ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа секретирует три гормона: тироксин ( $T_4$ ), трийодтиронин ( $T_3$ ) и кальцитонин. Гормоны  $T_4$  и  $T_3$ , являющиеся йодированными производными тирозина, вырабатываются фолликулярными клетками, а полипептидный гормон кальцитонин секретируется С-клетками и функционально не связан с другими гормонами щитовидной железы. Нарушения функции щитовидной железы, при которых возрастает или снижается секреция  $T_4$  и  $T_3$ , встречаются часто.

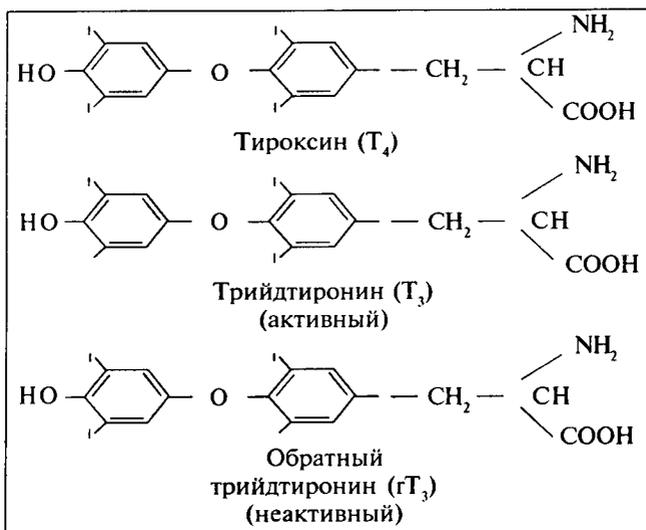


Рис. 15. Химическое строение гормонов щитовидной железы,  $T_4$  и  $T_3$ , и неактивного метаболита  $T_4 - rT_3$

### 10.1. Метаболизм гормонов щитовидной железы

Гормоны щитовидной железы синтезируются путем соединения двух йодированных молекул аминокислоты тирозина. Этот процесс требует достаточного количества йодида. Йодид, поступающий в организм с пищей, быстро всасывается в тонком кишечнике. Большинство природных пищевых продуктов содержит достаточное количество йодида. Однако в регионах с низким содержанием йодида в почве встречается высокая забо-

леваемость эндемическим зобом. Поэтому широкое применение йодированной соли привело к резкому снижению этого заболевания. Много йодида содержится в пищевых продуктах морского происхождения. Главные источники йода среди продуктов питания — рыба и йодированная соль. В норме приблизительно 1/3 абсорбированного йодида захватывается щитовидной железой, остальные 2/3 экскретируются почками. В норме концентрация йодида в железе приблизительно в 20 раз выше, чем в плазме. В слюнных и молочных железах и слизистой оболочке желудка также возможно накопление йодида. Захваченный йодид быстро превращается в свободный йод. Его захват блокируют тиоцианаты и перхлораты.

**Синтез.** Синтез гормонов щитовидной железы катализируется специфическими ферментами, начиная с захвата йода железой при йодировании остатков тирозина в белке тиреоглобулине. После протеолиза гормоны щитовидной железы попадают в кровоток. Все эти реакции стимулируются ТТГ.

Остатки тирозина в молекуле тиреоглобулина подвергаются йодированию с образованием моно- и дийодтирозина (МИТ и ДИТ). На этом этапе ингибируются карбимазол, пропилтиоурацил и родственные им соединения, применяемые в качестве лекарственных средств. Йодтирозины, соединяясь между собой (ДИТ+ДИТ), образуют тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин  $T_3$  (ДИТ+МИТ). В норме значительно больше синтезируется  $T_4$ , чем  $T_3$ , но при дефиците йода в щитовидной железе увеличивается соотношение  $T_3:T_4$ .

Синтез и высвобождение тироксина стимулируется тропным гормоном передней доли гипофиза — тиреостимулирующим или тиреотропным гормоном (ТТГ). Секреция тропного гормона регулируется гормонами щитовидной железы, преимущественно  $T_4$ , по принципу отрицательной обратной связи. Они модулируют ответ гипофиза на воздействие гормона гипоталамуса — тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ).

Основным продуктом щитовидной железы являются  $T_4$ .  $T_3$  вырабатывается в 10 раз меньше. Соотношение может возрастать при заболеваниях щитовидной железы. Большая часть  $T_3$  (примерно 80%) образуется из  $T_4$  путем его дейодирования в периферических тканях, в частности в печени и почках. Актив-

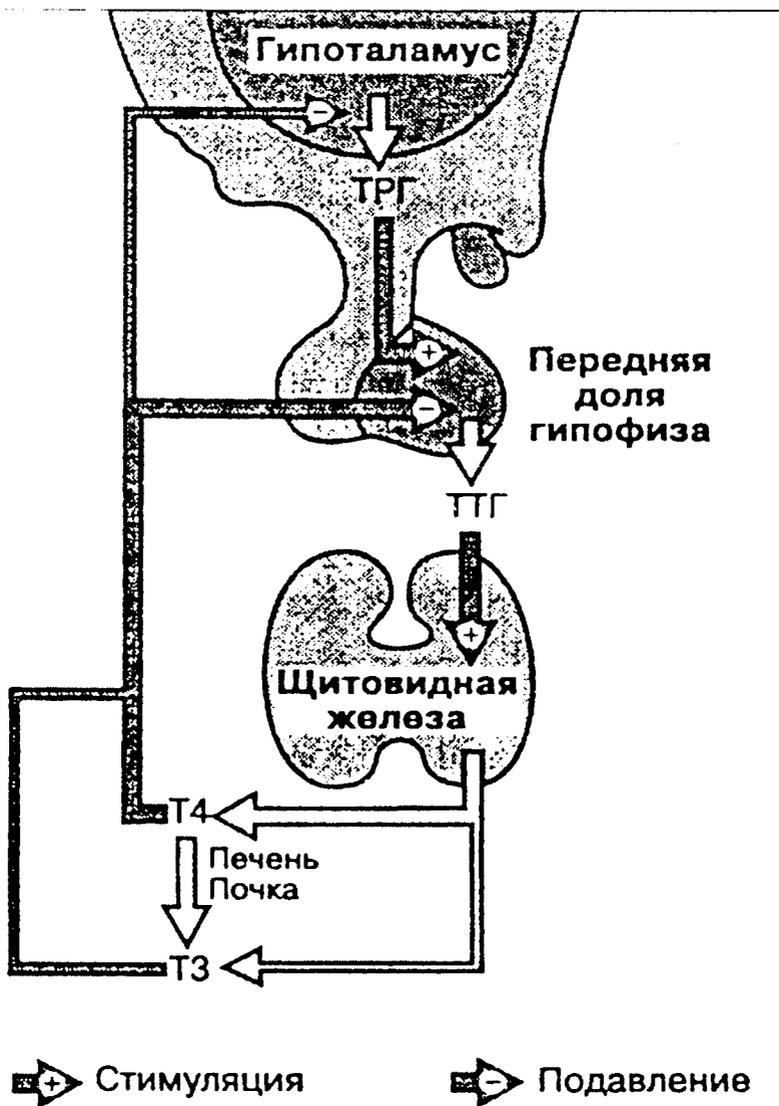


Рис. 16. Регуляция секреции гормонов щитовидной железы

ность  $T_3$  в 3–4 раза выше, чем активность  $T_4$ . В процессе дейодирования может образовываться также обратный трийодтиронин ( $r T_3$ ), не обладающий физиологической активностью.

Передняя доля гипофиза также принимает участие в превращении  $T_4$  в  $T_3$ . Считается, что гипофиз, улавливая изменение концентрации  $T_3$  в клетках передней доли, определяет гормональный статус щитовидной железы.

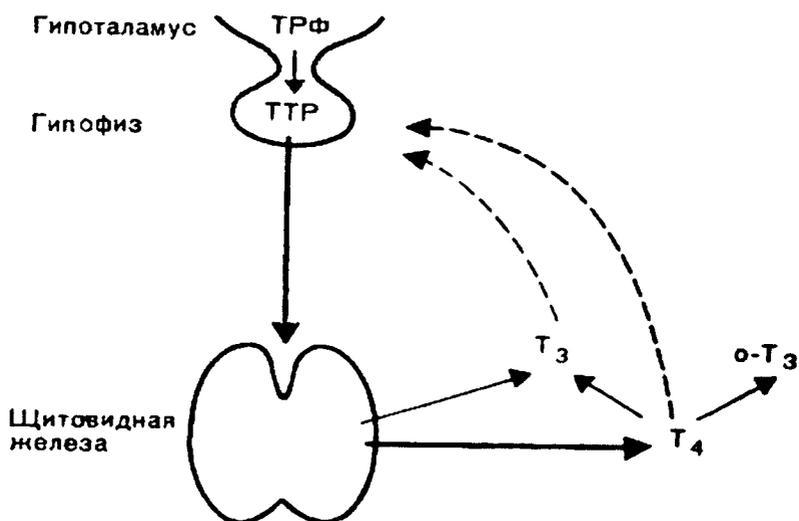


Рис. 17. Секреция, метаболизм и регуляция гормонов щитовидной железы

## 10.2. Гормоны щитовидной железы

**Функции.** Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального роста и развития организма и многосторонне влияют на процессы метаболизма. Они, связываясь со специфическими рецепторами в клеточном ядре, стимулируют синтез мРНК с последующим синтезом полипептидов, в том числе гормонов и ферментов. Их главный метаболический эффект заключается в стимуляции уровня основного обмена, но точная молекуляр-

ная основа этого действия неизвестна. Гормоны щитовидной железы также увеличивают чувствительность сердечно-сосудистой и нервной системы к катехоламинам.

**Гормоны щитовидной железы в крови.** В норме концентрация  $T_4$  и  $T_3$  в плазме крови составляет 60–150 нмоль/л и 1,0–2,9 нмоль/л соответственно. Оба гормона интенсивно связываются с белками крови. Примерно 99,98%  $T_4$  и 99,66%  $T_3$  преимущественно связано со специфическим тироксинсвязывающим глобулином (ТСГ), остальное количество — с преальбумином и альбумином. При нормальных концентрациях гормонов щитовидной железы ТСГ насыщен примерно на одну треть. Общеизвестным является то, что физиологической активностью обладают только свободные, не связанные с белками, гормоны щитовидной железы. Концентрация общего  $T_4$  в крови в 50 раз выше концентрации  $T_3$ . Различная степень связывания этих гормонов с белками приводит к тому, что концентрация свободного  $T_4$  всего в 2–3 раза выше концентрации свободного  $T_3$ . Большинство эффектов  $T_4$  в тканях является результатом его превращения в  $T_3$ , так что, по сути,  $T_4$  является прогормоном.

Точная физиологическая функция ТСГ неизвестна. Было высказано предположение, что интенсивное связывание гормонов щитовидной железы с ТСГ создает буфер, который поддерживает на постоянном уровне концентрацию свободных гормонов.

Общая концентрация гормонов щитовидной железы зависит от концентрации связывающих белков в крови. Если эта концентрация увеличивается, временное снижение содержания свободного гормона, вызванное увеличением его связывания с белком, будет стимулировать высвобождение ТТГ, что восстановит концентрацию свободного гормона до нормального уровня. Если же концентрация белка снизится, возникнет противоположная ситуация. В любом случае концентрация свободного гормона будет оставаться нормальной.

Этот вопрос является клинически важным, поскольку изменение концентрации связывающих белков возникает при многих состояниях. Более того, лекарственные препараты, например салицилаты и фенитоин, вытесняют гормоны щитовидной железы из белковых комплексов, снижая, таким образом,

концентрацию общего, но не свободного гормона. Благодаря интенсивному связыванию с белком только небольшие количества  $T_4$  и  $T_3$  выводятся из организма почками.

Основной путь разрушения гормонов щитовидной железы — не зависит от изменения концентрации тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ).

Определение содержания ТТГ широко применяется как диагностический тест на гипотиреоз. При клинически выраженном заболевании концентрация ТТГ в плазме крови всегда повышена, иногда до очень высоких цифр. Сравнительно меньшее увеличение наблюдается в пограничных случаях, и в таких ситуациях определение содержания ТТГ является более чувствительным тестом, чем определение содержания  $T_4$ .

Применяющиеся в настоящее время анализы на ТТГ достаточно чувствительны, чтобы разграничить нормальные показатели (0,3–5,0 мЕ/л) и концентрации, характерные для выраженного гипотиреоза (<0,1 мЕ/л). Хотя определение концентрации ТТГ и используется как самостоятельный тест для определения функции щитовидной железы, оно не является абсолютно надежным методом. При этом целесообразно дополнительное определение содержания  $sT_4$ .

Для обследования пациентов с заболеванием щитовидной железы используется два вида радиоизотопных методов. Тесты количественного определения захвата радиоактивного йода щитовидной железой были введены в практику раньше, чем специфические тесты для определения концентрации гормонов щитовидной железы, и они в настоящее время используются редко.

Сцинтиграфия щитовидной железы является весьма распространенным исследованием. Пациенту вводится доза изотопа, обычно  $^{99m}\text{Tc}$ , с последующей регистрацией распределения этого изотопа в щитовидной железе с помощью гамма-камеры. Этот метод позволяет выявить «горячие» (активные) или «холодные» (неактивные и потенциально злокачественные) узлы у пациентов с новообразованиями в щитовидной железе.

**Интерпретация результатов тестирования функции щитовидной железы.** Как уже упоминалось выше, ни один биохимический тест не может считаться абсолютно достоверным для оценки функции щитовидной железы при наличии заболевания какого-либо другого органа. При отсутствии патологии щитовидной железы «ненормальные» результаты могут быть получены у пациентов с инфекционными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, инфарктом миокарда, после хирургического вмешательства и при других состояниях. Обычно в острой фазе заболевания концентрация  $cT_3$  и, реже,  $cT_4$  понижена. Концентрация ТТГ, как правило, в норме. При хронических заболеваниях, например при хронической почечной недостаточности, концентрация свободных гормонов снижена (до такой степени, что они могут являться показателем тяжести основного заболевания); содержание ТТГ обычно в пределах нормы, но иногда может быть снижено. Помимо этого, многие лекарственные препараты влияют на результаты тестирования функции щитовидной железы.

Т а б л и ц а 21

**Действие лекарственных препаратов на щитовидную железу**

Препарат	Эффект
Кортикостероиды, дофаминергические средства	Подавляют секрецию ТТГ
Литий, йод, карбимазол, тимоурацилы	Подавляют секрецию $T_3$ и $T_4$
Эстрогены, фенотиазины	Увеличивают содержание ТСГ
Кортикостероиды, андрогены	Уменьшают содержание ТСГ
Салицилаты, фенитоин	Конкурируют с $T_4$ за участки связывания ТСГ
$\beta$ -блокаторы, амиодарон	Подавляют превращение $T_4$ в $T_3$

## 10.4. Заболевания щитовидной железы

Метаболические проявления заболеваний щитовидной железы связаны либо с избыточной, либо с недостаточной выработкой тиреоидных гормонов — гипертиреозом и гипотиреозом соответственно. Клинический синдром, возни кающий при гипертиреозе, называется *тиреотоксикозом*. Термин «микседема» часто используется для описания синдрома гипотиреоза в целом. Пациенты могут обращаться с жалобами на увеличение щитовидной железы или зоб. При обследовании может быть обнаружен гипо- или чаще гипертиреоз, в ряде случаев функциональные нарушения не определяются. Зоб может быть также признаком рака щитовидной железы.

**Гипертиреоз.** Наиболее частой причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется присутствием в крови тиреоидстимулирующих антител. Эти аутоантитела связываются с рецепторами ТТГ в щитовидной железе и стимулируют их так же, как и ТТГ, посредством активации аденилатциклазы и образования циклического АМФ. Ключевой фактор наличия устойчивого избытка гормонов щитовидной железы — повышение скорости метаболизма. К числу клинических симптомов относятся тремор, тахикардия, иногда аритмия, потеря массы тела, утомляемость, потливость, диарея. Значительными могут быть симптомы беспокойства и эмоциональной неустойчивости.

Существуют три основных выбора в лечении тиреотоксикоза: антитиреоидные препараты, радиоактивный йод и операция (субтотальная тиреоидэктомия). Прием  $\beta$ -адреноблокаторов может дать временное ослабление симптоматики, но не оказывает влияния на основной процесс заболевания.

Пациентам молодого возраста с болезнью Грейвса, если щитовидная железа не увеличена до очень больших размеров, обычно назначают антитиреоидные препараты.

**Гипотиреоз.** Возможные причины первичного гипотиреоза достаточно многочисленны. Он может возникать вторично при снижении тропной стимуляции гипофиза или при заболевании гипоталамуса. Наиболее частой причиной гипотире-

оза является атрофическая микседема — конечный результат аутоиммунного разрушения железы. Лечение гипотиреоза заключается в заместительной терапии тиреоидными гормонами, обычно  $T_4$ . При лечении гипотиреоза у больных с ишемической болезнью сердца предпочтение отдается  $T_3$ , так как он имеет короткий период полусуществования в плазме. Многие признаки выраженного гипотиреоза противоположны признакам гипертиреоза.

При гипотиреозе отмечают общее снижение скорости метаболизма, умственную заторможенность, нарастание массы тела, нарушения менструального цикла. Развивается сухость кожи, выпадают волосы, лицо становится одутловатым, подкожная клетчатка утолщается. Развитие ложного отека, который представляется слизеподобным, объясняет происхождение термина «микседема» (слизистый отек), применяемого при описании признаков гипотиреоза.

Несмотря на различия биохимических и клинических проявлений отдельных форм дисгормоногенеза, конечным результатом во всех случаях является гипотиреоз, обусловленный снижением биосинтеза тироксина. Наиболее распространенная форма дисгормоногенеза связана с нарушением процесса включения атомов йода в молекулу тирозина.

Вторичный гипотиреоз, обусловленный дисфункцией гипофиза или гипоталамуса, встречается значительно реже, чем первичный. Существенное различие между признаками первичного и вторичного гипотиреоза связано с содержанием в плазме крови ТТГ. При первичном гипотиреозе оно повышено, при вторичном — понижено. Врожденная недостаточность гормонов щитовидной железы приводит к кретинизму, у детей может быть нарушен рост. Если лечение не начато на протяжении первых месяцев жизни, развиваются необратимые поражения головного мозга. В некоторых странах у всех детей в течение недели после рождения в плазме определяют ТТГ.

**Тиреоидит.** Тиреоидит, или воспаление щитовидной железы, связан с инфекцией или аутоиммунным заболеванием.

При тиреоидите, вызванном вирусами эпидемического паротита и аденовирусом, концентрация гормонов щитовидной железы в крови повышается. У пациентов развивается легкий тиреотоксикоз, во время которого в крови присутствуют аутоантитела с высоким титром. Аутоиммунное заболевание тиреоидит Хашимото является одной из причин гипотиреоза.

**Зоб.** Зоб, или увеличение щитовидной железы, возникает у больных с гипертиреозом, например при болезни Грейвса, токсическом многоузловом зобе или аденоме щитовидной железы. Он встречается также при гипотиреозе, например при болезни Хашимото, дефиците йода и при эутиреоидных состояниях у лиц с доброкачественными или злокачественными опухолями щитовидной железы. Физиологическое увеличение железы может возникать в подростковом возрасте, не вызывая какие-либо изменения в функции. За исключением последнего случая, всем пациентам с зобом, даже при эутиреоидном состоянии, для установления возможной причины увеличения железы следует проводить тестирование функции щитовидной железы.

## **В Ы В О Д Ы к главе 10**

1. Гормоны щитовидной железы необходимы для нормального роста и развития организма; они также контролируют уровень основного обмена и стимулируют многие обменные процессы. Щитовидная железа секретирует два йодсодержащих гормона — тироксин ( $T_4$ ) и трийодтиронин ( $T_3$ ).  $T_4$  секретируется в большом количестве и в периферических тканях частично превращается в более активный гормон  $T_3$ . Синтез и секреция гормонов щитовидной железы стимулируются гормоном гипофиза — тиреотропным гормоном (ТТГ). Высвобождение ТТГ, в свою очередь, контролируется гипоталамическим тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТТРГ).  $T_4$  и  $T_3$  влияют на высвобождение ТТГ по принципу обратной отрицательной связи. Гормоны  $T_4$  и  $T_3$  интенсивно связываются с белками крови ( $T_4$  в большей степени, чем  $T_3$ ) — с тироксинсвязывающим глобулином, альбумином и преальбумином. Свободные, физиологически активные фракции гормонов составляют менее 1% от общего содержания их в крови.

2. Наилучший способ выявления тиреоидного статуса — определе-

ние биохимическими методами концентрации ТТГ и сТ<sub>4</sub> в плазме крови, при подозрении на гипотиреоз дополнительно определяется концентрация сТ<sub>3</sub>. При первичном гипотиреозе концентрация гормонов щитовидной железы понижена (сТ<sub>4</sub> значительно ниже, чем сТ<sub>3</sub>), а концентрация ТТГ высока. При гипертиреозе концентрация ТТГ резко снижена, а Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> — повышена.

3. Вариантами лечения гипертиреоза являются применение антигипотиреоидных препаратов, радиоактивного йода и оперативное вмешательство; пациенты с гипотиреозом нуждаются в гормональной заместительной терапии. У обеих категорий пациентов может наблюдаться увеличение железы — зоб, но у имеющих зоб может быть и эутиреоидное состояние.

4. Щитовидная железа также секретирует кальцитонин — полипептидный гормон, который принимает участие в поддержании гомеостаза кальция.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. Какие гормоны синтезируются в щитовидной железе?
2. Какие железы вырабатывают кальцитонин?
3. Из каких йодированных аминокислот синтезируются гормоны щитовидной железы в составе тиреоглобулина?
4. Какое влияние оказывают гормоны щитовидной железы на нормальный рост и развитие организма?
5. Какие лабораторные тесты необходимы для диагноза заболеваний щитовидной железы?
6. Какие препараты используются при радиоизотопном методе обследования пациентов с заболеваниями щитовидной железы?
7. Как называются метаболические проявления заболеваний щитовидной железы в клинике и какими характерными признаками они отличаются?
8. С помощью каких биохимических методов можно отличить гипертиреоз от гипотиреоза?

## Глава 11. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНЗИМОЛОГИЯ

Нормальный уровень ферментов в плазме отражает соотношение между биосинтезом и высвобождением ферментов в кровь. Повышение скорости их обновления, повреждение клеток или индуцирование ферментов обычно приводит к повышению содержания ферментов в плазме крови. Следовательно, ферменты можно использовать в качестве маркеров для обнаружения локализации повреждений или пролиферации клеток. Поэтому измерение активности ферментов играет важную роль в диагностике и лечении целого ряда заболеваний.

Эта глава посвящена использованию ферментного анализа при состояниях, когда изменение концентрации (активности) фермента является следствием патологического процесса. Обычно такие измерения проводят в плазме, хотя ферментный анализ других биологических жидкостей, таких, как моча или сок поджелудочной железы, также может дать полезную информацию.

Большинство ферментов, определяемых в плазме, являются внутриклеточными и освобождаются в кровь при повреждении клеточных мембран, но многие ферменты, например ренин, факторы свертывания и комплемента, активно секретируются в кровь, где и выполняют свою физиологическую функцию.

Небольшие количества внутриклеточных ферментов присутствуют в крови как результат нормального клеточного обновления. При повреждении клеток освобождается большое количество ферментов, и их концентрация в крови растет. Однако повышение концентрации не всегда отражает повреждение ткани. Возможны и другие причины:

- усиленное обновление клеток;
- клеточная пролиферация (например, неоплазия);
- усиленный синтез ферментов (индукция ферментов);
- обструкция при секреции;
- сниженный клиренс.

О механизмах удаления ферментов из кровообращения известно немного. Мелкие молекулы, такие, как амилаза, фильтруются в почечных клубочках, но большинство ферментов, вероятно, удаляются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

**Активность ферментов.** Ферментный анализ обычно основан на измерении каталитической активности фермента, а не на концентрации самого ферментного белка. Поскольку каждая

молекула фермента может катализировать реакцию многих молекул субстрата, измерение активности обладает очень высокой чувствительностью.

Относительный диапазон нормальных значений активности ферментов плазмы зависит от условий анализа, например температуры, и на него могут оказывать влияние физиологические факторы. Поэтому при оценке результатов важно знать как относительный диапазон значений, принятый в данной лаборатории, так и физиологические условия, при которых они получены.

**Недостатки ферментного анализа.** Основным недостатком использования ферментов в диагностике повреждений тканей является отсутствие специфичности по отношению к конкретной ткани или типу клеток. Многие ферменты присутствуют в разных тканях, и повышение ферментной активности в плазме может быть следствием повреждения любой из этих тканей. Даже если данный фермент относительно специфичен для определенной ткани, повышение его содержания указывает только на поражение клеток, но не на тип патологического процесса. Так, например, после серьезных хирургических вмешательств или тяжелой травмы концентрация лактатдегидрогеназы, аспартаттрансаминазы и креатинкиназы может повышаться по мере того, как эти ферменты поступают в кровоток из поврежденных клеток. Повышение содержания «сердечных» ферментов в плазме крови не является однозначным доказательством того, что причиной наблюдаемых явлений следует считать инфаркт миокарда. Эту проблему можно частично разрешить двумя путями. Во-первых, различные ткани могут содержать и освобождать при повреждении два или более ферментов в разных соотношениях: аланин- и аспартаттрансаминаза присутствуют в кардиомиоцитах и гепатоцитах, но относительное содержание аланинтрансаминазы выше в печени. Во-вторых, некоторые ферменты существуют в различных формах (изоформы), обычно называемых изоферментами, хотя индивидуальные изоформы имеют сходную каталитическую активность, часто принадлежат определенной ткани и отличаются по какому-то свойству, которое можно измерить, например по термостабильности или чувствительности к ингибиторам.

Как и при других методах диагностики, данные, полученные при измерении активности ферментов в плазме, следует оцени-

вать в свете клинической и другой доступной информации и помнить об их ограничениях.

### **11.1. Ферменты, имеющие диагностическое значение**

**Щелочная фосфатаза (ЩФ).** Щелочные фосфатазы представляют собой группу ферментов, катализирующих гидролиз фосфатов при щелочных значениях pH. Рутинные методы анализа дают представление о суммарной активности нескольких изоферментов ЩФ. Щелочная фосфатаза присутствует в высоких концентрациях в печени, костях (остеобласты), плаценте и кишечном эпителии. Каждая из этих тканей содержит специфические изоферменты ЩФ. Патологическое повышение активности ЩФ наблюдается чаще всего при болезни печени и при некоторых заболеваниях костей. В печени холестаз стимулирует синтез ЩФ, что является примером индукции фермента; в кости фермент активно секретируется остеобластами (клетки, ответственные за образование кости), и его содержание в плазме может возрастать при повышенной активности этих клеток.

Физиологическое увеличение активности наблюдается при беременности (за счет плацентарной изоформы фермента), в детском возрасте, когда происходит рост костей (за счет костного изофермента). Концентрация фермента в плазме высока при рождении, но затем быстро падает. Тем не менее, она остается в 2–3 раза выше, чем нормальной уровень у взрослого человека. Концентрация поднимается снова во время подросткового ускорения роста и по мере прекращения роста костей снижается до взрослого уровня.

Концентрации ЩФ, превышающие верхний предел нормы в 10 раз, могут наблюдаться при тяжелой болезни Педжета, рахите, остеомалации, при злокачественном заболевании печеночного происхождения и, иногда, при холестатической болезни печени.

Имеется также ряд опухолеспецифичных форм ЩФ, которые секретируются самими опухолевыми клетками.

**Кислая фосфатаза.** Этот фермент присутствует в высоких концентрациях в предстательной железе, и концентрация его повышается примерно на 20% в плазме у пациентов с раком предстательной железы. Однако при наличии метастазов активность фермента увеличивается у 80% больных. Активность кислой

фосфатазы повышена также при некоторых случаях простатита и при доброкачественной гипертрофии предстательной железы.

**Аминотрансферазы.** Аминотрансферазы (или трансминазы) представляют собой ферменты, участвующие в переносе аминогрупп от  $\alpha$ -амино- к  $\alpha$ -оксикислотам. Кофактором в этой реакции является пиридоксальфосфат. Аминотрансферазы широко распространены в организме. В диагностической энзимологии нашли применение два вида аминотрансфераз. Это аспартаттрансминаза (АсАТ, известная также как глутамат-оксалоацетаттрансминаза) и аланинтрансминаза (АлАТ, или глутаматпируваттрансминаза). Оба фермента широко распространены в различных тканях, причем концентрация АсАТ ниже во всех тканях, за исключением печени, где оба фермента присутствуют примерно в равных количествах.

### **Причины повышения активности аспартаттрансминазы плазмы**

#### **Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:**

- Острый гепатит и некроз печени
- Тяжелый синдром сдавления
- Тяжелая гипоксия тканей  
(значения активности иногда могут превышать верхний предел нормы более чем в 100 раз)

#### **Превышение верхнего предела нормы в 5–10 раз:**

- Инфаркт миокарда
- После хирургического вмешательства или травмы
- Заболевание скелетных мышц
- Холестаз
- Хронический гепатит

#### **Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:**

- Физиологическое (у новорожденных)
- Другие болезни печени
- Панкреатит
- Гемолиз (*in vivo* и *in vitro*)

Очень высокая активность фермента, иногда превышающая верхнюю границу нормы в 100 раз, наблюдается при тяжелых поражениях тканей, таких, как острый гепатит и тканевая гипоксия. Чаще при гепатитах максимальный уровень превышает верхний

предел нормы в 10–20 раз. Этот пик приходится на стадию развития желтухи у пациента или на момент ее появления. При инфаркте миокарда активность АсАТ плазмы начинает повышаться примерно через 12 ч после инфаркта и через 24–36 ч достигает пика с 10-кратным превышением верхней границы нормы, затем падает в течение двух-трех дней, что свидетельствует об отсутствии дальнейшего повреждения сердечной мышцы.

При большинстве заболеваний, связанных с повышением концентрации АсАТ, наблюдается одновременный, хотя и менее высокий, подъем концентрации АлАТ. Однако при гепатите активность АлАТ в плазме может превышать активность АсАТ. Если измеряется активность только одной трансаминазы, то следует определять активность АсАТ. Измерение активности данного фермента в основном нашло применение при лечении заболеваний печени, когда повышение активности свидетельствует о повреждении гепатоцитов, а снижение результатов указывает на восстановление ткани. Концентрации, превышающие норму в 2 раза, иногда наблюдаются у пациентов без клинических симптомов повреждения тканей. Причина повышения активности АсАТ в таких случаях может заключаться в злоупотреблении алкоголем.

При пересадке печени повышение активности АсАТ в плазме является чувствительным индикатором отторжения трансплантата.

**γ-Глутамилтрансфераза (ГГТ).** Данный фермент присутствует в высоких концентрациях в печени, почках и поджелудочной железе. Его активность в плазме является чувствительным индикатором заболеваний гепатобилиарной системы. При обструкции желчных путей увеличение активности ГГТ в плазме может предшествовать подъему активности щелочной фосфатазы.

Активность ГГТ в плазме возрастает при отсутствии заболеваний печени у пациентов, принимающих антиконвульсанты, фенитоин и фенобарбитон. Сходное действие может оказывать рифампицин при лечении туберкулеза. Повышение активности ГГТ в плазме происходит не вследствие повреждения клеток, а в результате усиления внутриклеточного синтеза фермента и поступления его в циркуляцию в процессе нормального метаболизма клеток.

Активность ГГТ в плазме, как правило, очень высока у паци-

ентов с алкогольным поражением печени, но эта активность может увеличиваться у сильно пьющих в результате индукции фермента при отсутствии других явных признаков поражения печени. Увеличение, менее чем в 5 раз превышающее верхний предел нормы, наблюдается при многих состояниях и, вероятно, отражает вторичные воздействия на печень. Обычно при объемных поражениях печени не наблюдается увеличение активности фермента, функция печени остается в пределах нормы.

### **Некоторые причины повышения активности γ-глутамилтрансферазы плазмы**

#### **Превышение верхнего предела нормы более чем в 10 раз:**

Холестаз  
Алкогольное поражение печени

#### **Превышение верхнего предела нормы в 5–10 раз:**

Гепатит (острый и хронический)  
Цирроз (без холестаза)  
Другие заболевания печени  
Панкреатит

#### **Превышение верхнего предела нормы менее чем в 5 раз:**

Злоупотребление алкоголем  
Лекарства, вызывающие индукцию фермента  
Застойная сердечная недостаточность

**Лактатдегидрогеназа (ЛДГ).** ЛДГ катализирует обратимое взаимопревращение лактата и пирувата. Этот фермент существует в тканях организма в форме тетрамера: Н и М могут соединяться в различных соотношениях, образуя пять известных изоферментов ЛДГ.

У ЛДГ отсутствует тканеспецифичность. Повышение ее активности наблюдается при широком спектре патологических состояний, таких, как острое поражение печени, скелетных мышц и почек, а также при гемолитических анемиях. Существует корреляция между активностью фермента и объемом опухоли, и последовательные измерения могут быть полезны для контроля за эффективностью лечения.

Определение активности изоферментов ЛДГ имеет особенно важное значение при подозрении на инфаркт миокарда и в

диагностике гемолитического криза при серповидно-клеточной анемии. Как в сердечной мышце, так и в эритроцитах ЛДГ представлена, главным образом, изоферментом ЛДГ<sub>1</sub>, (H<sub>4</sub>). Последний проявляет гораздо более высокую каталитическую активность в отношении  $\alpha$ -гидроксibuтирата (чем лактата) по сравнению с другими изоферментами. Вследствие этого ЛДГ<sub>1</sub> обычно измеряют с использованием именно этого субстрата. Данный изофермент ЛДГ имеет второе название –  $\alpha$ -гидроксibuтиратдегидрогеназа.

После инфаркта миокарда ее активность медленно повышается, достигая пика через 2–3 дня, а затем снижается в течение недели или дольше.

**Креатинкиназа (КК).** Креатинкиназа (КК) – фермент, обратимо катализирующий фосфорилирование креатина при участии аденозинтрифосфата с образованием креатинфосфата. Наибольшее содержание фермента обнаруживается в скелетной мускулатуре, его содержание значительно также в сердечной мышце, мозге, щитовидной железе. Активная молекула КК представляет собой димер; два мономера – М и В – образуют три изофермента – ВВ, ММ и МВ. Изофермент ВВ локализован преимущественно в головном мозге. В норме его активность в плазме очень низка, и даже при серьезном повреждении мозга (инсульте) она почти не повышается. Большая часть присутствующей в плазме креатинкиназы представлена изоферментом скелетных мышц ММ. Повышение его концентрации в плазме отмечается при повреждении скелетных мышц или при тяжелой и длительной физической нагрузке.

Креатинкиназа сердечной мышцы содержит значительно больше изофермента МВ (примерно 30%), чем скелетные мышцы (менее 1%). Повышенная концентрация КК в плазме характерна для инфаркта миокарда, и, при отсутствии повреждений скелетных мышц, нет необходимости в отдельном определении изофермента МВ. Однако, если у больных с подозрением на инфаркт миокарда, который последовал за физической нагрузкой, травмой или внутримышечной инъекцией (все воздействия могут повышать активность КК), активность изофермента МВ составляет более 5% от общей активности КК, поражение миокарда можно считать доказанным.

**Амилаза.** Фермент участвует в распаде крахмала пищевых

продуктов или гликогена до мальтозы. Амилаза обнаружена в слюнных железах и экзокринной части поджелудочной железы, а ее тканеспецифические изоферменты можно разделить методом электрофореза или с использованием ингибиторов.

Клиническое значение данного фермента связано, в первую очередь, с дифференциальной диагностикой «острого живота». Активность амилазы в плазме обычно возрастает при остром панкреатите, и превышение верхнего предела нормы более чем 10 раз (крайне редкое при других видах патологии) является диагностическим критерием. Менее выраженное повышение (в 5 раз и более) может также сопровождать панкреатит и другие неотложные формы острого живота, особенно прободение дуоденальной язвы.

Фермент экскретируется с мочой. В плазму крови амилаза поступает в норме как из поджелудочной, так и из слюнных желез. Измерение активности изоформы амилазы, специфичной для поджелудочной железы, способно увеличить диагностическую специфичность определения активности амилазы плазмы.

## **11.2. Измерения активности ферментов при заболеваниях**

**Болезни печени.** Увеличение у пациента с желтухой активности аспартат- или аланинтрансаминазы в 10 раз и более от верхней границы нормы свидетельствует в пользу того, что желтуха является результатом повреждения гепатоцитов. Подъем активности АлАТ плазмы в 2–3 раза выше верхнего предела нормы характерен для холестаза. Активность трансаминаз слегка повышена при холестазе, но обычно не более чем в 2–3 раза по сравнению с нормой. Активность АлАТ не повышается более чем в 2 раза при заболеваниях с преимущественным повреждением гепатоцитов.

Высокая трансаминазная активность обычно предшествует всем другим ранним биохимическим сдвигам при гепатите, включая подъем концентрации билирубина в плазме. Повышение активности специфической для печени формы АлАТ часто является единственным биохимическим отклонением у пациентов с компенсированным циррозом и объемными поражениями печени, такими, как вторичные метастазы опухоли.

$\gamma$ -Глутамилтрансфераза широко используется в качестве «фермента печени», но у больных с желтухой измерение активности ГГТ дает мало информации в сравнении с анализом других ферментов и тестированием функции печени.

**Болезни сердца.** При подозрении на наличие инфаркта миокарда традиционно проводится определение активности ферментов плазмы, хотя установлено, что в биохимическом подтверждении диагноза нуждаются только 15–30% пациентов. Многие пациенты с инфарктом миокарда имеют классический анамнез с сильной сдавливающей загрудинной болью, иногда отдающей в руку или челюсть, и типичные изменения ЭКГ. Инфаркт миокарда может протекать и атипично или даже без клинических проявлений, в особенности у пожилых людей.

Инфаркту миокарда сопутствуют достоверные изменения активности в плазме КК, АсАТ и  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназы. Изофермент МВ креатинкиназы появляется в плазме первым после инфаркта миокарда и затем быстро удаляется из кровотока. При интерпретации данных по активности ферментов плазмы следует учитывать время забора образцов крови относительно времени предполагаемого инфаркта. «Временное окно» результативного теста на креатинкиназу составляет от 12 до 36 ч.

Поскольку изменения активности АсАТ неспецифичны, наиболее информативным, с точки зрения ранней диагностики инфаркта миокарда, ферментом становится креатинкиназа (или ее МВ-изоформа). В то же время у немногочисленных пациентов, поступивших через несколько дней после подозреваемого инфаркта (часто с нетипичной клинической картиной), важная роль принадлежит определению активности  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназы.

Измерение активности ферментов может оказаться полезным у пациентов с загрудинными болями при отсутствии типичных изменений ЭКГ. Высокие концентрации общей КК (при условии, что отсутствуют повреждения скелетных мышц) или КК-МВ подтверждают диагноз инфаркта миокарда.

Если у пациента с загрудинными болями не обнаруживается повышение активности КК, диагноз инфаркта миокарда маловероятен. Отсутствие снижения КК в соответствии с нормальной временной кривой свидетельствует о распространении инфаркта или о повторном инфаркте.

Если тромболитическая терапия является успешной в достижении реперфузии, наблюдается быстрый рост в плазме концентрации маркеров повреждения сердечной мышцы (феномен отмывки). Более медленный рост наблюдается при сохранении неполной реперфузии. Последовательные пробы на КК-МВ или миоглобин дают, по-видимому, самое раннее биохимическое доказательство реперфузии.

**Злокачественные заболевания.** Злокачественные новообразования, как правило, сопровождаются изменениями активности ферментов плазмы. Они могут иметь опухолевое происхождение, т. е. опухоль сама выделяет нормальные или измененные формы фермента (например, кислая фосфатаза при карциноме предстательной железы, изофермент Регана ЩФ при карциноме легких), или могут быть связаны с опухолью, т. е. являться реакцией окружающих тканей на присутствие опухоли (например, ЩФ при опухолях печени и костной ткани). Повышенная активность ЩФ в плазме может быть вызвана метастазами у пациента с выявленной карциномой. При случайном обнаружении повышенной концентрации ЩФ в плазме следует рассмотреть возможность метастазирования клинически «молчащей» опухоли.

**Моча.** Измерение концентрации ферментов в моче технически сложно из-за присутствия ингибиторов, но определение некоторых из них, например, амилазы, может быть весьма полезным. Последняя экскретируется с мочой, и высокая активность амилазы в моче отражает увеличение ее активности в плазме. Измерение активности амилазы в моче может помочь в диагностике кратковременных эпизодов панкреатита, когда активность амилазы в плазме повышается лишь в течение коротких периодов. Однако в большинстве случаев острого панкреатита активность амилазы в плазме остается повышенной в течение нескольких дней.

## **В Ы В О Д Ы к главе 11**

---

---

1. В плазме присутствуют ферменты, выполняющие в крови свою физиологическую функцию, например, ренин и факторы свертывания крови, а также те, которые освобождаются из клеток в результате их повреждения или нормального клеточного обновления. Диагностическая энзимология, в основном, имеет дело с последней группой ферментов, и

измерение их активности в плазме может быть полезным диагностическим показателем места и степени повреждения ткани. Примерами таких ферментов могут служить креатинкиназа, освобождающаяся из сердечной мышцы в результате инфаркта миокарда или при повреждении скелетной мускулатуры, а также широко распространенные трансаминазы, которые освобождаются в кровь при ряде патологических состояний, включая гепатит, инфаркт миокарда и повреждение скелетных мышц.

2. Немногие ферменты, определяемые с диагностическими целями в плазме, являются тканеспецифическими, но когда источник повышенной ферментативной активности в плазме не установлен (по клиническим или другим данным), информация о ее тканевом происхождении может дать определение изоферментов (молекулярные варианты фермента, которые имеют сходную каталитическую активность, но различную химическую структуру, что делает возможным их разделение иммунохимически или методом электрофореза). Так, определение изоферментов ЩФ способствует выявлению источника повышения активности этого фермента в плазме (печень, кости или другой орган), а определение изоферментов креатинкиназы дает возможность распознать ее происхождение из сердечной или скелетных мышц.

3. В целях диагностики часто измеряется активность трансаминаз, попадающих в плазму из печени при гепатите или из поврежденных мышечных клеток; амилазы — возрастающая при остром панкреатите; и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, чувствительного, но неспецифического индикатора гепатобилиарной патологии, используемого также для выявления злоупотребления алкоголем.

4. Определение ферментов в других биологических жидкостях может также давать полезную диагностическую информацию, а измерение ферментов в образцах ткани может быть решающим при постановке диагноза определенных наследственных метаболических заболеваний.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

1. В каких лабораториях проводят исследования изменения активности ферментов при диагностике и лечении ряда заболеваний?

2. Как можно определить относительную специфичность фермента к определенной ткани при ее повреждении?

3. Почему с целью постановки диагноза и эффективного лечения при гепатитах чаще всего используют аланин- и аспартаттрансаминазы, а при инфаркте миокарда — креатининкиназу и лактатдегидрогеназу?

## Глава 12. БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Определение содержания лекарственных веществ в жидких средах организма в лабораториях клинической биохимии имеет три основные цели: 1) получение информации относительно диагноза и лечения пациентов, у которых подозревается передозировка препарата; 2) получение аналогичной информации о пациентах, принимающих препараты по медицинским показаниям; 3) проведение скрининга на их терапевтическое применение. В этой главе рассматриваются указанные выше аспекты и метаболические последствия некоторых распространенных отравлений.

Все пациенты, принимающие лекарства, должны находиться под наблюдением для оценки результатов лечения и выявления побочных эффектов. С этими же целями могут использоваться и лабораторные тесты, например, изменение концентрации глюкозы в крови пациента, страдающего диабетом и принимающего инсулин, или тесты на содержание тироксина и ТТР у пациента, страдающего тиреотоксикозом и получающего карбимазол. Кроме того, на лабораторию может быть возложена задача наблюдать возможные токсические эффекты, например протеинурии у пациентов, принимающих пеницилламин, или нарушений функции щитовидной железы у пациентов, принимающих йодсодержащий антиаритмический препарат амиодарон.

Индивидуальная реакция на лекарственный препарат зависит от многих факторов, например, от возраста, пола, функции почек, одновременного приема других лекарственных средств. Эти факторы должны учитываться при подборе дозы лекарства, но во многих случаях к оптимальной дозе приходят, начав лечение со стандартной дозы и затем корректируя ее в зависимости от наблюдаемого ответа на терапию.

Трудно также подобрать дозу на основании терапевтического эффекта, когда доза лекарственного препарата, необходимая для достижения терапевтического эффекта, близка к токсической. В таких случаях определение концентрации препарата в плазме крови может предоставить ценную объективную информацию.

Воздействие некоторых препаратов на печень

	Некроз печени	Гепатоподобная реакция	Хронический гепатит	Застой желчи
α-метилдофа	+	+	+	+
аспирин	+			
карбамазепин				+
хлорбутин		+		+
хлордиазепоксид		+		
аминазин				+
хлорпропамид				+
хлортетрациклин	+			
цитотоксические лекарства	+			
дантролен	+	+	+	
эритромицин				+
сульфат железа	+			
фтороган	+	+		+
индометацин				+
изониазид		+	+	
ингибиторы MAO		+		
метотрексат			+	
нитрофурантоин		+	+	+
оксифенизатин		+	+	
п-аминосалицило- вая кислота		+		+
парацетамол				
фенотиазины	+		+	
бутадиион				+
дифенин		+		+
пропилтиоурацил		+		
17α-алкилстероиды (в пероральных контрацептивах)	+			+
бутамид				+

Время взятия пробы крови после приема препарата может иметь большое значение; чувствительность органа-мишени может варьироваться в зависимости от генетических факторов, режима питания, присутствия других препаратов и состояния

здоровья пациента. Вариациям подвержены скорости всасывания, метаболизма и экскреции лекарств. Лекарственные вещества экскретируются с мочой или желчью, часто после инактивации. Экскреция может быть нарушена при заболеваниях печени или почек

Помимо индивидуального подбора медикаментозной терапии, измерение концентрации препаратов в плазме может использоваться для выявления предполагаемой токсичности и оценки выполнения пациентом назначений врача.

### **12.1. Определение концентрации лекарственного вещества в плазме**

Многие лекарства, подобно целому ряду эндогенных соединений, частично инактивируются в результате связывания, особенно с альбумином. Большинство методов позволяют измерить суммарные концентрации свободных и связанных веществ. При уменьшении связывания лекарства с белками значительная доля лекарства в плазме находится в активной форме. Выбираемая методика оценки должна быть специфична для данного лекарственного вещества или его активного метаболита, и на нее не должны оказывать влияния другие лекарства, которые пациент может принимать.

Как и при других биохимических исследованиях, концентрация лекарственных веществ в плазме сравнивается со стандартными значениями. Это диапазон между минимально эффективной и максимально безопасной концентрацией вещества. Для некоторых пациентов лекарство может быть эффективно в концентрации меньшей, чем общепринятая минимально эффективная. Однако иногда для достижения оптимального результата лечения необходимо поддерживать концентрацию препарата на уровне, превышающем верхнюю границу терапевтической дозы. Эти диапазоны концентраций не абсолютны; например, гипокалиемия повышает чувствительность к дигоксину и значительно снижает верхнюю границу терапевтической дозы. Лекарственные средства могут индуцировать синтез ферментов, катализирующих реакции их инактивации. Для получения желаемого эффекта для больных могут потребоваться дозы ле-

карств, значительно превышающие обычную концентрацию. Некоторые лекарства конкурируют за связывание альбумином плазмы крови, наоборот, отдельные лекарства оказываются синергистами. Эти факторы создают дополнительные трудности при интерпретации содержания лекарств для больных, принимающих много лекарств одновременно.

Доказано важное значение для клинических исследований лишь нескольких лекарств. К числу лекарственных средств, измерение концентрации которых полезно для терапевтического контроля, относятся следующие:

**Дигоксин.** Определение содержания этого лекарства в плазме крови может иметь важное значение: 1) для оценки выполнения больным назначений врача; 2) для пожилых пациентов, у которых низкий порог токсичности; 3) если трудно рассчитать адекватную дозу лекарства из-за массы тела пациента (например, маленьких детей) или в связи с нарушением экскреции при дисфункции почечных клубочков. Дигоксин часто используется для лечения сердечной недостаточности с мерцательной аритмией, которая распространена у лиц старшего возраста. Измерение концентрации дигоксина в плазме необходимо не только для оценки правильности назначаемой дозы, но и для диагностики токсичности дигоксина, а также для контроля соблюдения пациентом схемы лечения. Невыполнение пациентом назначений врача является частой причиной отсутствия эффекта от терапии.

Общепринятый терапевтический диапазон концентрации дигоксина в плазме составляет 1,0–2,6 нмоль/л. После приема препарата отмечается значительное повышение его концентрации в плазме, поэтому забор крови для определения средней стабильной концентрации должен проводиться не ранее чем через 6 ч.

Терапевтический эффект дигоксина минимален, если концентрация в плазме ниже 1,0 нмоль/л; отмечается токсичность, если концентрация превышает 2,6 нмоль/л. Однако корреляция между концентрацией дигоксина в плазме и его терапевтическим эффектом относительно невелика. Признаки токсичности могут иногда наблюдаться у больных с концентрацией дигоксина в плазме меньше 2,6 нмоль/л, в то время как другие

без каких-либо признаков токсического эффекта переносят концентрации, на 50% превышающие верхнюю границу терапевтической дозы.

Этот феномен является результатом существования различных факторов, изменяющих терапевтический ответ на данную концентрацию дигоксина в плазме. Особую проблему представляет гипокалиемия, поскольку многие пациенты, получающие дигоксин, одновременно принимают диуретики вследствие застойной сердечной недостаточности. Поэтому при оценке значения определения концентрации дигоксина в плазме очень важно учитывать особенности конкретной клинической ситуации.

**Теofilлин.** Теофиллин — бронходилататор, который используется для лечения бронхиальной астмы и особенно при лечении приступов астмы у детей. Реакция на теофиллин хорошо коррелируется у разных пациентов в зависимости от его концентрации в плазме. Терапевтическая доза теофиллина 55–100 мкмоль/л (у детей 25–80 мкмоль/л); при более высоких концентрациях может проявляться токсичность, главным образом, в виде нарушения сердечного ритма. У детей, для которых препарат используется в качестве стимулятора дыхания, происходит превращение теофиллина в кофеин; последний также фармакологически активен. Поэтому по возможности его концентрация в крови должна определяться параллельно с концентрацией теофиллина.

**Циклоспорин.** Циклоспорин — иммуносупрессант, который широко используется после операций трансплантации для профилактики отторжения пересаженных органов. Он нефротоксичен, но этого эффекта можно избежать, контролируя концентрацию препарата в плазме. Определению токсичной концентрации может помочь уровень креатинина, поскольку оба состояния вызывают повышение содержания креатинина в плазме.

**Аминогликозидные антибиотики.** Эти антибиотики (например, гентамицин) обладают нефро- и ототоксичностью, но для достижения бактерицидного эффекта необходимы относительно высокие их концентрации. Период полувыведения аминогликозидов из плазмы короткий. Токсичность зависит от концентрации

препарата в крови непосредственно перед введением очередной дозы. Для бактерицидного действия необходима достаточно высокая концентрация, которая достигается вскоре после введения дозы препарата, хотя слишком высоких концентраций следует избегать. Если концентрация перед приемом лекарства слишком низка, то, не увеличивая дозу, можно вводить препарат чаще, уменьшая промежутки времени между отдельными введениями.

## 12.2. Отравление лекарственными веществами

### Парацетамол

Основными продуктами метаболизма парацетамола являются безвредные конъюгаты глюкуронида и сульфата, которые выводятся с мочой. Небольшое его количество при участии ферментной системы цитохром P<sub>450</sub> превращается в высокотоксичный метаболит (N-ацетил-бензохинонимин). В норме его детоксикация происходит путем связывания с глутатионом. Однако при передозировке большая его часть превращается в токсичный метаболит. Если запасов глутатиона недостаточно для обезвреживания этого метаболита, возникает поражение печени. Метаболит также нефротоксичен, и помимо поражения печени возможно развитие почечной недостаточности.

**Клинические проявления.** Действие парацетамола развивается постепенно, и в первые 24 ч после передозировки может не возникать никаких клинических расстройств, за исключением анорексии, тошноты и рвоты. Сознание обычно не нарушено. Если развивается поражение печени, возникают боли в животе и болезненность печени при пальпации, изменяются показатели функции печени (удлинится протромбиновое время, повышаются содержание билирубина и активность трансаминазы в плазме). Наиболее важным признаком тяжести отравления является протромбиновое время. При развитии почечной недостаточности концентрация креатинина в плазме ярче характеризует функцию почек, чем концентрация мочевины, поскольку синтез мочевины в печени может быть снижен. При массивных передозировках может развиваться острая печеночная недостаточность.

По концентрации парацетамола в плазме можно предсказать вероятность повреждения печени. Пробу крови следует брать не ранее чем через 4 ч после приема препарата. Концентрация препарата в плазме может служить контролем при лечении больного антидотом.

**Признаки и симптомы отравления парацетамолом:**

- до 24 ч — анорексия, тошнота и рвота;
- до 48 ч — боли в животе, болезненность печени при пальпации, удлинненное протромбиновое время, повышение активности трансаминазы и содержания билирубина;
- после 48 ч — желтуха, энцефалопатия, почечная и печеночная недостаточность.

Определение концентрации на поздних сроках показано для подтверждения диагноза. Имеются данные о том, что лечение N-ацетилцистеином дает положительный эффект даже спустя 30 ч после приема парацетамола.

**Лечение.** N-ацетилцистеин вводится внутривенно, сначала в высокой дозе, затем в более низкой в течение 20 ч. Концентрация креатинина в плазме и протромбиновое время определяются перед началом лечения и в момент его окончания. Действие N-ацетилцистеина и метионина связано со стимуляцией синтеза глутатиона в печени, благодаря чему увеличивается способность печени обезвреживать активный метаболит парацетамола.

В процессе лечения отравления парацетамолом промывание желудка или назначение рвотных средств имеет значение только в первые 4 ч после приема препарата. При этом необходимо поддерживать степень гидратации организма пациента. Для этой цели предпочтительно использовать 5%-ный раствор глюкозы, так как при поражении печени может наблюдаться тенденция к развитию гипогликемии. Профилактически назначается витамин К. При развитии печеночной недостаточности жизненно важное значение приобретает тщательное клиническое и лабораторное наблюдение за пациентом.

### **Салицилаты**

Отравление салицилатами, обычно аспирином (ацетилсалициловой кислотой), встречаются часто и может вызвать глубокие нарушения метаболизма. Хотя специфического антидота



Рис. 18. Патофизиология отравления салицилатами

не существует, должны быть предприняты меры по увеличению экскреции препарата. Верхняя граница терапевтической дозы составляет примерно 2,5 ммоль/л (35 мг/100 мл), но ранний симптом токсического действия аспирина — звон в ушах — может возникнуть и при более низких концентрациях. Развивающиеся метаболические нарушения включают в себя стимуляцию дыхательного центра, нереспираторный ацидоз, разобщение процессов окислительного фосфорилирования и раздражение рвотного центра.

**Лечение.** Специфического противоядия для аспирина не существует. Аспирин в результате гидролиза превращается в салициловую кислоту — активную форму препарата, которая выводится с мочой в неизмененном виде; другие метаболиты представлены разнообразными неактивными конъюгатами. Основным способом удаления препарата из организма является выведение с мочой его конъюгатов. Если моча имеет кислую реакцию, то салициловая кислота находится в неионизированной форме и после фильтрации в клубочках реабсорбируется в почечных канальцах. Если реакция мочи щелочная, то терапевтические меры не дают эффекта, обычно необходимо проведение гемоперфузии или гемодиализа. Концентрация салицилатов в плазме должна определяться в период лечения для оценки его эффективности.

### 12.3. Алкоголь

Специфического антидота для этанола не существует; передозировка лекарственных препаратов нередко осложняется одновременным приемом алкоголя. Последний потенцирует действие многих из них, и определение концентрации алкоголя в крови может в ряде случаев объяснить симптомы, возникающие при лечении передозировки лекарств.

Определение содержания алкоголя в крови может также иметь значение при лечении пациентов с травмами головы, когда влияние алкоголя может затруднять оценку степени тяжести повреждения головного мозга, вызванного непосредственно травмой.

**Клинические проявления и эффекты.** Хронический алкого-

лизм в настоящее время является одной из основных проблем здравоохранения во многих регионах мира. Помимо хорошо известного отрицательного влияния на печень, хроническое употребление алкоголя оказывает повреждающее воздействие на многие другие органы и ткани организма. Метаболическими последствиями употребления алкоголя являются гипертриглицеридемия, гипогликемия, гипогонадизм, гиперурикемия, вариант синдрома Кушинга, дефицит тиамина (витамина В<sub>1</sub>) и кожная печеночная порфирия. Определение концентрации алкоголя в крови может иметь значение при постановке диагноза алкоголизма.

Предложено считать концентрацию этанола в пробе крови, взятой в любой момент времени, диагностической, если она превышает 65 ммоль/л (300 мг/100 мл); при отсутствии симптомов диагностической является концентрация 33 ммоль/л (150 мг/100 мл). Сочетание повышения активности  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в плазме и увеличенного среднего объема эритроцита является характерным и чувствительным, хотя и не абсолютно специфичным, показателем злоупотребления алкоголем.

## **В Ы В О Д Ы к главе 12**

---

---

1. Знание концентрации лекарственного препарата в плазме крови является полезным для принятия решения о назначаемой дозе. Особое значение это имеет в тех случаях, когда терапевтический индекс препарата низок, т. е. концентрация препарата в плазме, вызывающая максимальный терапевтический эффект, незначительно отличается от концентрации, проявляющей токсический эффект. Для рационального использования величин концентраций препарата в вышеуказанных целях должны существовать предсказуемые и определяемые взаимосвязи между концентрацией препарата и его эффектом. Однако для многих лекарственных препаратов мониторинг их концентраций не является необходимым, например, в тех случаях, когда эффект может быть оценен клинически, или по совокупности клинических и лабораторных данных, или когда малотоксичный препарат оказывает лечебное действие при назначении в стандартных дозах. Мониторинг также не имеет значения, когда эффект препарата обусловлен действием его метаболита, за исключением тех случаев, когда может быть измерена концентрация метаболита.

2. Определение концентраций химических веществ в жидкостях организма имеет значение при лечении передозировок лекарственных препаратов и отравлений. Лечение многих форм передозировок лекарств и отравлений является в основном консервативным, из-за чего идентификация отравляющего вещества не оказывает большого непосредственного влияния на ход лечения. Однако измерение концентраций может быть очень полезным при лечении отравлений ядами, для которых существуют специфические антидоты, или в случаях, когда могут быть предприняты меры по усилению их экскреции. Так, решение о лечении передозировки парацетамола N-ацетилцистеином основывается на вероятности развития у больного печеночной недостаточности, которую можно предсказать, исходя из концентрации парацетамола в плазме (при условии, что известно время приема парацетамола). При передозировке салицилатов, хотя специфического антидота не существует, выведение препарата может быть ускорено путем алкализации мочи. При этом знание концентрации препарата в плазме позволяет определить, когда к данному методу следует прибегнуть.

3. При передозировках и отравлениях у пациентов часто развиваются метаболические осложнения, лечение которых требует тесного сотрудничества врача с клинической лабораторией. Передозировка салицилатов, например, может привести к глубоким нарушениям кислотно-основного равновесия, метаболизма глюкозы и баланса электролитов. Серийные измерения концентрации препарата в плазме продемонстрируют эффективность любого вида лечения, направленного на усиление его экскреции.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

---

---

1. От чего зависит индивидуальная реакция на лекарственный препарат?

2. Какое физиологическое значение имеет связывание лекарств с белками крови, особенно с альбумином?

3. Как отражается на эффективности отдельных препаратов конкуренция некоторых лекарств за связывание с альбумином плазмы крови?

4. Как отражается на обезвреживании токсических метаболитов лекарств, особенно парацетамола, недостаточность глютамина при поражении печени?

5. С какой целью применяют мочегонные средства при отравлении салицилатами, в частности аспирином?

## ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов В. А., Морозова В. Т., Марцевская Р. Л. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. — М.: Центр, 1999.
2. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под ред. М. А. Базарновой, В. Т. Морозовой. — Киев, 1990.
3. Рябов С. И. Функциональная нефрология. — М., 1997.
4. Зилва Дж. Ф., Пэннелл. Клиническая химия в диагностике и лечении. — М.: Медицина, 1988.
5. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. — Минск: Беларусь, 2000.
6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб, 1995.
7. Кухта В. К., Морозкина Т. С., Таганович А. Д., Олецкий Э. И. Основы биохимии. — М.: Медицина, 1999.
8. Маршалл В. Дж. Клиническая биохимия. — М.—СПб: Изд-во БИНОМ — «Невский диалект», 1999.
9. Методы клинических лабораторных исследований: Учебник / Под ред. проф. В. С. Камышникова. — М.: «Медпрессинформ», 2009. Раздел III. Биохимические исследования.
10. Пустовалова Л. М. Практикум по биохимии. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1999.
11. Клиническая биохимия / Под ред. акад. В. А. Ткачука: Учебное пособие. — М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
12. Лифшиц В. М., Сидельникова В. И. Биохимические анализы в клинике: Справочник. — М.: Мед. информ. агентство, 2001.
13. Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М.: «Мир», 1993.
14. Лабораторный практикум по биологической химии / Под ред. проф. Т. С. Федоровой. — Томск, 2002.

15. *Обидов О. О.* Практикум по фармакологической биохимии: Учебное пособие для студентов-фармацевтов. – Ташкент: «Фан», 2008.
16. Биохимическая идентификация патологических процессов в клинике и эксперименте / Под ред. Ю. А. Князева. – М., 1983.
17. *Змушко С. И., Белозеров Е. С.* Медикаментозные осложнения. – СПб, 2001.
18. Руководство по контролю качества лабораторных исследований. Ч. 1. – Ташкент: «Ибн Сино», 2001.
19. *Захария Е. А. и др.* Лабораторная диагностика ИБС. – Киев: изд. «Здоровье», 1989.
20. Лабораторные методы исследования в клинике / *Меньшиков В. В. и др.* – М.: Медицина, 1987.
21. *Северин Е. С.* Биохимические основы патологических процессов. – М.: Медицина, 2002.
22. *Титов В. Н.* Лабораторные и инструментальные исследования в диагностике. – М.: Медицина, 2000.
23. *Колоколов Е. В.* Анализы: Полный справочник по терапии. – М.: ЭКСМО, 2007.
24. Интерпретация клинико-лабораторных тестов. Ч. 3. – Ташкент, 2005.
25. *Арипов А. Н., Фесенко Л. М.* Клинико-биохимические методы. – Ташкент, 2000.
26. *Михайлов В. Г.* Лабораторные показатели и их клинико-диагностическое значение. – Ташкент, 2004.
27. Биохимические методы исследования в клинике: Учебное пособие. – Томск, 2002.
28. Энциклопедия клинического обследования больного: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998.
29. Биохимические компоненты свертывания крови. – Свердловск: «Урал», 1990.

## О Г Л А В Л Е Н И Е

<i>Введение</i> .....	3
<b>Глава 1. Биохимия крови</b> .....	6
1.1. Химический состав крови.....	6
1.2. Ферменты плазмы.....	8
1.3. Биохимия эритроцитов.....	8
1.4. Синтез гема.....	10
1.5. Строение, свойства и функции гемоглобина. Гемоглобинопатии.....	10
<b>Глава 2. Система гемостаза</b> .....	14
2.1. Компоненты системы свертывания.....	14
2.2. Фибринолиз.....	19
2.3. Клиническое значение определения концентрации фибриногена.....	23
<b>Глава 3. Белки плазмы крови и их значение при диагностике</b> .....	25
3.1. Общий белок плазмы.....	27
3.2. Специфические белки плазмы и их характеристика.....	29
3.3. Клиническое значение исследования общего белка и белковых фракций крови.....	32
3.4. Отдельные белки плазмы.....	34
3.5. Показания к определению содержания белка.....	39
<b>Глава 4. Нарушение углеводного обмена</b> .....	42
4.1. Обмен глюкозы.....	42
4.2. Сахарный диабет.....	46
4.3. Клинические и биохимические особенности сахарного диабета.....	49
4.4. Гипогликемия.....	55
4.5. Исследование нарушений обмена углеводов.....	57
<b>Глава 5. Нарушение липидного обмена</b> .....	63
5.1. Липиды плазмы.....	63
5.2. Липопротеины.....	64
5.3. Регуляция содержания холестерина в плазме и клетках. Роль ЛПНП и ЛПВП.....	68
5.4. Клинические проявления нарушений метаболизма липидов.....	73

<b>Глава 6. Нарушение функции почек.....</b>	<b>80</b>
6.1. Креатинин плазмы.....	82
6.2. Почечные расстройства и протеинурия.....	83
<b>Глава 7. Нарушение функции печени.....</b>	<b>88</b>
7.1. Метаболизм билирубина и желтуха.....	91
7.2. Ферменты для оценки функции печени.....	94
7.3. Лекарства и печень.....	96
<b>Глава 8. Гипоталамус и гипофиз.....</b>	<b>100</b>
8.1. Гормоны передней доли гипофиза.....	102
8.2. Воздействие лекарственных средств.....	106
8.3. Нарушение функции передней доли гипофиза.....	107
8.4. Гормоны задней доли гипофиза.....	111
<b>Глава 9. Надпочечники.....</b>	<b>114</b>
9.1. Биосинтез стероидных гормонов надпочечников.....	115
9.2. Определение надпочечниковых стероидных гормонов.....	116
9.3. Регуляция секреции стероидов надпочечников.....	118
9.4. Заболевания коры надпочечников.....	120
9.5. Заболевания мозгового вещества надпочечников.....	127
<b>Глава 10. Щитовидная железа.....</b>	<b>131</b>
10.1. Метаболизм гормонов щитовидной железы.....	131
10.2. Гормоны щитовидной железы.....	134
10.3. Общий тироксин и трийодтиронин.....	136
10.4. Заболевания щитовидной железы.....	138
<b>Глава 11. Клиническая энзимология.....</b>	<b>142</b>
11.1. Ферменты, имеющие диагностическое значение.....	144
11.2. Измерения активности ферментов при заболеваниях.....	149
<b>Глава 12. Биохимические аспекты действия лекарственных средств.....</b>	<b>153</b>
12.1. Определение концентрации лекарственного вещества в крови.....	155
12.2. Отравление лекарственными веществами.....	158
12.3. Алкоголь – клинические проявления и эффекты.....	161
<b>Литература.....</b>	<b>164</b>



**Абидов Алим Абидович**

## **ЛАБОРАТОРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

*Учебник для студентов фармацевтических и медицинских вузов*

Ташкент  
Национальное общество  
философов Узбекистана  
100000, г. Ташкент, ул. Матбуотчилар, 32

Редактор *О. Ключева*  
Компьютерная верстка *О. Ключева*

№ лицензии: АІ №110, 15.07.2008.  
Подписано в печать 16.06.2011. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печать офсетная.  
Гарнитура TimesUZ. Кегль 10; 9. Усл. печ. л. 11,0. Уч.-изд. л. 10,5.  
Тираж 500 экз. Заказ № 16.

Отпечатано в типографии  
ООО «START-TRACK PRINT»  
Адрес: г. Ташкент, ул. 8 Марта, 57